



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Obsługi Rady Przejrzystości

Wniosek o objęcie refundacją
leku Sandoglobulin P
we wskazaniu: leczenie przetoczeniami
immunoglobulin w chorobach neurologicznych
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-RK-4351-5/2014

Data ukończenia: wrzesień 2014

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

GBS – Zespół Guillain-Barre

IS – istotne statystycznie

IVIg – immunoglobulina ludzka normalna w podaniu dożylnym

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.)

MMN – Wielogniskowa neuropatia ruchowa

PE – plazmafereza

PRED - prednizolon

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	10
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	10
2.5.2. Status rejestracyjny	10
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3. Ocena analizy klinicznej	11
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	12
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	12
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	12
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	12
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	12
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	13
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	13
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	19
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	24
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	27
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	27
4. Ocena analizy ekonomicznej	30
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	30
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	30
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	31
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	33
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	33
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	35
5. Ocena analizy wpływu na budżet	35
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	35
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	37
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	38
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	38
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	39

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	39
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
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	39
11. Opinie ekspertów.....	39
12. Kluczowe informacje i wnioski	40
13. Źródła.....	44
14. Załączniki	44

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

MZ-PLA-460-21351-4/DJ/14

13.08.2014

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

12.10.2014

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: Sandoglobulin P, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 6 g, 1 but. a 6 g, kod EAN: 5909990354412

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)



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:

IMED Poland Spółka z o.o.

ul. Puławska 314

02-819 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

IMED Poland Spółka z o.o.

ul. Puławska 314

02-819 Warszawa

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. Kedrion S.p.A. – Ig Vena
4. Biotest Pharma GmbH – Intratect, Pentaglobin
5. Instituto Grifols S.A. – Flebogamma DIF
6. CSL Behring GmbH – Privigen
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. Kedrion S.p.A. – Ig Vena
 4. Biotest Pharma GmbH – Intratect, Pentaglobin
 5. Instituto Grifols S.A. – Flebogamma DIF
 6. CSL Behring GmbH – Privigen
 7. Baxter Polska – Kiovig, Gammagrad S/D
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 13 sierpnia 2014 r., znak: MZ-PLA-460-21351-4/DJ/14 (data wpływu do AOTM 13 sierpnia 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 produktu leczniczego: Sandoglobulin P (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”. Wraz ze zleceniem przekazano Agencji wniosek refundacyjny wraz z następującymi analizami:

- Analiza problemu decyzyjnego: Sandoglobulin P[®] (immunoglobulina ludzka normalna) w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo, przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej oraz miastonii, Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0, Kraków 2014
- Analiza kliniczna: Sandoglobulin P[®] (immunoglobulina ludzka normalna) w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo, przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej oraz miastonii, Analiza kliniczna, Wersja 1.0, Kraków 2014
- Analiza ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia: Sandoglobulin P[®] (immunoglobulina ludzka normalna) w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo, przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej oraz miastonii, Analiza ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.0, Kraków 2014

Pismem z dnia 22 sierpnia 2014 r., znak: AOTM-RK-4351-5(2)/MAW/2014 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla leku Sandoglobulin P względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.

Pismem z dnia 26 sierpnia 2014 r. znak: MZ-PLA-460-21481-3/DJ/14 Minister Zdrowia zwrócił się do Agencji z prośbą o wydanie rekomendacji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny preparatu immunoglobuliny w terminie do 6 października 2014 r.

Pismem z dnia 26 sierpnia 2014 r. znak: MZ-PLA-460-16089-25/MS/14 Minister Zdrowia wezwał podmiot odpowiedzialny do uzupełnienia wniosku w ciągu 14 dni w kontekście wskazanych przez Prezesa Agencji uchybień.

Pismem z dnia 27 sierpnia 2014 r. znak: AOTM-RK-4351-5(4)/AnZ/2014 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia prośbę o zwrócenie się do wnioskodawców o przedstawienie dowodów naukowych potwierdzających zasadność wniosku w zakresie wskazań pozarejestacyjnych.

Pismem z dnia 28 sierpnia 2014 r. znak: MZ-PLA-460-19041-37/DJ/14 Minister Zdrowia przekazał informację, iż wezwał podmiot odpowiedzialny do uzupełnienia wniosku w kontekście wskazanych przez Prezesa Agencji uchybień w ciągu 14 dni.

Pismem z dnia 28 sierpnia 2014 r. znak: AOTM-RK-4351-5(7)/MAW/2014 Prezes Agencji zwrócił się z prośbą do podmiotu odpowiedzialnego o udostępnienie dokumentów źródłowych uwzględnionych w zaktualizowanych o wymagania minimalne analizach klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet.

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

Pismem z dnia 8 września 2014 r. znak: MZ-PLR-1610-221/MS/14, Minister Zdrowia przekazał dokumentację przesłaną przez Wnioskodawcę w ramach uzupełnienia procedowanego wniosku. Wnioskodawca nie przekazał uzupełnień, o które wnosili Minister Zdrowia w piśmie MZ-PLR-460-16089-25/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 pozarejestacyjnymi).” (tj. wskazania: wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN); 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); zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym). Zamiast tego wnioskodawca przedstawił wyjaśnienia, wskazując że „decyzję o zakresie wskazań ujętych w analizach załączonych do wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oparto na wcześniejszej korespondencji podmiotu odpowiedzialnego z Departamentem Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia. W odpowiedzi w piśmie MZ-PLA-460-19041-16/DJ/13 z dnia 16 grudnia 2013 odnośnie zapytania podmiotu odpowiedzialnego w sprawie zakresu wskazań refundowanych dla preparatów immunoglobulin podano, że **w projekcie programu ujęto również wskazania neurologiczne, które nie są wymienione w zakresie wskazań rejestracyjnych produktów podmiotu odpowiedzialnego i oczekuje się, że złożone wnioski z dołączonymi analizami będą dotyczyły wskazań ujętych w ChPL.** Podano również, że odnośnie schorzeń spoza zakresu wskazań rejestracyjnych Minister Zdrowia skorzysta z uprawnień wynikających z art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)” (wytłuszczenie podmiotu odpowiedzialnego).

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 12 września 2014 r. znak: AOTM-RK-4351-5(15)/MAW/2014 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację o nie przekazaniu przez wnioskodawcę uzupełnień, o które wnosił Minister Zdrowia w piśmie, znak: MZ-PLR-460-16089-25/MS/14, tj. nie przedstawienia w dołączonych analizach dowodów potwierdzających skuteczność kliniczną, ekonomiczną oraz szacujących wpływ na budżet płatnika publicznego we wskazaniach: wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN); 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) zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym. Jednocześnie Prezes Agencji zwrócił się z prośbą o wskazanie właściwego zdaniem Ministra Zdrowia sposobu dalszego postępowania Agencji ws. oceny przedmiotowego wniosku, zgodnego z zapisami art. 35 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.). W odpowiedzi, pismem z dnia 16 września 2014 r., znak MZ-PLA-4610-46(1)/DJ/14, Minister Zdrowia przekazał, iż „Agencja Oceny Technologii Medycznych (...) powinna dokonać oceny uzgodnionego z wnioskodawcami programu lekowego.”

Zwrócono się także o opinie do 5 ekspertów klinicznych. Odpowiedzi udzieliło 3 ekspertów klinicznych.

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 oraz wielogniskowej neuropatii ruchowej (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 informacje (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), że bywają uznawane za przynależne do kodu G61.8, wobec czego w piśmie nr AOTM-RK-4351-6(2)/APe/2014 przedstawiono MZ propozycję dołączenia w tytule programu kodu G61.8. Pismem 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:

- 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,

- 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,
- 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 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 164/2013z 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.

Szczegóły patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych (Zał. 1), Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 1.1 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: 1.2 Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych.

2.4. Problem zdrowotny

W ramach opisu problemu zdrowotnego w analizie wnioskodawcy odniesiono się do kryteriów klinicznych kwalifikacji do ocenianego programu zdrowotnego dla: zespołu Guillain-Barre, przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej oraz miastonii.

Szczegóły patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych (Zał. 1), Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 1.3 Problem zdrowotny.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 1. Charakterystyka leku Sandoglobulin P

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Sandoglobulin P, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 6 g, 1 but. a 6 g, 5909990354412
Substancja czynna	Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum
Droga podania	dożylnie
Mechanizm działania	Podanie normalnej ludzkiej immunoglobuliny powoduje uzupełnienie niedoboru przeciwciał IgG zmniejszając w ten sposób ryzyko zakażenia. Ma także działanie o charakterze immunomodulacyjnym (nie w pełni wyjaśnione) powodujące korzystne efekty w leczeniu chorób o podłożu immunologicznym.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 2. Status rejestracyjny Sandoglobulin P

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. 31.01.1995
Zarejestrowane wskazania	Zespół Guillaina-Barré Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP) Miastenia
Wnioskowane wskazania	Zgodnie z załączonym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Dawkowanie i sposób podawania uzależnione jest od wskazania. Dawkowanie produktu w leczeniu substytucyjnym powinno być ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej oraz klinicznej. Zaleca się podane poniżej dawkowanie produktu leczniczego. Zespół Guillain-Barré: 0,4 g/kg.m.c./dzień przez 3 do 5 dni. Dane kliniczne dotyczące leczenia dzieci są ograniczone. Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN): dawka początkowa: 2 g/kg przez 2-5 dni; dawka podtrzymująca: 1 g/kg co 2-4 tygodnie lub 2 g/kg co 4-8 tygodni
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Leczenie substytucyjne: <ul style="list-style-type: none">• Pierwotne niedobory odporności:<ul style="list-style-type: none">○ wrodzona agammaglobulinemia lub hipogammaglobulinemia,○ pospolity zmienny niedobór odporności,○ ciężkie złożone niedobory odporności,○ zespół Wiskotta-Aldricha.• Szpiczak mnogi lub przewlekła białaczka limfatyczna z ciężką wtórną hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami.• Dzieci z wrodzonym AIDS i nawracającymi zakażeniami. Modulacja odpowiedzi immunologicznej: <ul style="list-style-type: none">• Samoistna plamica małopłytkowa (ITP) u dorosłych i dzieci z wysokim ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu zwiększenia ilości płytek krwi.• Choroba Kawasaki Allogeniczne przeszczepienie szpiku Sandoglobulin P może być również stosowany w: <ul style="list-style-type: none">• Profilaktyka i leczenie zakażeń u chorých z wtórnymi zespołami odporności (przewlekła białaczka limfatyczna, AIDS, biorcy przeszczepów szpiku, leczenie immunosupresyjne, itp.).• Leczenie ciężkich zakażeń bakteryjnych (posocznice) i wirusowych w skojarzeniu z leczeniem przeciwbakteryjnym i przeciwwirusowym.• Profilaktyka – zapobieganie zakażeniom u wcześniaków i noworodków z niską wagą urodzeniową.• Leczenie chorób o podłożu immunologicznym (autoimmunologiczna niedokrwiłość

	<p>hemolityczna, autoimmunologiczna neutropenia, małopłytkowość pochodzenia immunologicznego taka jak potransfuzyjna plamica małopłytkowa i małopłytkowość immunologiczna noworodków, przewlekła zapalna demielinizująca polinueropatia, miastenia).</p> <ul style="list-style-type: none"> Wywoływanie stanu tolerancji immunologicznej u chorych na hemofilię A z krążącym antykoagulantem i u chorych z nabytym inhibitorem czynnika VIII w przebiegu innych chorób. Zapobieganie nawracającemu poronieniu samoistnemu.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników produktu. Nadwrażliwość na ludzkie immunoglobuliny zwłaszcza u chorych z niedoborem IgA, u których stwierdza się przeciwciała anti-IgA.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
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.

Opis proponowanego programu lekowego

Wśród kryteriów kwalifikacji do ocenianego programu lekowego znajdują się zarówno wskazania zarejestrowane dla produktu Sandoglobulin P: zespół Guillain-Barré, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP) oraz miastenia, jak i pozarejestrowane: Wielogniskowa neuropatia ruchowa, 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.

Szczegóły patrz: opis programu lekowego oraz aneks do analiz weryfikacyjnych (zał. 1) weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 1.3.9 Opis proponowanego programu lekowego.

3. Ocena analizy klinicznej

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

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wnioskodawca ograniczył się do dowodów dotyczących produktu leczniczego Sandoglobulin P. W związku z tym do analizy klinicznej wnioskodawcy włączone zostały wyłącznie badania pierwotne dotyczące produktu Sandoglobulin P.

Dodatkowo, ze względu na fakt, iż wnioskodawca nie odnalazł przeglądów systematycznych (przeglądy opublikowane od 2012 roku) uwzględniających publikacje oceniające bezpośrednio produkt Sandoglobulin P, przedstawił wyniki 12 przeglądów systematycznych (Dalakas 2004, Eftimov 2008, Eftimov 2013, Fergusson 2005, Gaebel 2009, Gaebel 2010, Gürçan 2007, Hughes 2007, Hughes 2012, Kivity 2010, Kumar 2006, McDanel 2010) analizujących ogólnie efektywność dożylnych immunoglobulin w populacji chorych z GBS, CIDP, MG. Publikacje te omówiono szczegółowo w aneksie (zał. 1), 2.2 Opublikowane przeglądy systematyczne.

W opinii Agencji, wobec faktu, że produkty immunoglobuliny ludzkiej do podania dożylnego produkowane przez różnych producentów uważane są za swoje odpowiedniki (patrz Aneks - zał. 1, 1. Problem decyzyjny). Zawężenie analizy klinicznej wnioskodawcy do dowodów dotyczących wyłącznie preparatu Sandoglobulin P stanowi ograniczenie, uniemożliwiające przedstawienie wysokiej jakości dowodów efektywności klinicznej odnoszących się do ocenianego wniosku.

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 szczegółowych, 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, jako potencjalne komparatory wskazano immunoglobuliny, plazmaferezę oraz glikokortykosteroidy podawane systemowo (GBS, CIDP). Z kolei w przypadku miastonii immunoglobuliny podawane są w leczeniu zaostrzeń MG, w szczególności u chorych z opornością na zastosowaną immunosupresję. Z uwagi na potencjalnie ograniczoną liczbę publikacji, w analizach wnioskodawcy nie wprowadzono ograniczeń odnośnie komparatora.

Agencja uznaje wybór takich kryteriów włączenia publikacji do przeglądu jako za zasadny. Niemniej wskutek przyjętych założeń dotyczących strategii wyszukiwania (dotyczących interwencji ocenianej), w analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono badań porównujących ocenianą technologię z komparatorami.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu nie odnaleziono przeglądów systematycznych mających za cel ocenę skuteczności i bezpieczeństwa produktu Sandoglobulin P w docelowej populacji (GBS, CIDP, MG).

Pierwotnie, wyszukiwanie badań wtórnych było ukierunkowane na odnalezienie opracowań wtórnych oceniających produkt Sandoglobulin P w populacji chorych z zespołem Guillain-Barré, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną lub miastenią. Z uwagi na brak przeglądów oceniających wyłącznie Sandoglobulin P, wnioskodawca postanowił włączać opracowania dotyczące immunoglobulin dożylnych. Warunkiem włączenia było uwzględnienie w przeglądzie przynajmniej jednej publikacji oceniającej produkt Sandoglobulin P. Wnioskodawca włączył do raportu 12 przeglądów systematycznych odnoszących się do stosowania immunoglobulin w analizowanych wskazaniach. Szczegóły tych przeglądów omówione zostały w „Aneksie do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych”: 2.2 Opublikowane przeglądy systematyczne.

Wyszukiwania przeprowadzone w Agencji pozwoliły odnaleźć dodatkowe przeglądy systematyczne dotyczące wskazań CIDP, MG i GBS, a także odnoszących 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). Należy więc uznać, że wnioskodawca przedstawił wybiórcze dane nt. opublikowanych przeglądów systematycznych.

W opinii Agencji, rozszerzanie kryteriów selekcji dla wyszukiwania opracowań wtórnych, przy jednoczesnym zawężeniu przy wyszukiwaniu badań pierwotnych jest niezasadne, tj. kryteria selekcji badań powinny być jednolite dla każdej kategorii wyszukiwanych informacji. Należy więc uznać, że wnioskodawca przedstawił wybiórcze dane nt. opublikowanych przeglądów systematycznych.

Wnioskodawca przywołał i omówił przeglądy odnoszące się do wskazań: zespół Guillain-Barré, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna oraz miastenia.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Analiza kliniczna wnioskodawcy dotyczy wyłącznie trzech wskazań: zespół Guillain-Barré, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP), miastenia. 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.

W ramach przeprowadzonej analizy weryfikacyjnej Agencji, przedstawiono tylko wyniki badań nie ujętych w opracowaniu Agencji (Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych).

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie efektywności klinicznej wnioskodawcy przegląd systematyczny oparto o przeszukanie następujących baz informacji medycznej:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Wnioskodawca korzystał także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, a także dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych

Powyższa metodologia jest zgodna z Wytocznymi AOTM, jednak w opinii Agencji założenia strategii wnioskodawcy ograniczające ją do badań odnoszących się jedynie do produktu Sandoglobulin uniemożliwiły przedstawienie wysokiej jakości dowodów efektywności klinicznej odnoszących się do ocenianego wniosku.

W ramach weryfikacji Agencja przeprowadziła własne wyszukiwanie do dnia 1 września 2014 r., patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.3.1. Strategia wyszukiwania.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy na zespół Guillain-Barré (GBS, z ang. Guillain-Barré syndrome) lub przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (CIDP, z ang. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy) lub miastenię (MG, z ang. Myasthenia Gravis), bez ograniczeń wiekowych	-	Zgodnie z załączonym i uzgodnionym przez wnioskodawcę programem lekowym, populacje pacjentów stanowią chorzy z: zespołem Guillain-Barré, Przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną, Miastenią, Wieloogniskową neuropatią zapalną (MMN), Zespołami paranowotworowymi, Miopatiąmi zapalnymi, Chorobą Devica (NMO), Zapaleniem mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym.
Interwencja	Ludzka dożylna immunoglobulina – produkt Sandoglobulin P, podawany w dawce 2 g/kg mc. w ciągu 2-5 dni.	Wykluczano badania lub ramiona prób klinicznych, w których immunoglobuliny stosowano łącznie z plazmaferezą	Zgodnie z załączonym do wniosku programem lekowym, technologią wnioskowaną są immunoglobuliny stosowane w terapii schorzeń neurologicznych. Ograniczenie wyszukiwania tylko do badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo produktu Sandoglobulin P jest błędem. Wg Agencji, kryteria włączenia powinny obejmować badania oceniające immunoglobuliny, bez zawężania do konkretnego produktu danego producenta.
Komparatory	Nie zawężano	-	Brak uwag.
Punkty końcowe	Odpowiedź na leczenie, zmniejszenie nasilenia objawów, poprawa stanu klinicznego, jakość życia chorych, bezpieczeństwo terapii.	-	Brak uwag.
Typ badań	Badania kliniczne z randomizacją oraz badania bez randomizacji i	-	J.w.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	obserwacyjne, z grupą kontrolną i bez, opublikowane w postaci pełnych tekstów, oceniające efektywność kliniczną produktu Sandoglobulin P w docelowych populacjach (w przypadku badań oceniających kilka preparatów warunkiem było wyróżnienie wyników dla ocenianej interwencji). Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.		
Inne kryteria	Język: polski, angielski, niemiecki, francuski	-	-

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, Miastenia), tym samym w opinii Agencji, zastosowane kryteria są zbyt wąskie, gdyż nie obejmują pozostałych, objętych programem lekowym wskazań.

Dodatkowo, wprowadzenie ograniczenia dla interwencji, obejmującego włączenie wyłącznie badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Sandoglobulin P, w kontekście treści uzgodnionego i zaakceptowanego przez wnioskodawcę programu lekowego („Leczenie przetoczeniami immunoglobulin...”) jest nieuzasadnione. Kryteria włączenia nie powinny być zawężane wyłącznie do danego produktu leczniczego, a strategia wyszukiwania powinna zostać przeprowadzona zgodnie z zapisami programu lekowego, tj. dla immunoglobulin. Powyższa uwaga jest istotna w kontekście przyjętego w analizach (ekonomicznej i wpływu na budżet) założenia o braku różnic w efektywności klinicznej pomiędzy różnymi produktami leczniczymi zawierającymi immunoglobulinę ludzką, gdyż tak przyjęte kryteria włączenia i wyłączenia nie pozwalają na wnioskowanie odnośnie braku różnic pomiędzy immunoglobulinami różnych producentów.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Zespół Guillan-Barré

Wnioskodawca, na podstawie kryteriów selekcji badań, włączył do analizy 3 badania randomizowane, porównujące produkt leczniczy Sandoglobulin z plazmaferezą (El-Bayoumi 2011, Hughes 1997) oraz brakiem leczenia (Gurses 1995). W dwóch badaniach, populację pacjentów stanowiły dzieci (El-Bayoumi 2011, Gurses 1995), natomiast w jednym badaniu terapii poddano dorosłych (Hughes 1997).

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 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 IVIg: Sandoglobulin w dawce 0,4 g/kg przez 5 kolejnych dni (dawka całkowita 2,0 g/kg) Schemat leczenia w grupie PE: 1 zabieg przez 5 kolejnych dni Liczba pacjentów: - IVIg: 20 - PE: 21 Okres obserwacji: bd.	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Dzieci z GBS; 2) pacjenci wymagający mechanicznej wentylacji; 3) osłabienie mięśni 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.	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> czas trwania mechanicznej wentylacji. <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> czas trwania hospitalizacji; ocena zdolności do samodzielnego poruszania się 4 tygodnie po wypisie ze szpitala, działania niepożądane
Gurses 1995 <u>Źródło finansowania:</u> b.d.	Schemat leczenia w grupie IVIg: Sandoglobulin w dawce 1	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) dzieci chore na GBS	<u>Analizowane punkty końcowe:</u> - czas od wystąpienia objawów

ID badania, źródło finansowania, Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Randomizowane, otwarte badanie przeprowadzone w grupach równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w porównaniu z brakiem leczenia u pacjentów z GBS. Ocena w skali JADAD=2 pkt	g/kg/dzień przez 2 kolejne dni Liczba pacjentów: - IVIg: 9 - brak leczenia: 9 Okres obserwacji: 12 mies.	2) spełnienie kryteriów rozpoznania fazy ostrej GBS: - wymagane: postępujące osłabienie motoryczne w > 1 kończynie, arefleksja lub znaczące osłabienie odruchów oraz liczba komórek CSF nie przekraczająca 10/mm ³ jednojądrzastych leukocytów - wspomagające diagnozę: progresja choroby postępująca w ciągu kilku dni do kilku tygodni, względna symetria objawów, łagodne objawy czuciowe, zaburzenia czynności układu autonomicznego, zajęcie nerwów czaszkowych, powrót do zdrowia 2-4 tygodnie po zatrzymaniu progresji choroby <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd.	do hospitalizacji (dni) - czas od wystąpienia objawów do ich najsilniejszej manifestacji (dni) - czas od najmocniejszego osłabienia do uzyskania poprawy (dni) - długość wentylacji mechanicznej (dni) - długość hospitalizacji (dni) działań niepożądanych
Hughes 1997 <u>Źródło finansowania:</u> Sandoz Pharmaceuticals Randomizowane, wieloośrodkowe, 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) Liczba pacjentów: - IVIg: 130 - PE: 121 Okres obserwacji: 48 tygodni	<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 PE lub IVIg.	<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 hospitalizacji, czas od randomizacji do powrotu do pracy, nawrót choroby, występowanie działań niepożądanych

Z uwagi na przyjęte w analizie wnioskodawcy kryteria selekcji badań (włączenie tylko badań oceniających skuteczność produktu leczniczego Sandoglobulin), nie uwzględniono w niej części badań wyższej wiarygodności, odnoszących się do oceny skuteczności immunoglobulin w terapii GBS. Badania te zostały uwzględnione w opracowaniu Agencji. Patr: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.3.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej.

Analiza wnioskodawcy objęła również 4 badania niższej wiarygodności odnoszące się do stosowania immunoglobulin w populacji pacjentów z GBS (Abd-Allah 1997, Fasanaro 1996, Gucuyener 1995, Singhi 1999). Z uwagi na dostępność nie ujętych w analizie wnioskodawcy dowodów wysokiej jakości, w opracowaniu Agencji nie przedstawiono wyników badań niższej jakości.

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)

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

ID badania, źródło finansowania, Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Hughes 2001; <u>Źródło finansowania:</u> Novartis i the Guillain-Barré Syndrome Support Group Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, prospektywne, przeprowadzone w grupach naprzemiennych (cross-over), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w	Schemat leczenia w grupie IVIg: Sandoglobulin w dawce 1,0 g/kg m.c. na dzień przez 2 dni albo 2,0 g/kg m.c. przez 24 godziny Schemat leczenia w grupie prednizolon: 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 Okres obserwacji: co 28 dni przez 6 msc Liczba pacjentów IVIg: 17	<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 ścięgnistego (tendon reflexes); 3) < 10 białych krwinek/ μ l w CSF (badanie CSF zalecane, ale nie obowiązkowe); 4) spełnienie kryteriów INCAT dla CIDP (multifocal demyelinating polyradiculoneuropathy):	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> zmiana w całkowitym wyniku niepełnosprawności w skali INCAT po 2 tygodniach terapii <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

ID badania, źródło finansowania, Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>porównaniu z prednizolonem i immunoabsorpcją 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>Liczba pacjentów prednizolonem: 15</p>	<p>1. częściowy blok przewodzenia lub czasowe rozproszenie impulsu nerwowego (abnormal temporal dispersion of conduction) w ≥ 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 ≥ 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 brak lub istotne wydłużenie minimalnego opóźnienia fali F w ≥ 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 ≥ 2. stopnia lub nogi ≥ 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</p>	<p>MRC, jakość życia, zmiana parametrów elektrodiagnostycznych,</p>

ID badania, źródło finansowania, Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		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 oczekiwanym dalszym takim dawkowaniu); 6) wiek < 18 lat; 7) zespół czysto ruchowy (pure motor syndrome) spełniający kryteria wieloogniskowej neu-ropatii ruchowej z blokiem przewodzenia; 8) wcześniejsze niepowodzenie leczenia IVIg lub prednizolonu	
<p>Thompson 1996; Źródło finansowania: the Muscular Dystrophy Group of Great Britain, the Guillain-Barré Syndrome Support Group of the United Kingdom i the Wellcome Research Foundation</p> <p>Randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie prospektywne, przeprowadzone w grupach naprzemiennych (cross-over), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w porównaniu z placebo z CIDP</p> <p>Typ hipotezy badawczej: badanie przewagi (superiority)</p> <p>Ocena w skali JADAD = 4 pkt</p>	<p>Schemat leczenia w grupie IVIg: Sandoglobulin w dawce 1,0 g/kg m.c. na dzień przez 5 kolejnych dni</p> <p>Schemat leczenia w grupie placebo: roztwór albuminy</p> <p>Okres obserwacji: co 28 dni przez 6 msc</p> <p>Liczba pacjentów IVIg: 17</p> <p>Liczba pacjentów PRED: 15</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>1) diagnoza CIDP na podstawie kryteriów klinicznych, neurofizjologicznych i badania CSF</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>1) towarzyszące choroby ogólnoustrojowe</p> <p>2) obecność paraprotein w surowicy</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana w całkowitym wyniku niepełnosprawności w skali INCAT po 2 tygodniach terapii</p> <p>Pozostałe punkty końcowe: zmiana w czasie przejścia 10 metrów po 2 tygodniach terapii; zmiana szybkości wykonania testu 9-dołków, siła chwytu, niesprawność w skali Rotterdam, niesprawność w skali mRS, duszności w skali MRC, jakość życia, zmiana parametrów elektrodagnostycznych,</p>

Z uwagi na przyjęte w analizie wnioskodawcy kryteria selekcji badań (włączenie tylko badań oceniających skuteczność produktu leczniczego Sandoglobulin), nie uwzględniono w niej części badań wyższej jakości, odnoszących się do oceny skuteczności immunoglobulin w terapii CIDP. Wnioskodawca, na podstawie kryteriów selekcji badań, włączył do analizy 2 badania randomizowane (Thompson 1996, Hughes 2001) oraz dwa badania niższej wiarygodności (Nemni 1994, Grehl 1997). W opracowaniu własnym Agencji przedstawiono wyniki badań randomizowanych nie uwzględnionych w analizie wnioskodawcy. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.3.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej.

Miastenia

Z uwagi na przyjęte w analizie wnioskodawcy kryteria selekcji badań (włączenie tylko badań oceniających skuteczność produktu leczniczego Sandoglobulin), nie uwzględniono w niej badań wyższej jakości, odnoszących się do oceny skuteczności immunoglobulin w terapii miastenii. Badania te zostały uwzględnione w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.3.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej.

Analiza wnioskodawcy objęła również 3 badania niższej jakości odnoszące się do stosowania immunoglobulin w populacji pacjentów z miastenią (Arsura 1996, Arsura 1998, Cosi 1991). Z uwagi na dostępność nie ujętych w analizie wnioskodawcy dowodów wysokiej jakości, w opracowaniu Agencji nie przedstawiono wyników badań niższej jakości. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.3.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Zespół Guillan-Barré

W analizie przedstawiono wyniki 3 badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg względem plazmaferezy lub brakiem leczenia w terapii pacjentów z GBS: El-Bayoumi 2011, Hughes 1997, Gurses 1995. Wszystkie zidentyfikowane badania stanowiły randomizowane próby otwarte (brak zaślepienia) w układzie grup równoległych. W badaniach Gurses 1995 i El-Bayoumi 2011 analizą objęto dane pochodzące z jednego ośrodka, natomiast badanie Hughes 1997 było badaniem wieloośrodkowym. W badaniu Hughes 1997 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 pracach były zbliżone. Niemniej jednak, w badaniu El-Bayoumi 2011 kwalifikowano pacjentów wymagających stosowania mechanicznej wentylacji, a więc wyjściowo bardziej obciążonych niż w pozostałych badaniach. Dodatkowo, w badaniu El-Bayoumi 2011 udział brały wyłącznie dzieci, a czas trwania objawów był nieco dłuższy w porównaniu z innymi badaniami. Łącznie w badaniach udział wzięło 540 pacjentów (275 w grupie IVIg oraz 265 do grupie PE). Okres obserwacji wynosił od 6 do 12 miesięcy.

W badaniu El-Bayoumi 2011 mediana czasu trwania objawów do momentu intubacji wynosiła w obu grupach 9,0 dni. Średni stopień niesprawności pacjentów wynosił 3,8–4,0 pkt.

Badania zostały ocenione na 2 do 3 pkt w skali Jadad.

Pozostałe włączone do analizy badania były badaniami niższej jakości i obejmowały: prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną (Singhi 1999), prospektywne badania kliniczne, bez randomizacji, grupy kontrolnej i zaślepienia (Gucuyener 1995, Fasanaro 1996) oraz retrospektywne badanie kliniczne bez randomizacji, grupy kontrolnej i zaślepienia (Abd-Allah 1997). Czy potrzebne: Z uwagi na dostępność nie ujętych w analizie wnioskodawcy dowodów wysokiej jakości, w opracowaniu Agencji nie przedstawiono wyników badań niższej jakości.

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)

Badanie Thompson 1996 zostało zaprojektowane jako jednoośrodkowa, randomizowana, podwójnie zaślepiena próba kliniczna, oceniająca skuteczność IVIg (Sandoglobulin) w porównaniu do placebo w populacji pacjentów z CIDP. W oparciu o wstępne (przedstawione na konferencji), korzystne wyniki badania Hahn 1994, wskazujące na istotną korzyść z terapii IVIg (immunoglobulina inna niż Sandoglobulin P) w populacji pacjentów z CIDP, uznano że kontynuacja badania byłaby niepotrzebna i nieetyczna. Dalsza rekrutacja do badania została przerwana, a badanie zakończono przedwcześnie. Autorzy badania przeprowadzili analizę na bazie dotychczas zebranych wyników, przy czym analiza objęła mniejszą liczbę chorych (n=7) niż zaplanowano przed rozpoczęciem badania (oszacowano, że do wykazania założonej hipotezy potrzeba włączyć 15 chorych). Z uwagi na te ograniczenia dokładne wyniki badania Thompson 1996 nie zostaną tu uwzględnione (przedstawiono syntezę jakościową).

Badanie Hughes 2001 stanowi wieloośrodkową, 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.

Włączone do analizy badania niższej wiarygodności (Nemni 1994, Grehl 1997) były otwartymi badaniami prospektywnymi bez randomizacji i grupy kontrolnej. Z uwagi na dostępność nie ujętych w analizie wnioskodawcy dowodów wysokiej jakości, w opracowaniu Agencji nie przedstawiono wyników badań niższej jakości.

Miastenia

Włączone do analizy badania niższej wiarygodności (Arsura 1986, Arsura 1988, Cosi 1991) były otwartymi badaniami prospektywnymi bez randomizacji i grupy kontrolnej. Z uwagi na dostępność nie ujętych w analizie wnioskodawcy dowodów wysokiej jakości, w opracowaniu Agencji nie przedstawiono wyników badań niższej jakości.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Analiza kliniczna wnioskodawcy przeprowadzona została w oparciu o wyniki badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM).

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

Wnioskodawca zidentyfikował następujące ograniczenia analizy klinicznej:

1. Odnalezione próby kliniczne prowadzone w populacji chorych na miastenię były badaniami bez randomizacji i grupy kontrolnej, wyniki były więc analizowane wewnątrz grupy, w porównaniu do pomiarów przed rozpoczęciem podawania interwencji (pre-test post-test), należy jednak pamiętać, że oceniane schorzenia należą do grupy chorób rzadkich;
2. Badania Arsura 1986 i Arsura 1988 prowadzone były w tym samym ośrodku, niektórzy chorzy byli oceniani w obu badaniach, nie wiadomo jednak ilu i którzy;
3. W większości badań włączano stosunkowo nieduże liczby chorych (< 50, z wyjątkiem próby RCT Hughes 1997, w której analizowano 251 pacjentów), jednak należy uwzględnić, że GBS, CIDP i MG znajdują się na liście chorób rzadkich;
4. W próbach RCT prowadzonych w populacji GBS nie zastosowano zaślepienia, a w jednej z nich sposób randomizacji był niepoprawny (pseudorandomizacja w Gürses 1995), co zmniejszało ich wiarygodność;
5. W badaniach RCT dla pacjentów z GBS uwzględniono bardzo zróżnicowane populacje: w próbie El-Bayoumi 2011 dzieci wymagające mechanicznej wentylacji, w badaniu Gürses 1995 dzieci, zaś w próbie Hughes 1997 osoby powyżej 16. roku życia;
6. Odnalezione badania RCT dla populacji CIDP prowadzone były w układzie naprzemiennym (cross-over), oceniały małą liczbę pacjentów i charakteryzowały się szeregiem ograniczeń metodycznych, które znacząco zmniejszyły ich jakość i wiarygodność;
7. W Hughes 2001 uczestniczyło 32 chorych, jednak tylko 24 (75% populacji) ukończyło po 2 tygodnie obu interwencji i dla tej grupy wykonano analizę skuteczności; wycofanie 8 chorych z analizy mogło być przyczyną nie wykazania istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami, dla których obserwowano trend wskazujący na wyższą skuteczność IVIG w porównaniu do prednizolonu (autorzy badania przypuszczali, że większa próba umożliwiłaby potwierdzenie tej tezy z wystarczającą mocą statystyczną);
8. Do badania Thompson 1996 włączono jedynie 7 chorych – spowodowane to było faktem opublikowania wyników innego badania porównującego IVIG z placebo u chorych na CIDP, w którym wykazano większą skuteczność immunoglobuliny, kontynuowanie próby było więc nieetyczne i zakończono je przedwcześnie; w związku ze zbyt małą liczbą populacji w badaniu nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy IVIG a placebo, jednak autorzy zaznaczają, że u żadnego chorego w trakcie podawania placebo odpowiedź nie była lepsza niż w trakcie IVIG;
9. W badaniach bez randomizacji dla populacji CIDP podawano oddzielnie wyniki dla poszczególnych chorych, konieczne więc było samodzielne obliczanie zbiorczych wyników dla całej populacji.

Podkreślić należy, że ww. ograniczenia odnoszą się do badań uwzględnionych w analizie wnioskodawcy.

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy w ocenie Agencji jest brak zgodności z załączonym do wniosku i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dla wskazań: zespół Guillan-Barré, przewlekłej zapalnej polineuropatii zapalnej (CIDP) oraz miastenii. Wnioskodawca nie przedstawił analiz dla pozostałych wskazań ujętych w uzgodnionym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programie lekowym.

Z uwagi na przyjęte w analizie wnioskodawcy kryteria selekcji badań, wyniki analizy skuteczności ograniczone są tylko do badań odnoszących się do produktu leczniczego Sandoglobulin P. W opinii Agencji, postępowanie takie jest nieuzasadnione i w związku z tym przeprowadzono niezależną ocenę skuteczności

immunoglobulin we wnioskowanych wskazaniach. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.4. Wyniki analizy skuteczności. Z powodu dostępności badań wyższej wiarygodności, odstąpiono w analizie weryfikacyjnej od dokładnego raportowania wyników badań niższej wiarygodności. Zamiast tego, przedstawiono podsumowanie wyników tych badań.

Zespół Guillan-Barré

Pozytywna odpowiedź na leczenie: ocena stopnia niesprawności

W badaniu Hughes 1997 nie stwierdzono istotnych różnic między IVIg a plazmaferezą w średniej zmianie stopnia niepełnosprawności po 4 tygodniach leczenia.

Tabela 7. Ocena stopnia niesprawności Hughes 1997 (wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do zmiany stopnia niesprawności 4 tyg. po randomizacji).

Badanie	N		Średnia (SD)		MD [95% CI]	p
	IVIg	Plazmafereza	IVIg	Plazmafereza		
Hughes 1997	130	121	-0,8 (1,3)	0,9 (1,3)	0,09 [0,23; 0,42]	NS

* Wyniki pochodzą z przeglądu systematycznego Hughes 2012

We wszystkich ocenianych badaniach po 4 tyg. okresie obserwacji odnotowano zmniejszenia niesprawności o ≥ 1 . Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między ocenianymi grupami.

W badaniu El-Bayoumi 2011 (populacja dziecięca) podano informacje na temat odsetka chorych z pozytywną odpowiedzią na leczenie, którą określano, jako zdolność do samodzielnego przejścia 10 metrów (2. stopień w skali nasilenia GBS). Biorąc pod uwagę stopień niepełnosprawności pacjentów włączonych do badań, odpowiada to poprawie, o co najmniej 1 stopień. Nie odnotowano różnic i. s. między ocenianymi grupami.

Tabela 8. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do zmniejszenia niesprawności o ≥ 1 stopień u dorosłych pacjentów.

Badanie	IVIg n/N (%)	PE n/N (%)	IVIg vs PE RR [95% CI]	p
Hughes 1997	72/130 (55)*	70/121 (58)*	0,96 [0,77; 1,19]	b.d.

*Wyniki pochodzą z przeglądu systematycznego Hughes 2012.

Tabela 9. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do zmniejszenia niesprawności o ≥ 1 stopień w populacji dziecięcej (na podstawie badania (El-Bayoumi 2011)).

Badanie	IVIg, n/N (%)	PE, n/N (%)	IVIg vs PE, RR [95% CI]	p
El-Bayoumi 2011	18/20 (90)	20/21 (95)	0,95 [0,79; 1,13]	0,606

Czas do uzyskania poprawy stopnia niesprawności

W badaniu Hughes 1997 raportowano pomiar czasu upływającego od randomizacji do poprawy stopnia niesprawności.

Mediana czasu upływającego od początku terapii do odzyskania zdolności samodzielnego chodzenia wynosiła od 51 do 55 dni w grupie IVIg oraz od 49 do 69 dni w grupie PE. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Dodatkowo, w badaniu Hughes 1997 oceniano czas upływającego od randomizacji do powrotu do pracy raportowano. Mediana czasu w grupie IVIg i PE wynosiła odpowiednio 371 dni oraz 290 dni. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Tabela 10. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do czasu do osiągnięcia poziomu niesprawności 1 lub 2 pkt [dni].

Badanie	Okres obserwacji (m-ce)	Punkt końcowy	IVIg		PE		MD [95% CI]	p
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Hughes 1997	12	Odzyskanie zdolności chodzenia bez pomocy (2 pkt)	130	51 (20–164)#	121	49 (19–148) #	ND	NS

Mediana (IQR)

Czas trwania mechanicznej wentylacji

Czas upływający od randomizacji do zaprzestania mechanicznej wentylacji u pacjentów jej wymagających oceniano w badaniach Hughes 1997 oraz El-Bayoumi 2011.

W populacji dorosłych z GBS (Hughes 1997) obserwowano skrócenie czasu prowadzenia mechanicznej wentylacji w grupie IVIg w porównaniu do grupy PE. Różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej.

W populacji dziecięcej wyjściowo poddawanej mechanicznej wentylacji (El-Bayoumi 2011) odnotowano istotne statystycznie różnice w czasie jej trwania w przypadku porównania IVIg z plazmaferezą (13 dni vs 11 dni $p=0,037$) na niekorzyść IVIg. Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 11. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do czasu do zaprzestania mechanicznej wentylacji [dni].

Badanie	Okres obserwacji (miesiące)	IVIg		PE		MD [95% CI]	p
		N	Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)		
Hughes 1997	12	44	26 (15–45)	40	29 (14–57)	ND	NS
El-Bayoumi 2011	B.d.	20	13,0 (11,3–14,5)	21	11,0 (11–13)	ND	0,037

Czas trwania hospitalizacji

Nie obserwowano różnic między PE i IVIg ocenie czasu trwania hospitalizacji. Czas hospitalizacji raportowano w 2 badaniach. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 12. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do czasu hospitalizacji [dni].

Badanie	Okres obserwacji (miesiące)	IVIg		PE		MD [95% CI]	p
		N	Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)		
Hughes 1997	12	130	53 (21–135)	121	63 (28–124)	ND	NS
El-Bayoumi 2011	B.d.	20	16,5 (15,3–18,8)	21	15,0 (13,0–17,0)	ND	0,094

Nawrót choroby

W badaniu Hughes 1997 oceniano odpowiednio ryzyko wystąpienia nawrotu choroby oraz fluktuacji choroby związanych z leczeniem. Nie odnotowano różnic i.s. między grupami IVIg i PE.

Tabela 13. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do nawrotów choroby.

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	IVIg, n/N (%)	PE, n/N (%)	IVIg vs PE, RR [95% CI]	p
Hughes 1997	Nawrót choroby	12	4/130 (3)	7/121 (6)	0,53 [0,16; 1,77]	b.d.

Wyniki badania Gurses 1995 wskazują na IS przewagę IVIg nad brakiem terapii względem: czasu od wystąpienia objawów do ich najsilniejszej manifestacji; czasu od najmocniejszego osłabienia do uzyskania poprawy, a także w długości hospitalizacji ($p<0,05$).

Tabela 14. Wyniki badania Gurses 1995

Punkt końcowy	IVIg Średnia (zakres) n=9	Kontrola Średnia (zakres) n=9	p
czas od wystąpienia objawów do hospitalizacji (dni)	4,6 (2-6)	4,2 (1-6)	NS
czas od wystąpienia objawów do ich najsilniejszej manifestacji (dni)	9,3 (7-11)	12,5 (9-17)	<0,05
czas od najmocniejszego osłabienia do uzyskania poprawy (dni)	7,5 (5-11)	11,8 (8-16)	<0,05
długość wentylacji mechanicznej (dni)	3 (2,5-3,5)	4,5 (4-5)	NS
długość hospitalizacji (dni)	16,5 (11-20)	23,8 (13-23)	<0,05

Badania niższej wiarygodności

Efektywność kliniczną w badaniach niższej wiarygodności (Abd-Allah 1997, Fasanaro 1996, Gucuyener 1995, Singhi 1999) oceniano w oparciu o zróżnicowane punkty końcowe, obejmujące: odpowiedź na leczenie; średni czas od wystąpienia objawów do wdrożenia leczenia; liczbę chorych wymagających mechanicznej wentylacji; liczbę chorych wymagających intubacji dotchawiczej; średni czas trwania mechanicznej wentylacji; średni czas trwania hospitalizacji; średni czas pobytu na dziecięcym oddziale intensywnej terapii oraz zmiany stopnia niepełnosprawności. Analiza objęła pacjentów z populacji dorosłych (Fasanaro 1996) oraz dzieci (Abd-Allah 1997, Gucuyener 1995, Singhi 1999).

W populacji dorosłych (Fasanaro 1996), terapia IVIg wiązała się z ustąpieniem objawów u 87% pacjentów ($n=13$). Średni czas od rozpoczęcia leczenia do uzyskania poprawy o 1 punkt (skala nasilenia objawów GBS) wyniósł 10,50 ($SD=7,01$); natomiast średni czas od rozpoczęcia terapii do uzyskania zdolności samodzielnego poruszania się (osiągnięcie 2. stopnia nasilenia objawów GBS) wyniósł 13,67 ($SD=7,51$) dnia.

W badaniu Gucuyener 1995 odpowiedź na leczenie odnotowano u 62,5% chorych (n=5), poprawa objawów obserwowano średnio po 3 (SD=1,2) dniach, natomiast średni czas hospitalizacji wyniósł 20,5 (SD=11,4) dnia. Zaobserwowano również, że rozpoczęcie leczenia w czasie do 3 dni od wystąpienia objawów wiązało się z korzystniejszą odpowiedzią chorych na leczenie.

W badaniu Abd-Allah 1997 zaobserwowano istotną klinicznie poprawę w odniesieniu do objawów choroby, którą obserwowano średnio po 2,4 (SD=1,3) dniach od rozpoczęcia terapii. W przypadku jednego pacjenta, terapia IVIg wiązała się z uzyskaniem poprawy stanu umożliwiającym zakończenie wentylacji mechanicznej. Średni czas hospitalizacji wyniósł 10,6 (SD=6,9) dnia. W przypadku 2 pacjentów, stan zdrowia wymagał hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii, który trwał średnio 1,4 (SD=2,7) dnia. W przypadku jednego pacjenta (14%), zaobserwowano nawrót choroby.

W badaniu Singhi 1999, średni czas do całkowitego ustąpienia objawów wyniósł w przybliżeniu 14 dni. Nie stwierdzono również pogorszenia stanu neurologicznego u żadnego pacjenta. Odnotowano poprawę o ≥ 1 punkt w skali oceny nasilenia GBS u 73% pacjentów. Ten sam odsetek pacjentów uzyskał zdolność do samodzielnego poruszania się po 3 miesiącach. Średni czas hospitalizacji wyniósł 20,5 (SD=13,0) dnia, przy czym należy podkreślić, iż w badaniu uczestniczyli pacjenci z ciężką postacią GBS. Stwierdzono jeden przypadek nawrotu choroby (4,5%).

W odniesieniu do historycznej grupy kontrolnej (Singhi 1999), stosowanie immunoglobulin wiązało się z IS przewagą stosowania IVIg w odniesieniu do: liczby chorych wymagających wentylacji mechanicznej, liczby chorych wymagających intubacji dotchawiczej, średniego czasu trwania mechanicznej wentylacji, średniego czasu pobytu na oddziale intensywnej terapii oraz zmiany stopnia niepełnosprawności.

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)

Poprawa efektu leczenia – ocena stopnia niepełnosprawności w skali INCAT

W badaniu Hughes 2001 jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano zmianę wyniku oceny stopnia sprawności w skali INCAT. Skala ocenia sprawność rąk i nóg, wynik mieści się w zakresie od 0 (brak oznak niepełnosprawności) do 10 (najcięższa niepełnosprawność). W badaniu podano wynik w momencie randomizacji oraz wyniki pacjentów, którzy ukończyli obydwa cykle terapii – wyniki po 2 tygodniach terapii i pomiar wykonany po 6 tygodniach. Przedstawiono również wyniki dla pierwszego cyklu terapii (17 chorych otrzymujących IVIg i 15 chorych z doustnym prednizolonem).

Nie odnotowano różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

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

Badanie*	OB. [tyg.]	IVIg		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]
Hughes 2001	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]

* Wynik na podstawie przeglądu systematycznego Cochrane Collaboration: Eftimov 2013

[^] Wyniki dla pierwszego cyklu terapii;

Ocena stopnia niepełnosprawności w skali MRC

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

Tabela 16. Wyniki porównania IVIg vs prednizolon w ocenie stopnia nasilenia duszności MRC

Badanie*	OB. [tyg.]	IVIg		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]

* Wynik na podstawie przeglądu systematycznego Cochrane Collaboration: Eftimov 2013

Pozostałe punkty końcowe

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między IVIg i PRED w zmianie szybkości przejścia 10 metrów po 2 tygodniach terapii, zmianie w czasie ukończenia testu manualnego „9-hole pegboard” oraz zmianie pola pod krzywą oceny stopnia niepełnosprawności w czasie.

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności terapii IVIg w porównaniu do prednizolonu w leczeniu chorych na CIDP (Hughes 2001)

Okres obserwacji	N	średnia wartość początkowa (SD)	IVIg średnia zmiana (SD)	PRED średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)
Zmiana szybkości przejścia 10 metrów u chorych [m/s]					
po 2 tyg. terapii	24	Bd.	0,01 (0,01)	0,01 (0,02)	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,75
Zmiana szybkości ukończenia 9-dołkowego testu manualnego [sek]					
po 2 tyg. terapii	24	Bd.	-1,64 (3,87)	-2,40 (6,45)	0,76 (-2,24; 3,76), p = 0,70
Zmiana pola pod krzywą oceny stopnia niepełnosprawności w czasie					
po 6 tyg. terapii	24	Bd.	-3,13 (5,50)	-3,88 (5,64)	0,64 (-2,15; 3,42), p = 0,64

^ wyniki dla pierwszego cyklu terapii;

NS nieistotne statystycznie.

Thompson 1996

Spośród 7 pacjentów uczestniczących w badaniu Thompson 1996, 3 uzyskało znaczącą odpowiedź na leczenie. Nie zaobserwowano znaczących zmian w wynikach elektromiografii u wszystkich pacjentów. Spośród pacjentów którzy odpowiedzieli na leczenie, dwóch pozostało w stabilnym stanie odpowiednio w 6 i 12 miesiącu od przyjęcia IVIg. Pozostały pacjent wszedł do drugiej fazy badania (placebo), jednak w ciągu 9-tygodniowego okresu obserwacji, jego stan uległ pogorszeniu (postępujące osłabienie i pogorszenie funkcji). Pacjentowi podano otwartej terapii IVIg (pojedyncze infuzje co 3 tygodnie) – po dwóch latach od rozpoczęcia badania, jego stan pozostał stabilny.

Badania niższej wiarygodności

Nemni 1994

W badaniu uczestniczyło 9 pacjentów z diagnozą przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP), u których stosowanie prednizolonu i/lub plazmaferezy było nieskuteczne. Pacjentów poddano terapii IVIg. Istotną klinicznie poprawę uzyskano u 6 pacjentów. U jednego pacjenta stwierdzono oporność na leczenie po dwóch cyklach terapii, a u pozostałych dwóch nie zanotowano odpowiedzi na leczenie. Wyniki badania wskazują, iż stosowanie IVIg ma korzystny efekt u pacjentów z CIDP opornych na inne terapie.

Grehl 1997

W badaniu analizowano dane pacjentów z diagnozą CIDP lub MMN, którzy byli poddani terapii IVIg przez maksymalny okres wynoszący 65 miesięcy. U wszystkich pacjentów odpowiadających na leczenie (18/20), zanotowano widoczną poprawę w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Dawkowanie leku było stopniowo obniżane, w odniesieniu do objawów klinicznych. Pod wpływem terapii, średnia wartość wyniku w skali niepełnosprawności Rankin uległa redukcji z 2,5 do 1,1 punktu. Na dzień zakończenia analizy, u wszystkich pacjentów obserwowano niewielkie objawy lub ich zupełny brak, część z nich (10/18) nadal regularnie przyjmowała IVIg, natomiast u pozostałych ośmiu terapia nie była potrzebna przez okres od 7 do 63 miesięcy. U jednego pacjenta terapia przestała być potrzebna po 46 miesiącach leczenia. Nie zaobserwowano znaczących działań niepożądanych w trakcie 529 miesięcy terapii IVIg. Autorzy badania wnioskują, iż IVIg w populacji pacjentów z CIDP i MMN jest terapią bezpieczną oraz pozostaje skuteczna w długim okresie terapii.

Miastenia

Arsura 1986

Publikacja raportuje wyniki badania nad stosowaniem IVIg (0,4g/kg/m.c. przez okres 5 dni) u 12 pacjentów z zaostrzeniem uogólnionej miastonii. U 11 pacjentów stwierdzono poprawę, którą zaobserwowano średnio po 3,6 (SD=2,7) dniach od rozpoczęcia leczenia i która osiągnęła najwyższą skuteczność średnio w 8,6 (SD=4,6) dniu terapii, z utrzymującą się poprawą trwającą 52 (SD=37) dni. Pojemność życiowa płuc wzrosła średnio z 1 748 (SD=510) do 2 700 (SD=614) ml (szczytowa wartość). Zaobserwowano spadek siły mięśni u 4 pacjentów, który rozpoczął się średnio w 3,2 (SD=2,5) dniu i utrzymywał się średnio przez 1,5 (SD=0,6) dnia. U trzech pacjentów spadek siły mięśni miał charakter łagodny. Nie zaobserwowano istotnej zmiany miana przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholin, niemniej – u 6 pacjentów było ono podwyższone.

Autorzy badania wnioskują, iż IVIg powoduje szybszą poprawę stanu pacjentów w porównaniu z kortykosteroidami i jest rekomendowana jako terapia wspomagająca w przypadku zaostrzeń miastenii.

Arsura 1988

Publikacja raportuje wyniki badania nad stosowaniem IVIg u 9 pacjentów z zaostrzeniem miastenii uogólnionej. Sześciu pacjentów przyjęło 2 cykle, dwóch 3 cykle, a jeden pacjent 5 cykli IVIg. W odniesieniu do całkowitej ilości cykli (n=23), 20 wiązało się z uzyskaniem satysfakcjonującej odpowiedzi rozpoczynającej się średnio w 4,3 (SD=1,2) dniu terapii, która osiągała najwyższą skuteczność średnio w 8,2 (SD=2,0) dniu leczenia i utrzymywała się przez średni okres równy 106,6 (SD=49,1) dni. Pojemność życiowa płuc wzrosła z średniej wartości równej 1 845,1 (SD=489) do 2 894 (SD=762) cm³ (wartość szczytowa) (p<0,01). U 4/9 pacjentów zaobserwowano spadek siły mięśni przed uzyskaniem poprawy. Nie zaobserwowano znaczących zmian w mianie przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholinowemu – zarówno przed, jak i po leczeniu IVIg. Obserwowano nieznaczne działania niepożądane. Spośród 3 pacjentów, u których odpowiedź na leczenie była niesatysfakcjonująca, dwóch odpowiedziało pozytywnie na dodatkowy cykl IVIg.

Cosi 1991

W badaniu uczestniczyło 37 pacjentów z uogólnioną miastenią, których poddano terapii IVIg (0,4g/kg/m.c. przez 5 kolejnych dni). U 70,3% pacjentów zaobserwowano poprawę o 1 stopień w skali OGCCMS i/lub ustąpienie objawów opuszkowych w ciągu 12 dni od rozpoczęcia terapii, która utrzymywała się przez okres 60 dni u 58,7% pacjentów. Poprawę w skali OGCCMS o dwa stopnie zanotowano u 54,1% pacjentów, która utrzymywała się przez okres 60 dni u 37,8% pacjentów. Odsetek pacjentów uzyskujących poprawę nie różnił się znacząco pomiędzy grupą pacjentów podejmujących terapię w fazie stacjonarnej choroby (n=26), a grupą pacjentów z ostrą fazą miastenii (n=11). U żadnego pacjenta nie odnotowano działań niepożądanych.

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, 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

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)

W badaniu Hughes 2001 32 pacjentom podano łącznie 30 iniekcji IVIg oraz 27 kursów prednizolonu. W trakcie 18 podań IVIg (60%) oraz 11 kursów leczenia prednizolonem (41%) odnotowano wystąpienie

zdarzeń niepożądanych. 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]).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 3 pacjentów (wszystkie w pierwszym cyklu terapii), u dwóch w czasie terapii prednizolonem, zaś u jednego w czasie przyjmowania IVIg. Analiza ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji (RR = 0,45 [0,04; 4,69])

Tabela 18. Wyniki porównania IVIg vs prednizolon w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

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]

* Wynik na podstawie przeglądu systematycznego Cochrane Collaboration: Eftimov 2013

Najczęściej raportowanymi AEs były ból głowy i niestrawność, które występowały z podobną częstością w trakcie podawania obu interwencji, odpowiednio 33% i 20% dla grupy IVIg i 26% i 20% dla prednizolonu. W trakcie podawania IVIg raportowano u chorych gorączkę (17%), wysypkę (6%) i niedociśnienie tętnicze (ich wystąpienia nie odnotowano w grupie PRED).

W trakcie stosowania obu interwencji odnotowano po jednym działaniu niepożądany, które doprowadziło do przerwania terapii – w grupie IVIg była to pokrzywka, a w grupie prednizolonu psychoza. U 1 chorego 4 tygodnie po otrzymaniu IVIg wystąpiła niewydolność serca wymagająca hospitalizacji, natomiast w grupie prednizolonu u 1 chorego stwierdzono niezdiagnozowanego wcześniej raka oskrzeli, pacjenta wycofano z badania (zmarł 22 tygodnie po randomizacji), a u innego chorego rozwinęła się psychoza, w wyniku której chorego wycofano z badania. Tylko psychoza była poważnym AE uznanym za związane z leczeniem. Żadne z tej grupy AEs nie różniły się znamiennej częstością pomiędzy grupami.

Tabela 19. Zestawienie danych dotyczących występowania działań niepożądanych – działania niepożądane (Hughes 2001).

Działania niepożądane	Hughes 2001	
	IVIg	PRED
Ogółem	18/30 (60%)	11/27 (41%)
Ból głowy	10/30 (33%)	7/27 (26%)
Niestrawność	6/30 (20%)	4/27 (20%)
Gorączka	5/30 (17%)	0
Wysypka	2/30 (6%)	0
Nadciśnienie	1/30 (3%)	0
Hiperglikemia	-	-
Rezygnacje z powodu AE	1/30 (3%)	1/27 (4%)

W badaniu Gurses 1995 nie odnotowano żadnych działań niepożądanych związanych z leczeniem (w obu analizowanych grupach).

W badaniach niższej jakości raportowano następujące działania niepożądane: nadciśnienie tętnicze, zapalenie płuc, niedodma. W przypadku jednego pacjenta, wystąpienie nadciśnienia wiązało się z potrzebą przerwania terapii.

Analiza bezpieczeństwa w badaniu Singhi 1999, wskazuje na brak IS różnic pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących IVIg, a grupą kontrolną w odniesieniu do wystąpienia działań niepożądanych (zapalenie płuc, niedodma, wystąpienie ≥ 1 powikłania, zgon).

Zespół Guillan-Barré

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.

Zgony

Wystąpienie zgonów odnotowano w dwóch badaniach (El-Bayoumi 2011, Hughes 1997). Łącznie (we wszystkich włączonych badaniach) 6 i 5 zgonów odpowiedni w grupie IVIg oraz grupie PE.

Tabela 20. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do ryzyka zgonu.

Badanie	IVIg, n/N (%)	PE, n/N (%)	IVIg vs PE, RR [95% CI]	p
Hughes 1997	6/130 (5)	5/121 (4)	1,12 [0,35; 3,57]	b.d.
El-Bayoumi 2011	0/20 (0)	0/21 (0)	ND	b.d.

Działanie niepożądane ogółem

Nie odnotowano IS różnic w występowaniu działań niepożądanych ogółem.

Tabela 21. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Badanie	Okres obserwacji	IVIg, n/N (%)	PE, n/N (%)	IVIg vs PE, RR [95% CI], p
AE związane z leczeniem				
El-Bayoumi 2011	b.d.	0/20 (0)	0/21 (0)	ND, b.d.
Hughes 1997	12	6/130 (5)	8/121 (7)	0,70 [0,25; 1,95], NS

Utrata pacjentów z badania

Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie między grupami.

Tabela 22. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do ryzyka utraty z badania.

Badanie	Okres obserwacji (miesiące)	IVIg, n/N (%)	PE, n/N (%)	IVIg vs PE, RR [95% CI]	p
Utrata ogółem					
Hughes 1997 [^]	12	3/130 (2)	7/121 (6)	0,40 [0,11; 1,51]	b.d.

[^] 2 pacjentów w grupie IVIg oraz 3 pacjentów w grupie PE musiało skrócić/przerwać leczenie.

Szczegółowe działania niepożądane

Szczegółowe działania niepożądane przedstawione zostały w badaniu Hughes 1997. Nie odnotowano znamienych różnic w występowaniu: bolesnego rumienia w miejscu podania, hipokalcemii, meningizmu, zawału serca, wymiotów i nudności, posocznicy, zapalenia płuc, niedoboru fibrynogenu, zaostrzenia przewlekłej niewydolności nerek, złego samopoczucia oraz nieprawidłowej aktywności enzymów wątrobowych. Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść IVIg w częstości występowania niedociśnienia (Hughes 1997). Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 23. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do ryzyka wystąpienia szczegółowych działań niepożądanych.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	IVIg, n/N (%)	PE, n/N (%)	IVIg vs PE, RB [95% CI]	p
Bolesny rumień w miejscu podania	Hughes 1997	12	1/130 (<1)	0/121 (0)	2,79 [0,11; 67,93]	b.d.
Hipokalcemia	Hughes 1997	12	0/130 (0)	1/121 (<1)	0,31 [0,01; 7,55]	b.d.
Meningizm	Hughes 1997	12	1/130 (<1)	0/121 (0)	2,79 [0,11; 67,93]	b.d.
Prawdopodobny zawał serca	Hughes 1997	12	1/130 (<1)	0/121 (0)	2,79 [0,11; 67,93]	b.d.
Niedociśnienie	Hughes 1997	12	0/130 (0)	5/121 (4)	0,08 [0,005; 1,52]	b.d.
Nudności / wymioty	Hughes 1997	12	2/130 (2)	0/121 (0)	4,66 [0,23; 96,02]	b.d.
Posocznica	Hughes 1997	12	0/130 (0)	1/121 (<1)	0,31 [0,01; 7,55]	b.d.
Zapalenie płuc	Hughes 1997	12	0/130 (0)	1/121 (<1)	0,31 [0,01; 7,55]	b.d.
Zaburzenia krzepnięcia/niedobór fibrynogenu	Hughes 1997	12	0/130	(0) 1/121 (<1)	0,31 [0,01; 7,55]	b.d.
Zaostrzenie przewlekłej niewydolności nerek	Hughes 1997	12	1/130 (<1)	0/121 (0)	2,79 [0,11; 67,93]	b.d.
Złe samopoczucie	Hughes 1997	12	0/130 (0)	1/121 (<1)	0,31 [0,01; 7,55]	b.d.
Nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych	Hughes 1997	2 tyg.	21/130 (16)	20/121 (17)	0,98 [0,56; 1,71]	b.d.

PTT – czas częściowej tromboplastyny

Miastenia

We wszystkich badaniach raportowana częstość występowania działań niepożądanych była niska. W badaniu Arsura 1986 odnotowano, że u 1 chorego (8,3%) z nadciśnieniem tętniczym (leczonym przed hospitalizacją lekami moczopędnymi), wystąpiły obustronne obrzęki stóp, które ustąpiły po 3 dniach od

zakończeniu wlewów leku. Natomiast u 2 chorych (16,7%) w czasie 2 ostatnich wlewów IVIg wystąpiły uogólnione bóle głowy, które zmniejszyły się po podaniu acetaminofenu i kodeiny. W badaniu Arsura 1988 w trakcie 2 ostatnich wlewów IVIg ból głowy odnotowano u 1 pacjenta (11,1%), który skutecznie zredukowano podając acetaminofen i kodeinę. W badaniu Cosi 1991 nie raportowano działań niepożądanych.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Z uwagi na przyjęte w analizie wnioskodawcy kryteria selekcji badań, wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa ograniczone są tylko do badań odnoszących się do produktu leczniczego Sandoglobulin P. W opinii Agencji, postępowanie takie jest nieuzasadnione i w związku z tym przeprowadzono niezależną dodatkową ocenę bezpieczeństwa immunoglobulin we wnioskowanych wskazaniach. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów w odniesieniu do pozostałych, objętych programem lekowym wskazań, tj. wieloogniskowej neuropatii ruchowej (MMN); zespołów paranowotworowych; miopatii zapalnych; choroby Devica oraz zapalenia mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym.

Analizę oparto wyłącznie o badania raportujące wyniki stosowania produktu leczniczego Sandoglobulin P w populacji pacjentów z zespołem Guillain-Barré, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP) oraz miastenią. W kontekście przyjętego i zaakceptowanego przez wnioskodawcę programu lekowego, obejmującego stosowanie immunoglobulin (bez zawężania do konkretnego produktu leczniczego), jest nieuzasadnione. W związku z tym, Agencja przeprowadziła niezależną analizę obejmującą stosowanie immunoglobulin w analizowanych wskazaniach. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.7. Podsumowanie oceny analizy klinicznej.

Zespół Guillain-Barré

W analizie klinicznej wnioskodawcy raportowano wyniki badań w odniesieniu do stosowania produktu leczniczego Sandoglobulin P w populacji pacjentów z zespołem Guillain-Barré (El-Bayoumi 2011, Gurses 1995, Hughes 1997).

Pozostałe włączone do analizy badania były badaniami niższej jakości i obejmowały: prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną (Singhi 1999), prospektywne badania kliniczne, bez randomizacji, grupy kontrolnej i zaślepienia (Gucuyener 1995, Fasanaro 1996) oraz retrospektywne badanie kliniczne bez randomizacji, grupy kontrolnej i zaślepienia (Abd-Allah 1997).

Badania randomizowane

Populację docelową włączonych badań stanowili pacjenci ze zdiagnozowanym GBS o umiarkowanym lub znacznym nasileniu, charakteryzujący się: brakiem możliwości samodzielnego poruszania się (Hughes 1997), ostrą fazą GBS (Gurses 1995). 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.

W badaniu El-Bayoumi 2011 i Gurses 1995 populację docelową stanowiły dzieci, natomiast w badaniu Hughes 1997 populację docelową stanowili dorośli. Badania zostały ocenione na 2 do 3 pkt w skali Jadad.

W ocenie skuteczności stosowania IVIg względem plazmaferezy u pacjentów dorosłych (Hughes 1997) 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 (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.

Wyniki badania Gurses 1995 wskazują na IS przewagę IVIg nad brakiem terapii względem: czasu od wystąpienia objawów do ich najsilniejszej manifestacji; czasu od najmocniejszego osłabienia do uzyskania poprawy, a także w długości hospitalizacji ($p < 0,05$).

Badania niższej wiarygodności

Efektywność kliniczną w badaniach niższej wiarygodności (Abd-Allah 1997, Fasanaro 1996, Gucuyener 1995, Singhi 1999) oceniano w oparciu o zróżnicowane punkty końcowe, obejmujące: odpowiedź na leczenie; średni czas od wystąpienia objawów do wdrożenia leczenia; liczbę chorych wymagających mechanicznej wentylacji; liczbę chorych wymagających intubacji dotchawiczej; średni czas trwania mechanicznej wentylacji; średni czas trwania hospitalizacji; średni czas pobytu na dziecięcym oddziale intensywnej terapii oraz zmiany stopnia niepełnosprawności. Analiza objęła pacjentów z populacji dorosłych (Fasanaro 1996) oraz dzieci (Abd-Allah 1997, Gucuyener 1995, Singhi 1999).

W populacji dorosłych (Fasanaro 1996), terapia IVIg wiązała się z ustąpieniem objawów u 87% pacjentów ($n=13$). Średni czas od rozpoczęcia leczenia do uzyskania poprawy o 1 punkt (skala nasilenia objawów GBS) wyniósł 10,50 (SD=7,01); natomiast średni czas od rozpoczęcia terapii do uzyskania zdolności samodzielnego poruszania się (osiągnięcie 2. stopnia nasilenia objawów GBS) wyniósł 13,67 (SD=7,51) dnia.

W badaniu Gucuyener 1995 odpowiedź na leczenie odnotowano u 62,5% chorych ($n=5$), poprawa objawów obserwowano średnio po 3 (SD=1,2) dniach, natomiast średni czas hospitalizacji wyniósł 20,5 (SD=11,4) dnia. Zaobserwowano również, że rozpoczęcie leczenia w czasie do 3 dni od wystąpienia objawów wiązało się z korzystniejszą odpowiedzią chorych na leczenie.

W badaniu Abd-Allah 1997 zaobserwowano istotną klinicznie poprawę w odniesieniu do objawów choroby, którą obserwowano średnio po 2,4 (SD=1,3) dniach od rozpoczęcia terapii. W przypadku jednego pacjenta, terapia IVIg wiązała się z uzyskaniem poprawy stanu umożliwiającym zakończenie wentylacji mechanicznej. Średni czas hospitalizacji wyniósł 10,6 (SD=6,9) dnia. W przypadku 2 pacjentów, stan zdrowia wymagał hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii, który trwał średnio 1,4 (SD=2,7) dnia. W przypadku jednego pacjenta (14%), zaobserwowano nawrót choroby.

W badaniu Singhi 1999, średni czas do całkowitego ustąpienia objawów wyniósł w przybliżeniu 14 dni. Nie stwierdzono również pogorszenia stanu neurologicznego u żadnego pacjenta. Odnotowano poprawę o ≥ 1 punkt w skali oceny nasilenia GBS u 73% pacjentów. Ten sam odsetek pacjentów uzyskał zdolność do samodzielnego poruszania się po 3 miesiącach. Średni czas hospitalizacji wyniósł 20,5 (SD=13,0) dnia, przy czym należy podkreślić, iż w badaniu uczestniczyli pacjenci z ciężką postacią GBS. Stwierdzono jeden przypadek nawrotu choroby (4,5%).

W odniesieniu do historycznej grupy kontrolnej (Singhi 1999), stosowanie immunoglobulin wiązało się z IS przewagą stosowania IVIg w odniesieniu do: liczby chorych wymagających wentylacji mechanicznej, liczby chorych wymagających intubacji dotchawiczej, średniego czasu trwania mechanicznej wentylacji, średniego czasu pobytu na oddziale intensywnej terapii oraz zmiany stopnia niepełnosprawności.

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. Nie odnotowano różnic IS w występowaniu działań niepożądanych ogółem w pozostałych badaniach.

W badaniach oceniających szczegółowe działania niepożądane nie odnotowano znamiennych 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.

Przewlekła polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)

Wnioskodawca, na podstawie kryteriów selekcji badań, włączył do analizy 2 badania randomizowane (Thompson 1996, Hughes 2001) oraz dwa badania niższej wiarygodności (Nemni 1994, Grehl 1997).

Badanie Thompson 1996 zostało zaprojektowane jako jednoosłokowa, randomizowana, podwójnie zaślepiąca próba kliniczna, oceniająca skuteczność IVIg (Sandoglobulin) w porównaniu do placebo w populacji pacjentów z CIDP. W oparciu o wstępne (przedstawione na konferencji), korzystne wyniki badania Hahn 1994, wskazujące na istotną korzyść z terapii IVIg (immunoglobulina inna niż Sandoglobulin P) w populacji pacjentów z CIDP, uznano że kontynuacja badania byłaby niepotrzebna i nieetyczna. Dalsza

rekrutacja do badania została przerwana, a badanie zakończono przedwcześnie. Autorzy badania przeprowadzili analizę na bazie dotychczas zebranych wyników, przy czym analiza objęła mniejszą liczbę chorych (n=7) niż zaplanowano przed rozpoczęciem badania (oszacowano, że do wykazania założonej hipotezy potrzeba włączyć 15 chorych). Z uwagi na te ograniczenia dokładne wyniki badania Thompson 1996 nie zostały uwzględnione (przedstawiono syntezę jakościową).

Badanie Hughes 2001 stanowi wieloośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną, w której oceniano IVIg w porównaniu z prednizolonem w populacji pacjentów z CIPD w grupach naprzemiennych. Badanie Hughes 2001 zostało ocenione na 5/5 pkt w skali JADAD.

Oba włączone do analizy badania charakteryzowały się istotnymi ograniczeniami metodycznymi, które znacząco zmniejszały ich jakość i wiarygodność oraz uniemożliwiały wykazanie założonej hipotezy (istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami).

Włączone do analizy badania niższej wiarygodności (Nemni 1994, Grehl 1997) były otwartymi badaniami prospektywnymi bez randomizacji i grupy kontrolnej.

Badania randomizowane

W badaniu Hughes 2001 jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano zmianę wyniku oceny stopnia sprawności w skali INCAT. W badaniu podano wynik w momencie randomizacji oraz wyniki pacjentów, którzy ukończyli obydwa cykle terapii – wyniki po 2 tygodniach terapii i pomiar wykonany po 6 tygodniach. Przedstawiono również wyniki dla pierwszego cyklu terapii (17 chorych otrzymujących IVIg i 15 chorych z doustnym prednizolonem). Nie odnotowano różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Nie zaobserwowano również istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w badaniu Hughes 2001 w: ocenie stopnia duszności w skali MRC (Medical Research Council), zmianie szybkości przejścia 10 metrów po 2 tygodniach terapii, zmianie w czasie ukończenia testu manualnego „9-hole pegboard” oraz zmianie pola pod krzywą oceny stopnia niepełnosprawności w czasie.

Spośród 7 pacjentów uczestniczących w badaniu Thompson 1996, 3 uzyskało znaczącą odpowiedź na leczenie. Nie zaobserwowano znaczących zmian w wynikach elektromiografii u wszystkich pacjentów. Spośród pacjentów którzy odpowiedzieli na leczenie, dwóch pozostało w stabilnym stanie odpowiednio w 6 i 12 miesiącu od przyjęcia IVIg. Pozostały pacjent wszedł do drugiej fazy badania (placebo), jednak w ciągu 9-tygodniowego okresu obserwacji, jego stan uległ pogorszeniu (postępujące osłabienie i pogorszenie funkcji). Pacjentowi podano otwartej terapii IVIg (pojedyncze infuzje co 3 tygodnie) – po dwóch latach od rozpoczęcia badania, jego stan pozostał stabilny.

Badania niższej wiarygodności

W badaniu Nemni 1994 uczestniczyło 9 pacjentów z diagnozą przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIPD), u których stosowanie prednizonu i/lub plazmaferezy było nieskuteczne. Pacjentów poddano terapii IVIg. Istotną klinicznie poprawę uzyskano u 6 pacjentów. U jednego pacjenta stwierdzono oporność na leczenie po dwóch cyklach terapii, a u pozostałych dwóch nie zanotowano odpowiedzi na leczenie. Wyniki badania wskazują, iż stosowanie IVIg ma korzystny efekt u pacjentów z CIPD opornych na inne terapie.

W badaniu Grehl 1997 analizowano dane pacjentów z diagnozą CIPD lub MMN, którzy byli poddani terapii IVIg przez maksymalny okres wynoszący 65 miesięcy. U wszystkich pacjentów odpowiadających na leczenie (18/20), zanotowano widoczną poprawę w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Dawkowanie leku było stopniowo obniżane, w odniesieniu do objawów klinicznych. Pod wpływem terapii, średnia wartość wyniku w skali niepełnosprawności Rankin uległa redukcji z 2,5 do 1,1 punktu. Na dzień zakończenia analizy, u wszystkich pacjentów obserwowano niewielkie objawy lub ich zupełny brak, część z nich (10/18) nadal regularnie przyjmowała IVIg, natomiast u pozostałych ośmiu terapia nie była potrzebna przez okres od 7 do 63 miesięcy. U jednego pacjenta terapia przestała być potrzebna po 46 miesiącach leczenia.

Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)

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

Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 3.1. Opublikowane analizy ekonomiczne.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania ludzkiej dożyłnej immunoglobuliny (Sandoglobulin P) u chorych z zespołem Guillain-Barré, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną lub miastenią.

Technika analityczna

Autorzy analizy, opierając się na założeniu braku różnicy efektywności klinicznej między porównywanymi technologiami medycznymi, w ramach oceny ekonomicznej przeprowadzili analizę minimalizacji kosztów, polegającą na porównaniu kosztów terapii z zastosowaniem opcjonalnych interwencji.

Porównywane interwencje

Immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (produkt leczniczy Sandoglobulin P) finansowana w ramach programu lekowego vs immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (produkt leczniczy Sandoglobulin P) stosowana w ramach leczenia szpitalnego.

Perspektywa

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Jednakże ze względu na specyfikę ocenianej technologii, której stosowanie ogranicza się do leczenia szpitalnego, koszty pacjentów nie występują, Sandoglobulin P (immunoglobulina ludzka normalna) w leczeniu zespołu Guillain-Barré, przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej oraz miastonii i dlatego wyniki analizy z obu perspektyw są takie same. Z tego względu, w dalszej części analizy, wszystkie obliczenia odnoszą się do obu wymaganych perspektyw, czyli de facto do perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy przyjęty w analizie minimalizacji kosztów jest równy czasowi trwania pojedynczego kursu leczenia, trwającego wg projektu programu lekowego oraz zapisów charakterystyki produktu Sandoglobulin P 2-5 dni.

Dyskontowanie

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

Koszty

W analizie podstawowej, przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, uwzględniono zużycie zasobów, na podstawie którego zostały następnie obliczone koszty związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii. Nie zidentyfikowano kosztów niemedyceńskich istotnych z punktu widzenia analizowanego problemu zdrowotnego. Nie rozważano także perspektywy społecznej jako nieznaczącej w procesie formułowania rekomendacji dla podmiotu podejmującego decyzję o finansowaniu wnioskowanej technologii.

W leczeniu obejmującym wszystkie uwzględnione w analizie wskazania można wyróżnić następujące składowe koszty:

- koszty IVIG, obliczone m.in. na podstawie danych o zużyciu zasobów (dawka rzeczywista) z badań klinicznych;
- aktualne koszty związane ze stosowaniem IVIG w leczeniu szpitalnym;
- koszty badań diagnostycznych w programie lekowym;
- koszty podania leków w programie lekowym.

Model

Model analizy ekonomicznej został przygotowany w arkuszu programu MS Excel® 2010. Obejmuje on analizę kosztów pojedynczego kursu leczenia chorych z zespołem Guillain-Barré, przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP) oraz miastonii (MG) przy zastosowaniu rozważanych scenariuszy finansowania produktu Sandoglobulin P, i porównania uzyskanych wartości. Na potrzeby analizy wrażliwości, dla każdego parametru oszacowano zakres zmienności.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń analizy. Jedyne zdanie odnoszące się do ograniczeń analizy przedstawiono w dyskusji, tj. „Główne ograniczenie wykonanej analizy sprowadza się do brak dokładnych danych na temat zużycia immunoglobulin dożylnych w polskiej praktyce klinicznej, jednakże wykonane oszacowanie tego parametru wydaje się wystarczające.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. 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	
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?	NIE	Autorzy analizy przyjęli założenie o „braku różnicy efektywności klinicznej między porównywanymi technologiami medycznymi”, przy czym analiza kliniczna odnosiła się tylko do oceny produktu leczniczego Sandoglobulin P, natomiast dołączony do wniosku, uzgodniony i zaakceptowany przez wnioskodawcę

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		program lekowy dotyczy stosowania immunoglobulin. Tym samym, wnioskodawca nie wykazał braku różnic pomiędzy różnymi immunoglobulinami stosowanymi w analizowanych wskazaniach.
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 dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Analiza minimalizacji kosztów
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Nie dotyczy	
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. Wnioskodawca nie przedstawił dowodów braku różnic w skuteczności klinicznej immunoglobulin w terapii analizowanych wskazań.

* - 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;
- nie wykazano braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną;
- analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii.

Kolejnym istotnym ograniczeniem analizy wnioskodawcy był brak odniesienia się do wszystkich wskazań opisanych uzgodnionym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym. Ponadto wnioskodawca przyjął różne strategie analityczne w swoich analizach, dotyczące kryteriów włączenia do analiz klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet odnośnie ocenianej interwencji

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: 3.3. 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 skoroszycie 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 (opartej na metaanalizie przeprowadzonej w analizie efektywności klinicznej) wskazują względną stabilność wyników.

Model analizy ekonomicznej nie obejmował wszystkich wskaźników opisanych załączonym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym.

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 wskaźników 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: 3.3. Wyniki analizy ekonomicznej.

Wyniki przedstawione w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W ramach wyników analizy minimalizacji kosztów przedstawiono uzyskane koszty pojedynczego kursu leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Sandoglobulin P w dwóch wariantach finansowania: aktualnym, w ramach dedykowanego świadczenia z zakresu leczenia szpitalnego, i wnioskowanego, obejmującego refundację na zasadzie stosowania Sandoglobulin P w nowym programie lekowym.

W oszacowaniu wnioskodawcy w scenariuszu aktualnym koszty kursu leczenia IVIg przy takim samym dawkowaniu bez względu na wskazanie wynosi 32 942,48 zł. Koszt kursu leczenia IVIg, wykorzystując zróżnicowane dawkowanie w zależności od wskazania, w populacji chorych z GBS wyniósł 8 049,60 zł, w populacji z CIDP był równy 16 692,00, a w populacji chorych z MG wyniósł 50 512,80 zł. Całkowity koszt pojedynczego kursu leczenia za pomocą Sandoglobulin P jest taki sam z obu rozpatrywanych perspektyw.

Tabela 25. Całkowity koszt pojedynczego kursu IVIG – scenariusz aktualny.

Wskazanie	GBS	CIDP	MG	GBS/CIDP/MG
Całkowity koszt kursu IVIG [PLN]	8 049,60	16 692,00	50 512,80	32 942,48

W scenariuszu nowym koszty kursu leczenia IVIg przy takim samym dawkowaniu bez względu na wskazanie miałyby wynieść 21 237,01 zł. Dodatkowo w ramach analizy wnioskodawcy obliczono koszt kursu leczenia IVIg wykorzystując zróżnicowane dawkowanie w zależności od wskazania. Wówczas koszt kursu leczenia IVIG w populacji chorych z GBS wyniósł 5 493,86 zł, w populacji chorych z CIDP był równy 10 959,62 zł, natomiast w populacji chorych z MG był równy 32 349,11 zł. Całkowity koszt pojedynczego kursu leczenia za pomocą Sandoglobulin P nie zależy od perspektywy.

Tabela 26. Koszt Sandoglobulin P w scenariuszu nowym.

Wskazanie	Łączna dawka IVIG [g/pacjent/kurs]	Koszt jednostkowy [zł/g]	Koszt kursu leczenia [zł]
GBS	25,8	197,32	5 090,86

CIDP	53,5	197,32	10 556,62
MG	161,9	197,32	31 946,11
GBS/CIDP/MG	105,6	197,32	20 834,01

Tabela 27. Całkowity koszt pojedynczego kursu IVIG – scenariusz nowy.

Wskazanie	GBS	CIDP	MG	GBS/CIDP/MG
Koszt Sandoglobulin P	5 090,86	10 556,62	31 946,11	20 834,01
Ryczałt diagnostyczny	39,00	39,00	39,00	39,00
Podanie leku	364,00	364,00	364,00	364,00
Całkowity koszt kursu IVIG	5 493,86	10 959,62	32 349,11	21 237,01

Tabela 28. Łączne koszty w porównywanych scenariuszach .

Wskazanie	Scenariusz aktualny [zł]	Scenariusz nowy [zł]
GBS	8 049,60	5 493,86
CIDP	16 692,00	10 959,62
MG	50 512,80	32 349,11
GBS/CIDP/MG	32 942,48	21 237,01

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku obydwu rozważanych perspektyw: płatnika publicznego oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta całkowity koszt zastosowania scenariusza nowego wynosi 21 237,01 zł, a koszt scenariusza aktualnego jest równy 32 942,48 zł. Różnica między porównywanymi interwencjami wynosi -11 705 zł.

Zgodnie z wyjaśnieniami wnioskodawcy, ponieważ koszt terapii w scenariuszu nowym wynika z ceny jednostkowej opakowania Sandoglobulin P, związanej wysokością limitu refundacyjnego z cenami innych preparatów, nie jest możliwe wyznaczenie ceny progowej (koszt terapii nie wzrośnie do poziomu ze scenariusza aktualnego).

Tabela 29. Zestawienie wyników analizy minimalizacji kosztów przedstawionej przez wnioskodawcę.

Strategia leczenia	Średni koszt [zł]	Różnica kosztów [zł]	Wynik	Cena progowa [zł] – Sandoglobulin P									
				5 g		10 g		20 g		2,5 g		40 g	
Scenariusz nowy	21 237,01	-11 705,47	Oszczędność	5 g		10 g		20 g		2,5 g		40 g	
Scenariusz aktualny	32 942,48			NI*	-	NI	-	NI	-	NI	-	NI	-

*NI – za wnioskodawca: nie istnieje

Dla populacji pacjentów z GBS, w przypadku obydwu rozważanych perspektyw: płatnika publicznego oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta koszt zastosowania scenariusza nowego wynosi 5 493,86 zł, a koszt scenariusza aktualnego jest równy 8 049,60 zł. Różnica między porównywanymi interwencjami wynosi -2 556 zł.

Tabela 30. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – populacja GBS.

Strategia leczenia	Średni koszt [zł]	Różnica kosztów [zł]	Wynik	Cena progowa [zł] – Sandoglobulin P									
				5 g		10 g		20 g		2,5 g		40 g	
Scenariusz nowy	5 493,86	-2 555,74	Oszczędność	5 g		10 g		20 g		2,5 g		40 g	
Scenariusz aktualny	8 049,60			NI*	-	NI	-	NI	-	NI	-	NI	-

*NI – za wnioskodawca: nie istnieje

Dla populacji pacjentów z CIDP, w przypadku obydwu rozważanych perspektyw: płatnika publicznego oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta koszt zastosowania scenariusza nowego wynosi 10 959,62 zł, a koszt scenariusza aktualnego jest równy 16 692,00 zł. Różnica między porównywanymi interwencjami wynosi -5 732 zł.

Tabela 31. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – populacja CIDP.

Strategia leczenia	Średni koszt [zł]	Różnica kosztów [zł]	Wynik	Cena progowa [zł] – Sandoglobulin P									
--------------------	-------------------	----------------------	-------	-------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Scenariusz nowy	10 959,62	-5 732,38	Oszczędność	5 g		10 g		20 g		2,5 g		40 g	
Scenariusz aktualny	16 692,00			NI*	-	NI	-	NI	-	NI	-	NI	-
*NI – za wnioskodawca: nie istnieje													

Dla populacji pacjentów z MG, w przypadku obydwu rozważanych perspektyw: płatnika publicznego oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta koszt zastosowania scenariusza nowego wynosi 32 349,11 zł, a koszt scenariusza aktualnego jest równy 50 512,80 zł. Różnica między porównywanymi interwencjami wynosi -18 163,69 zł.

Tabela 32. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – populacja MG.

Strategia leczenia	Średni koszt [zł]	Różnica kosztów [zł]	Wynik	Cena progowa [zł] – Sandoglobulin P									
				5 g		10 g		20 g		2,5 g		40 g	
Scenariusz nowy	32 349,11	-18 163,69	Oszczędność	5 g		10 g		20 g		2,5 g		40 g	
Scenariusz aktualny	50 512,80			NI*	-	NI	-	NI	-	NI	-	NI	-
*NI – za wnioskodawca: nie istnieje													

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy, w scenariuszu nowym koszty kursu leczenia IVIG przy takim samym dawkowaniu bez względu na wskazanie wynosi 21 237,01 zł. Dodatkowo obliczono koszt kursu leczenia IVIG wykorzystując zróżnicowane dawkowanie w zależności od wskazania. Wówczas koszt kursu leczenia IVIG w populacji chorych z GBS wyniósł 5 493,86 zł, w populacji chorych z CIDP był równy 10 959,62 zł, a w populacji chorych z MG był równy 32 349,11 zł. Całkowity koszt pojedynczego kursu leczenia za pomocą Sandoglobulin P nie zależy od perspektywy.

Niemniej jednak, model analizy ekonomicznej wnioskodawcy nie obejmował wszystkich wskazań opisanych załączonym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym. Nie przedstawiono również oszacowania ceny progowej. 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.

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.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analizę przeprowadzono w celu oszacowania prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Sandoglobulin P (ludzka dożylna immunoglobulina) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych” w populacji chorych z zespołem Guillain-Barré, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią.

Populacja i wielkość sprzedaży

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Sandoglobulin P w postaci proszku do sporządzania infuzji, po 6 g, wskazanie do stosowania ludzkiej dożylny immunoglobuliny obejmuje:

- Przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (z ang. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP),
- Zespół Guillain-Barré (z ang. Guillain-Barré syndrome, GBS),

- Miastenię (z ang. Myasthenia gravis, MG).

Założono, że w chwili obecnej zapotrzebowanie na terapię Sandoglobulin P w populacji docelowej jest realizowane w 100%. Zmiana sposobu finansowania produktu leczniczego Sandoglobulin P w populacji docelowej nie wpływa na liczbę osób otrzymujących leczenie. W związku z tym oszacowanie liczebności populacji docelowej jest równe rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Perspektywa

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Jednakże ze względu na specyfikę ocenianej technologii, której stosowanie ogranicza się do leczenia szpitalnego, koszty pacjentów nie występują, i dlatego wyniki analizy z obu perspektyw są takie same. Z tego względu, w dalszej części analizy, wszystkie obliczenia odnoszą się do obu wymaganych perspektyw, czyli de facto do perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Horyzont czasowy

W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Sandoglobulin P w horyzoncie pierwszych trzech lat od przewidywanego uruchomienia wnioskowanego programu lekowego. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia programu ustalono styczeń 2015 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmuje pełne lata kalendarzowe 2015-2017.

Kluczowe założenia

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku dotychczasowego finansowania produktu leczniczego Sandoglobulin P (scenariusz aktualny), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Sandoglobulin P;
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku realizacji programu leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych w populacji chorych z zespołem Guillain-Barré, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią (scenariusz nowy), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Sandoglobulin P;
- oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, stanowiących różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszach przyszłym i istniejącym, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Sandoglobulin P.

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

Główny wynik analizy stanowi różnica wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów, związana z wprowadzeniem refundacji produktu leczniczego Sandoglobulin P w ramach programu leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych w populacji chorych z zespołem Guillain-Barré, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią.

Koszty

W leczeniu obejmującym wszystkie uwzględnione w analizie wskazania można wyróżnić następujące składowe koszty:

- koszty IVIG, obliczone m.in. na podstawie danych o zużyciu zasobów (dawka rzeczywista) z badań klinicznych;
- aktualne koszty związane ze stosowaniem IVIG w leczeniu szpitalnym;

- koszty badań diagnostycznych w programie lekowym;
- koszty podania leków w programie lekowym.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń analizy wpływu na budżet.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. 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?	NIE	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	
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	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
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. 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: 4.2. Wyniki analizy wpływu na budżet.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Zgodnie z analizą wpływu na budżet przeprowadzoną przez wnioskodawcę, szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika publicznego (PPP), wydatki ponoszone na leczenie dożylnymi immunoglobulinami, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od 46,72 mln zł do 46,97 mln zł rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: 30,56-30,72 mln zł rocznie.

W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Sandoglobulin P wyniosą 21,48-21,61 mln zł w scenariuszu aktualnym, lub 24,07-24,20 mln zł w scenariuszu nowym. Natomiast wydatki na produkt Privigen wyniosą w scenariuszu aktualnym od 2,37 mln zł do 2,38 mln zł, a w scenariuszu nowym od 5,48 mln zł do 5,50 mln zł. Wydatki na pozostałe preparaty IVIg wyniosą w scenariuszu aktualnym od 22,87 mln zł do 22,98 mln zł, zaś w scenariuszu nowym 0 zł.

Łączne wydatki z perspektyw PPP/PPP+P w latach 2015, 2016 i 2017, zmaleją o, odpowiednio 16,16 mln zł, 16,20 mln zł i 16,24 mln zł. Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt Sandoglobulin P, w związku ze zmianą sposobu finansowania IVIg wyniosą w latach 2015, 2016 i 2017 po 2,59 mln zł.

Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2015-2017, w wariancie podstawowym analizy wynosi -34,6% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji (GBS/CIDP/MG).

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy.

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 2015				
RAZEM	30 559 900	46 717 000	-16 157 100	-34,6
Sandoglobulin P	24 066 445	21 480 301	+2 586 145	+12,0
Privigen	5 479 067	2 365 645	+3 113 422	+131,6
Inne IVIG	0	22 871 062	-22 871 062	-100,0
Pozostałe koszty	1 014 429	0	+1 014 429	-
Rok 2016				
RAZEM	30 640 800	46 841 100	-16 200 300	-34,6
Sandoglobulin P	24 132 093	21 545 364	+2 586 729	+12,0
Privigen	5 491 874	2 371 175	+3 120 699	+131,6
Inne IVIG	0	22 924 520	-22 924 520	-100,0
Pozostałe koszty	1 016 816	0	+1 016 816	-
Rok 2017				
RAZEM	30 721 600	46 965 100	-16 243 500	-34,6
Sandoglobulin P	24 197 741	21 610 428	+2 587 313	+12,0
Privigen	5 504 681	2 376 704	+3 127 977	+131,6
Inne IVIG	0	22 977 978	-22 977 978	-100,0
Pozostałe koszty	1 019 203	0	+1 019 203	-

Z uwagi na fakt, iż 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. 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: 4.2. Wyniki analizy wpływu na budżet.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 4.2. Wyniki analizy wpływu na budżet.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Zgodnie z analizą wpływu na budżet przeprowadzoną przez wnioskodawcę, szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika publicznego (PPP), wydatki ponoszone na leczenie dożylnymi immunoglobulinami, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od 46,72 mln zł do 46,96 mln zł rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: 30,56-30,72 mln zł rocznie. Łączne wydatki z perspektyw PPP/PPP+P w latach 2015, 2016 i 2017, miałyby zmaleć o, odpowiednio 16,16 mln zł, 16,20 mln zł i 16,24 mln zł.

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.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie zaproponowano RSS.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 5. Uwagi do zapisów programu lekowego.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 6. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 7. Warunki objęcia refundacją w innych krajach.

11. Opinie ekspertów

Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 8. Opinie ekspertów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 12 sierpnia 2014 r., znak: MZ-PLA-460-21356-3/DJ/14 (data wpływu do AOTM 12 sierpnia 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: Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 25 ml, kod EAN 5909990725823; Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 50 ml, kod EAN 5909990725786; Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 100 ml, kod EAN 5909990725793; Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 200 ml, kod EAN 5909990725809; Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 400 ml, kod EAN 5909991078676; 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

Poniżej przedstawiono wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dla wskazań: zespół Guillan-Barré, przewlekłej zapalnej polineuropatii zapalnej (CIDP) oraz miastenii. Wnioskodawca nie przedstawił analiz dla pozostałych wskazań ujętych w uzgodnionym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programie lekowym.

Wyniki na podstawie oceny wnioskodawcy

Zespół Guillan-Barré

W analizie klinicznej wnioskodawcy raportowano wyniki badań w odniesieniu do stosowania produktu leczniczego Sandoglobulin P w populacji pacjentów z zespołem Guillan-Barré (El-Bayoumi 2011, Gurses 1995, Hughes 1997).

Pozostałe włączone do analizy badania były badaniami niższej jakości i obejmowały: prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną (Singhi 1999), prospektywne badania kliniczne, bez randomizacji, grupy kontrolnej i zaślepienia (Gucuyener 1995, Fasanaro 1996) oraz retrospektywne badanie kliniczne bez randomizacji, grupy kontrolnej i zaślepienia (Abd-Allah 1997).

Badania randomizowane

Populację docelową włączonych badań stanowili pacjenci ze zdiagnozowanym GBS o umiarkowanym lub znacznym nasileniu, charakteryzujący się: brakiem możliwości samodzielnego poruszania się (Hughes 1997), ostrą fazą GBS (Gurses 1995). 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.

W badaniu El-Bayoumi 2011 i Gurses 1995 populację docelową stanowiły dzieci, natomiast w badaniu Hughes 1997 populację docelową stanowili dorośli. Badania zostały ocenione na 2 do 3 pkt w skali Jadad.

W ocenie skuteczności stosowania IVIg względem plazmaferezy u pacjentów dorosłych (Hughes 1997) 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 (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.

Wyniki badania Gurses 1995 wskazują na IS przewagę IVIg nad brakiem terapii względem: czasu od wystąpienia objawów do ich najsilniejszej manifestacji; czasu od najmocniejszego osłabienia do uzyskania poprawy, a także w długości hospitalizacji ($p < 0,05$).

Badania niższej wiarygodności

Efektywność kliniczną w badaniach niższej wiarygodności (Abd-Allah 1997, Fasanaro 1996, Gucuyener 1995, Singhi 1999) oceniano w oparciu o zróżnicowane punkty końcowe, obejmujące: odpowiedź na leczenie; średni czas od wystąpienia objawów do wdrożenia leczenia; liczbę chorych wymagających mechanicznej wentylacji; liczbę chorych wymagających intubacji dotchawiczej; średni czas trwania mechanicznej wentylacji; średni czas trwania hospitalizacji; średni czas pobytu na dziecięcym oddziale intensywnej terapii oraz zmiany stopnia niepełnosprawności. Analiza objęła pacjentów z populacji dorosłych (Fasanaro 1996) oraz dzieci (Abd-Allah 1997, Gucuyener 1995, Singhi 1999).

W populacji dorosłych (Fasanaro 1996), terapia IVIg wiązała się z ustąpieniem objawów u 87% pacjentów ($n=13$). Średni czas od rozpoczęcia leczenia do uzyskania poprawy o 1 punkt (skala nasilenia objawów GBS) wyniósł 10,50 (SD=7,01); natomiast średni czas od rozpoczęcia terapii do uzyskania zdolności samodzielnego poruszania się (osiągnięcie 2. stopnia nasilenia objawów GBS) wyniósł 13,67 (SD=7,51) dnia.

W badaniu Gucuyener 1995 odpowiedź na leczenie odnotowano u 62,5% chorych ($n=5$), poprawa objawów obserwowano średnio po 3 (SD=1,2) dniach, natomiast średni czas hospitalizacji wyniósł 20,5 (SD=11,4) dnia. Zaobserwowano również, że rozpoczęcie leczenia w czasie do 3 dni od wystąpienia objawów wiązało się z korzystniejszą odpowiedzią chorych na leczenie.

W badaniu Abd-Allah 1997 zaobserwowano istotną klinicznie poprawę w odniesieniu do objawów choroby, którą obserwowano średnio po 2,4 (SD=1,3) dniach od rozpoczęcia terapii. W przypadku jednego pacjenta, terapia IVIg wiązała się z uzyskaniem poprawy stanu umożliwiającym zakończenie wentylacji mechanicznej. Średni czas hospitalizacji wyniósł 10,6 (SD=6,9) dnia. W przypadku 2 pacjentów, stan zdrowia wymagał hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii, który trwał średnio 1,4 (SD=2,7) dnia. W przypadku jednego pacjenta (14%), zaobserwowano nawrót choroby.

W badaniu Singhi 1999, średni czas do całkowitego ustąpienia objawów wyniósł w przybliżeniu 14 dni. Nie stwierdzono również pogorszenia stanu neurologicznego u żadnego pacjenta. Odnotowano poprawę o ≥ 1 punkt w skali oceny nasilenia GBS u 73% pacjentów. Ten sam odsetek pacjentów uzyskał zdolność do samodzielnego poruszania się po 3 miesiącach. Średni czas hospitalizacji wyniósł 20,5 (SD=13,0) dnia, przy czym należy podkreślić, iż w badaniu uczestniczyli pacjenci z ciężką postacią GBS. Stwierdzono jeden przypadek nawrotu choroby (4,5%).

W odniesieniu do historycznej grupy kontrolnej (Singhi 1999), stosowanie immunoglobulin wiązało się z IS przewagą stosowania IVIg w odniesieniu do: liczby chorych wymagających wentylacji mechanicznej, liczby chorych wymagających intubacji dotchawiczej, średniego czasu trwania mechanicznej wentylacji, średniego czasu pobytu na oddziale intensywnej terapii oraz zmiany stopnia niepełnosprawności.

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. Nie odnotowano różnic IS w występowaniu działań niepożądanych ogółem w pozostałych badaniach.

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, zaostżenia 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.

Przewlekła polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)

Wnioskodawca, na podstawie kryteriów selekcji badań, włączył do analizy 2 badania randomizowane (Thompson 1996, Hughes 2001) oraz dwa badania niższej wiarygodności (Nemni 1994, Grehl 1997).

Badanie Thompson 1996 zostało zaprojektowane jako jednośrodkowa, randomizowana, podwójnie zaślepiąca próba kliniczna, oceniająca skuteczność IVIg (Sandoglobulin) w porównaniu do placebo w

populacji pacjentów z CIDP. W oparciu o wstępne (przedstawione na konferencji), korzystne wyniki badania Hahn 1994, wskazujące na istotną korzyść z terapii IVIg (immunoglobulina inna niż Sandoglobulin P) w populacji pacjentów z CIDP, uznano że kontynuacja badania byłaby niepotrzebna i nieetyczna. Dalsza rekrutacja do badania została przerwana, a badanie zakończono przedwcześnie. Autorzy badania przeprowadzili analizę na bazie dotychczas zebranych wyników, przy czym analiza objęła mniejszą liczbę chorych (n=7) niż zaplanowano przed rozpoczęciem badania (oszacowano, że do wykazania założonej hipotezy potrzeba włączyć 15 chorych). Z uwagi na te ograniczenia dokładne wyniki badania Thompson 1996 nie zostały uwzględnione (przedstawiono syntezę jakościową).

Badanie Hughes 2001 stanowi wieloośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną, w której oceniano IVIg w porównaniu z prednizolonem w populacji pacjentów z CIDP w grupach naprzemiennych. Badanie Hughes 2001 zostało ocenione na 5/5 pkt w skali JADAD.

Oba włączone do analizy badania charakteryzowały się istotnymi ograniczeniami metodycznymi, które znacząco zmniejszały ich jakość i wiarygodność oraz uniemożliwiały wykazanie założonej hipotezy (istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami).

Włączone do analizy badania niższej wiarygodności (Nemni 1994, Grehl 1997) były otwartymi badaniami prospektywnymi bez randomizacji i grupy kontrolnej.

Badania randomizowane

W badaniu Hughes 2001 jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano zmianę wyniku oceny stopnia sprawności w skali INCAT. W badaniu podano wynik w momencie randomizacji oraz wyniki pacjentów, którzy ukończyli obydwa cykle terapii – wyniki po 2 tygodniach terapii i pomiar wykonany po 6 tygodniach. Przedstawiono również wyniki dla pierwszego cyklu terapii (17 chorych otrzymujących IVIg i 15 chorych z doustnym prednizolonem). Nie odnotowano różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Nie zaobserwowano również istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w badaniu Hughes 2001 w: ocenie stopnia duszności w skali MRC (Medical Research Council), zmianie szybkości przejścia 10 metrów po 2 tygodniach terapii, zmianie w czasie ukończenia testu manualnego „9-hole pegboard” oraz zmianie pola pod krzywą oceny stopnia niepełnosprawności w czasie.

Spośród 7 pacjentów uczestniczących w badaniu Thompson 1996, 3 uzyskało znaczącą odpowiedź na leczenie. Nie zaobserwowano znaczących zmian w wynikach elektromiografii u wszystkich pacjentów. Spośród pacjentów którzy odpowiedzieli na leczenie, dwóch pozostało w stabilnym stanie odpowiednio w 6 i 12 miesiącu od przyjęcia IVIg. Pozostały pacjent wszedł do drugiej fazy badania (placebo), jednak w ciągu 9-tygodniowego okresu obserwacji, jego stan uległ pogorszeniu (postępujące osłabienie i pogorszenie funkcji). Pacjentowi podano otwartej terapii IVIg (pojedyncze infuzje co 3 tygodnie) – po dwóch latach od rozpoczęcia badania, jego stan pozostał stabilny.

Badania niższej wiarygodności

W badaniu Nemni 1994 uczestniczyło 9 pacjentów z diagnozą przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP), u których stosowanie prednizonu i/lub plazmaferezy było nieskuteczne. Pacjentów poddano terapii IVIg. Istotną klinicznie poprawę uzyskano u 6 pacjentów. U jednego pacjenta stwierdzono oporność na leczenie po dwóch cyklach terapii, a u pozostałych dwóch nie zanotowano odpowiedzi na leczenie. Wyniki badania wskazują, iż stosowanie IVIg ma korzystny efekt u pacjentów z CIDP opornych na inne terapie.

W badaniu Grehl 1997 analizowano dane pacjentów z diagnozą CIDP lub MMN, którzy byli poddani terapii IVIg przez maksymalny okres wynoszący 65 miesięcy. U wszystkich pacjentów odpowiadających na leczenie (18/20), zanotowano widoczną poprawę w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Dawkowanie leku było stopniowo obniżane, w odniesieniu do objawów klinicznych. Pod wpływem terapii, średnia wartość wyniku w skali niepełnosprawności Rankin uległa redukcji z 2,5 do 1,1 punktu. Na dzień zakończenia analizy, u wszystkich pacjentów obserwowano niewielkie objawy lub ich zupełny brak, część z nich (10/18) nadal regularnie przyjmowała IVIg, natomiast u pozostałych ośmiu terapia nie była potrzebna przez okres od 7 do 63 miesięcy. U jednego pacjenta terapia przestała być potrzebna po 46 miesiącach leczenia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy, w scenariuszu nowym koszty kursu leczenia IVIg przy takim samym dawkowaniu bez względu na wskazanie wynosi 21 237,01 zł. Dodatkowo obliczono koszt kursu leczenia IVIg wykorzystując zróżnicowane dawkowanie w zależności od wskazania. Wówczas koszt kursu leczenia IVIg w populacji chorych z GBS wyniósł 5 493,86 zł, w populacji chorych z CIDP był równy 10 959,62 zł, a w populacji chorych z MG był równy 32 349,11 zł. Całkowity koszt pojedynczego kursu leczenia za pomocą Sandoglobulin P nie zależy od perspektywy.

Niemniej jednak, model analizy ekonomicznej wnioskodawcy nie obejmował wszystkich wskazań opisanych załączonym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym. Nie przedstawiono również oszacowania ceny progowej. 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.

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.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z analizą wpływu na budżet przeprowadzoną przez wnioskodawcę, szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika publicznego (PPP), wydatki ponoszone na leczenie dożylnymi immunoglobulinami, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od 46,72 mln zł do 46,96 mln zł rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: 30,56-30,72 mln zł rocznie. Łączne wydatki z perspektyw PPP/PPP+P w latach 2015, 2016 i 2017, miałyby zmaleć o, odpowiednio 16,16 mln zł, 16,20 mln zł i 16,24 mln zł.

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. 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.

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

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, wnioskodawca odnalazł jedną rekomendację HAS z 2013 r. dotyczącą refundacji IVIG w leczeniu zespołu Guillain-Barré oraz stanowisko CADTH dotyczące stosowania IVIG w leczeniu przewlekłej zapalnej neuropatii demielinizacyjnej.

Ponadto, odnaleziono wytyczne kliniczne dotyczące zastosowania IVIg we wnioskowanych wskazaniach w dokumentach AAN (Hughes 2003), EFNS (EFNS 2008).

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.

13. Źródła

- Arsura 1986** Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Namba T, Grob D. High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. Arch Intern Med 1986; 146:1365-8
- Arsura 1988** Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Grob D. Effects of repeated doses of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Am J Med Sci 1988; 295(5):438-43
- Cosi 1991** Cosi V, Lombardi M, Piccolo G, Erbetta A. Treatment of myasthenia gravis with high-dose intravenous immunoglobulin. Acta Neurol Scand 1991; 84(2):81-4
- Grehl 1997** Grehl H, Jaspert A, Claus D, Neundorfer B. Long-term therapy with high-dose intravenous immunoglobulins (IVIg) in inflammatory neuropathies. Eur J Neurol 1997; 4(3):266-273
- Gurses 1995** Gürses N, Uysal S, Cetinkaya F, Islek I, Kalayci AG. Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barre syndrome. Scand J Infect Dis 1995; 27(3):241-3
- Hahn 1994** Hahn AF, Bolton CF, Vandervoort P, Feasby TE, Zochodne D. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic demyelinating polyneuropathy (CIDP): a double blind placebo-controlled cross-over study. Proceedings of the Peripheral Nerve Study Group Meeting, St. Paul's, Minneapolis, USA. Peripheral Nerve Study Group, Rochester, Minn. 1994 [abstract konferencyjny].
- Nemni 1994** Nemni R, Amadio S, Fazio R, Galardi G, Previtali S, Comi G. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating neuropathy not responsive to other treatments. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57(SUPPL.):43-5
- Thompson 1996** Thompson N, Choudhary P, Hughes RA, Quinlivan RM. A novel trial design to study the effect of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol 1996; 243(3):280-5

Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Źródła.

14. Załączniki

- Zal. 1. Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych. AOTM-RK-4351-5(20), wrzesień 2014.
- Zal. 2. Analiza problemu decyzyjnego: Sandoglobulin P® (immunoglobulina ludzka normalna) w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo, przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej oraz miastonii, Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0, Kraków 2014
- Zal. 3. Analiza kliniczna: Sandoglobulin P® (immunoglobulina ludzka normalna) w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo, przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej oraz miastonii, Analiza kliniczna, Wersja 1.0, Kraków 2014
- Zal. 4. Analiza ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia: Sandoglobulin P® (immunoglobulina ludzka normalna) w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo, przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej oraz miastonii, Analiza ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.0, Kraków 2014
- Zal. 5. Program lekowy