

***Privigen<sup>®</sup>***  
***(immunoglobulina ludzka normalna)***

***Analiza problemu decyzyjnego***

**Wersja 1.0**

**Kraków 2014**

**Wykonawca:**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Autorzy:**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

\* - autor do korespondencji [Redacted]

**Konflikt interesów:**

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *CSL Behring sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

**Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 26 czerwca 2014 r.**

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Analiza problemu decyzyjnego</b> .....	<b>6</b>
1.1 Definiowanie problemu decyzyjnego .....	7
1.2 Opis problemu zdrowotnego .....	8
1.2.1 Zespół Guillaina-Barrégo (ICD-10: 61.0).....	8
1.2.1.1 Epidemiologia GBS .....	8
1.2.1.2 Objawy GBS.....	8
1.2.1.3 Etiologia i patofizjologia GBS.....	9
1.2.1.4 Rozpoznanie .....	11
1.2.1.5 Leczenie GBS .....	13
1.2.1.5.1 Wysokie dawki immunoglobulin.....	13
1.2.1.5.2 Plazmaferezy.....	14
1.2.1.5.3 Glikokortykosteroidy.....	14
1.2.1 Przewlekła zapalna neuropatia demielinizacyjna (ICD-10: nie przydzielony).....	15
1.2.1.1 Epidemiologia.....	15
1.2.1.2 Etiologia i patofizjologia.....	15
1.2.1.3 Objawy .....	15
1.2.1.4 Rozpoznanie .....	16
1.2.1.5 Leczenie.....	17
1.2.1.5.1 Glikokortykosteroidy.....	17
1.2.1.5.2 Plazmaferezy.....	17
1.2.1.5.3 Dożylne immunoglobuliny .....	18
1.2.1.5.4 Leczenie immunosupresyjne.....	18
1.3 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej .....	19
1.4 Oszacowanie liczebności populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej.....	20
1.5 Obecna praktyka kliniczna .....	21
1.6 Opis ocenianej interwencji – immunoglobulina ludzka normalna (Privigen®).....	24
1.6.1 Zagadnienia rejestracyjne .....	24
1.6.2 Grupa farmakoterapeutyczna .....	24
1.6.3 Kod ATC.....	24
1.6.4 Dostępne preparaty .....	24

1.6.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.....	24
1.6.6	Wskazania.....	25
1.6.7	Dawkowanie i sposób podawania.....	26
1.6.8	Przeciwwskazania.....	29
1.6.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	29
1.6.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	34
1.6.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	34
1.6.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn .....	35
1.6.13	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	35
1.7	Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania IVIG w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo i CIDP .. .....	36
1.8	Dobór komparatorów celem porównawczej oceny preparatu Privigen® (ludzka immunoglobulina normalna) .....	37
1.9	Opis technologii opcjonalnych i ich statusu refundacyjnego.....	38
1.10	Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny immunoglobulin ludzkich w leczeniu GBS i CIDP .....	39
1.11	Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych .....	40
1.12	Zakres analiz.....	41
1.12.1	Analiza efektywności klinicznej.....	41
1.12.2	Analiza ekonomiczna.....	42
1.12.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	43
<b>2</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>45</b>
<b>3</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>47</b>
3.1	Aktualny sposób finansowania leku Privigen® .....	48
3.2	Spis tabel.....	50

## Wykaz skrótów

<b>AEs</b>	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>alanine transaminase</i> )
<b>ANC</b>	bezwzględna liczba neutrofilii (z ang. <i>absolute neutrophil count</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CIDP</b>	przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (z ang. <i>Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy</i> ).
<b>CLCR</b>	klirens kreatyniny
<b>DNA</b>	kwasy deoksyrybonukleinowe (z ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> )
<b>EBM</b>	<i>Evidence Based Medicine</i>
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>FDA</b>	<i>Food And Drug Administration</i>
<b>GBS</b>	Zespół Guillain-Barre (z ang. <i>Guillain-Barre Syndrome</i> )
<b>GGN</b>	górną granicę normy
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>HR</b>	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	<i>Health Technology Assessment</i>
<b>pc.</b>	powierzchnia ciała
<b>PD</b>	progresja choroby (z ang. <i>progressive disease</i> )
<b>PICO</b>	<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>
<b>PICOS</b>	<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i> )
<b>RB</b>	korzyść względna (z ang. <i>relative benefit</i> )
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RR</b>	ryzyko względne (z ang. <i>relative risk</i> )
<b>SAEs</b>	poważne działania niepożądane (z ang. <i>serious adverse events</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SE</b>	błąd standardowy (z ang. <i>standard error</i> )
<b>TEAs</b>	działania niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>treatment-emergent adverse events</i> )
<b>UTI</b>	zakażenie dróg moczowych (z ang. <i>urinary tract infection</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )

# Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

## 1.1 Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem niniejszego opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu Privigen® (immunoglobulina ludzka normalna) w leczeniu pacjentów chorujących na zespół Guillaina-Barrégo (**GBS**, z ang. *Guillain-Barré syndrome*) lub przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (**CIDP**, z ang. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*).

Warto podkreślić, że lek Privigen wymieniony został wśród tzw. „leków sierocych”, które stosowane są w leczeniu schorzeń rzadkich, zarówno w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej, jak również zespołu Guillaina-Barrégo (*Orphanet 2014*).

## 1.2 Opis problemu zdrowotnego

### 1.2.1 Zespół Guillaina-Barrégo (ICD-10: 61.0)

Zespół Guillaina-Barrégo (GBS) jest ostrą polineuropatią zapalną o podłożu autoimmunologicznym. Jej wystąpienie wiąże się w większości przypadków z poprzedzającą infekcją w okresie 4 do 6 tygodni przed pojawieniem się objawów GBS (*Siemiński 2012*). Schorzenie wykazuje przebieg kilkietapowy: od stopniowo nasilających się objawów niedowładu, przez osiąganą fazę plateau, trwającą około 2 tygodni, do okresu rekonwalescencji trwającego 6 do 12 miesięcy (*Siemiński 2012*). Uszkodzenie dotyczyć może zarówno nerwów ruchowych, jak również czuciowych, stąd obraz kliniczny jest bardzo zróżnicowany, a diagnostyka różnicowa utrudniona (p. niżej).

#### 1.2.1.1 Epidemiologia GBS

Zespół Guillaina-Barrégo jest schorzeniem stosunkowo rzadko występującym, częstość jego występowania jest zróżnicowana w zależności od rejonu świata. Przyjmuje się, że roczna **zapadalność** na GBS wynosi około **1,3 przypadku na 100 tys. osób** (*Zhong 2007*). W populacji amerykańskiej, na podstawie badania kohortowego obejmującego analizy ponad 50 mln osobo-lat roczną zapadalność na GBS określono na poziomie 1,72 przypadku na 100 tys. mieszkańców/rok, przy czym zapadalność wśród mężczyzn była nieco wyższa i wyniosła 2,04/100 tys. osób na rok, natomiast wśród kobiet 1,45/100 tys. osób na rok (*Siemiński 2012*). W innym opracowaniu zapadalność na zespół Guillaina-Barrégo oszacowana została na 1,1 do 1,8 przypadku/ 100 tys. osób (*Michałowska 2009*). Analiza danych dostępnych w rejestrach europejskich, dokonana przez ekspertów skupionych w organizacji Orphanet, wskazuje na wyższą zapadalność, na poziomie 3,45/ 100 tys. osób rocznie, należy jednak podkreślić za autorami opracowania, że powyższy współczynnik może być przeszacowany (*Orphanet 2013*).

Częstość występowania choroby zwiększa się w kolejnych dekadach życia, a płeć męska jest czynnikiem ryzyka zwiększającym prawdopodobieństwo zachorowania 1,78 razy w stosunku do kobiet (*Sejvar 2011*).

Należy zauważyć, że z uwagi na dynamikę objawów chorobowych (p. niżej) i okres ich ustępowania wynoszący 6 do 12 miesięcy **chorobowość spowodowana GBS jest równa jej zapadalności**.

#### 1.2.1.2 Objawy GBS

Objawy zespołu Guillaina-Barrégo związane są z narastającym uszkodzeniem aksonów nerwów obwodowych, w zależności od podtypu choroby, obejmującym włókna o charakterze czuciowym lub



ruchowym (*Siemiński 2012*). W okresie początkowym występować mogą parestezje oraz bóle kończyn. Następnie dołączają się objawy niedowładu o postępującym nasileniu, które osiągają swoje maksymalne natężenie w okresie do około 4 tygodni. Niedowład najczęściej obejmuje początkowo kończyny dolne, następnie górne oraz tułów. Na dalszym etapie dochodzi do stabilizacji objawów (**faza plateau**), okres ten trwa około 2 tygodnie. Typowo po tym czasie rozpoczyna się stopniowy powrót do zdrowia (**faza rekonwalescencji**), zajmujący kilka miesięcy (*Siemiński 2012*).

Należy podkreślić, że zajęcie przez GBS mięśni tułowia niesie ze sobą niebezpieczeństwo zaburzeń mechaniki oddychania, niewydolności oddechowej oraz konieczności respiratoroterapii. Tak ciężki przebieg zespołu Guillaina-Barrégo występuje u około 13% pacjentów (*Shui 2012*).

### 1.2.1.3 Etiologia i patofizjologia GBS

Zespół Guillaina-Barrégo jest schorzeniem o charakterze autoimmunologicznym. Duży odsetek pacjentów przed rozwinięciem objawów GBS przechodzi infekcję, która najprawdopodobniej staje się czynnikiem wyzwalającym obronne mechanizmy immunologiczne – aktywację limfocytów T (tzw. reakcja komórkowa) oraz limfocytów B (reakcja humoralna). Aktywowane limfocyty T rozpoznają białka mieliny jako obce antygenowo i doprowadzają do uszkodzenia osłonek aksonów. Z kolei aktywacja limfocytów B oraz innych komórek pomocniczych powoduje powstanie przeciwciał, których swoistość nakierowana jest przeciwko antygenom powierzchniowym neuronów oraz komórek Schwanna (*Siemiński 2012*). Uszkodzenia mieliny oraz komórek Schwanna doprowadzają do zaburzeń przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, a w konsekwencji do występowania niedowładów i zaburzeń czucia.

#### Poprzedzające infekcje *C. ieiuni* oraz CMV

Zakażenia *Campylobacter ieiuni* typowane są jako jedna z infekcji, które wywołują odpowiedź autoimmunologiczną przeciwko mielinie i stymulują rozwój objawów GBS. Serologiczne dowody występowania tego zakażenia stwierdzane są nawet u 67% chorych na GBS. Nieco niższy odsetek serododatnich pacjentów stwierdzano w badaniach przeprowadzonych w populacji holenderskiej, gdzie dotyczył on 32% chorych (*Zhong 2007*). Analogicznie, najczęstszym wirusowym zakażeniem stwierdzanym u chorych na zespół Guillaina-Barrégo jest cytomegalia, powodowana przez cytomegalowirusy (CMV). Odsetek pacjentów z GBS oraz przeciwciałami wskazującymi na przebytą cytomegalię waha się w zależności od źródła między 10% a 22% (*Zhong 2007*).

## Inne czynniki zakaźne

W piśmiennictwie odnaleźć można również informacje o innych od wymienionych powyżej infekcjach, które poprzedzają wystąpienie zespołu Guillaina-Barrégo. U około 10% pacjentów z GBS można wykazać przebycie infekcji wirusem *Ebstein-Barr* (EBV), natomiast u dalszych 5% cechy przebytej infekcji *Mycoplasma pneumoniae*. Dodatkowo, u około 1% pacjentów wykazano obecność zakażeń *H. influenzae*, wirusem paragrypy typu 1, wirusem grypy, adenowirusami, wirusem Varicella-Zoster (Zhong 2007).

## Klasyfikacja GBS

Na podstawie obrazu histopatologicznego wyróżnić można 2 zasadnicze typy uszkodzeń nerwów obwodowych, do jakich dochodzi w przebiegu GBS: demielinizacji oraz degeneracji aksonalnej. Na tej podstawie, jak również opierając się na badaniach neurofizjologicznych, GBS podzielono na 4 podtypy (Zhong 2007):

- Ostrą zapalną poliradikulopatię zapalną (z ang. *Acute Inflammatory Demyelinating Polyradiculopathy*, **AIDP**)
- Ostrą aksonalną neuropatię ruchową (z ang. *Acute motor axonal neuropathy*, **AMAN**)
- Ostrą neuropatię ruchową oraz czuciową (z ang. *Acute motor and sensory axonal neuropathy*, **AMSAN**)
- Zespół Millera Fishera (**MFS**).

Cechy charakterystyczne poszczególnych typów schorzenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Charakterystyka poszczególnych typów GBS (wg Zhong 2007).

Wariant GBS	Charakterystyka
AIDP	80-90% przypadków GBS w Europie i USA, uszkodzenie zarówno włókien czuciowych, jak ruchowych, spowolnione przewodnictwo nerwowe w badaniach neurofizjologicznych (Zhong 2007)
AMAN	Czysto ruchowa neuropatia, najczęściej obserwowana w Chinach i Japonii, rzadziej w krajach zachodnich (10-205 przypadków), w badaniach neurofizjologicznych zredukowane potencjały mięśniowe bez znaczącej redukcji prędkości przewodzenia (Zhong 2007). Uszkodzenie związane jest z występowaniem przeciwciał skierowanych przeciwko mielinie.
AMSAN	Neuropatia związana z uszkodzeniem aksonów, w badaniach elektrofizjologicznych podobna do AMAN, ale obejmująca również włókna czuciowe, dotyczy 10% przypadków GBS
MFS	Postać GBS związana z uszkodzeniem nerwów czaszkowych, związana z wystąpieniem typowej

Wariant GBS	Charakterystyka
	triady objawów: oftalmoplegii, ataksji oraz arefleksji, dotyczy 5% przypadków GBS, w badaniach neurofizjologicznych prawidłowa prędkość przewodzenia impulsów, charakterystyczne występowanie przeciwciał przeciwko gangliozydowi GQ1b

### 1.2.1.4 Rozpoznanie

Rozpoznanie zespołu Guillaina-Barrégo stawiane jest na podstawie obrazu klinicznego, wyników badań neurofizjologicznych oraz laboratoryjnych. Z uwagi na szerokie spektrum objawów oraz występujące trudności diagnostyczne eksperci *Brighton Collaboration* opracowali szczegółowe kryteria, pozwalające postawić rozpoznanie GBS przy jednym z trzech poziomów pewności. Należy podkreślić, że w obrazie zespołu Guillaina-Barrégo stwierdza się często charakterystyczne **rozszczerzenie białkowo-komórkowe**, polegające na występowaniu podwyższonego stężenia białka w płynie mózgowo rdzeniowym przy prawidłowej jego cytozie (tj.  $< 50/\mu\text{l}$ ). Warto zwrócić uwagę na fakt, że omawiane zjawisko może nie występować u ponad połowy chorych na GBS w pierwszym tygodniu od pojawienia się objawów choroby (*Siemiński 2012*). Szczegółowe informacje dotyczące kryteriów rozpoznania GBS zestawiono w tabelach poniżej (*Siemiński 2012*).

Tabela 2. Kryteria Brighton Collaboration rozpoznania zespołu Guillain-Barré.

Poziom 1. pewności diagnostycznej	Poziom 2. pewności diagnostycznej	Poziom 3. pewności diagnostycznej
Obustronny wiotki niedowład kończyn	Obustronny wiotki niedowład kończyn	Obustronny wiotki niedowład kończyn
Oslabione lub zniesione odruchy ścięgniste w kończynach objętych niedowładem	Oslabione lub zniesione odruchy ścięgniste w kończynach objętych niedowładem	Oslabione lub zniesione odruchy ścięgniste w kończynach objętych niedowładem
Jednofazowy przebieg choroby i czas od wystąpienia objawów do osiągnięcia ich maksymalnego natężenia od 12 h do 28 dni, a następnie faza plateau	Jednofazowy przebieg choroby i czas od wystąpienia objawów do osiągnięcia ich maksymalnego natężenia od 12 h do 28 dni, a następnie faza plateau	Jednofazowy przebieg choroby i czas od wystąpienia objawów do osiągnięcia ich maksymalnego natężenia od 12 h do 28 dni, a następnie faza plateau
Odchylenia w badaniach neurofizjologicznych typowe dla GBS	Liczba leukocytów w płynie mózgowo rdzeniowym $< 50/\mu\text{l}$ (z lub bez podwyższenia stężenia białka w płynie mózgowo-rdzeniowym) <b>lub</b> , jeżeli płynu mózgowo-rdzeniowego nie pobrano albo wyniki są niedostępne, odchylenia w badaniach neurofizjologicznych typowe dla GBS	Brak innej przyczyny niedowładem
Rozszczerzenie białkowo-komórkowe (tzn. stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym powyżej wartości prawidłowej i liczba leukocytów $< 50/\mu\text{l}$ )	Brak innej zidentyfikowanej przyczyny	

Z uwagi na odmienny obraz kliniczny ustanowione zostały odrębne kryteria rozpoznania zespołu Millera-Fishera, które przedstawiono poniżej. Analogicznie jak w przypadku rozpoznania GBS, należy dążyć do osiągnięcia najwyższej pewności diagnostycznej, tj. poziomu 1. (Siemiński 2012).

Tabela 3. Kryteria Brighton Collaboration rozpoznania zespołu Millera-Fishera.

Poziom 1. pewności diagnostycznej	Poziom 2. pewności diagnostycznej	Poziom 3. pewności diagnostycznej
Obustronna oftalmoplegia i obustronne osłabienie lub zniesienie odruchów ścięgniętych i ataksja	Obustronna oftalmoplegia i obustronne osłabienie lub zniesienie odruchów ścięgniętych i ataksja	Obustronna oftalmoplegia i obustronne osłabienie lub zniesienie odruchów ścięgniętych i ataksja
Brak niedowładu kończyn	Brak niedowładu kończyn	Brak niedowładu kończyn
Jednofazowy przebieg choroby i czas od wystąpienia objawów do osiągnięcia ich maksymalnego natężenia od 12 h do 28 dni, a następnie faza plateau	Jednofazowy przebieg choroby i czas od wystąpienia objawów do osiągnięcia ich maksymalnego natężenia od 12 h do 28 dni, a następnie faza plateau	Jednofazowy przebieg choroby i czas od wystąpienia objawów do osiągnięcia ich maksymalnego natężenia od 12 h do 28 dni, a następnie faza plateau
Rozszczepienie białkowo-komórkowe (tzn. stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym powyżej wartości prawidłowej i liczba leukocytów < 50/ $\mu$ l)	Liczba leukocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym < 50/ $\mu$ l (z lub bez podwyższenia stężenia białka w płynie mózgowo-rdzeniowym) <b>lub</b> prawidłowy wynik badania przewodnictwa nerwowego <b>lub</b> cechy zajęcia tylko nerwów czuciowych	Brak zaburzeń świadomości i cech uszkodzenia dróg korowo-rdzeniowych
Prawidłowy wynik badania przewodnictwa nerwowego <b>lub</b> cechy zajęcia tylko nerwów czuciowych	Brak zaburzeń świadomości i cech uszkodzenia dróg korowo-rdzeniowych	Brak innej zidentyfikowanej przyczyny objawów
Brak zaburzeń świadomości i cech uszkodzenia dróg korowo-rdzeniowych	Brak innej zidentyfikowanej przyczyny objawów	
Brak innej zidentyfikowanej przyczyny objawów		

Celem monitorowania przebiegu oraz leczenia GBS stosowane są zróżnicowane skale, spośród których powszechnie przyjętą i stosowaną jest skala Hughes, opierająca się na stopniu samodzielności oraz możliwościach ruchowych chorego, pozwalająca na ocenę od 0 (oznaczającego zdrową osobę) do 6 punktów (wynik oznaczający zgon). Kryteria oceny w skali Hughes zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 4. Ocena czynnościowa chorych z GBS w skali Hughes (Zhong 2007).

Punktacja	Opis
0	Pełne zdrowie
1	Niewielkie objawy, możliwość biegu
2	Możliwość samodzielnego przejścia 5 m

Punktacja	Opis
3	Możliwość przejścia 5 m przy pomocy osoby trzeciej
4	Konieczność pozostawania w łóżku lub wózku inwalidzkim
5	Wymaga wspomaganie wentylacji
6	Zgon

### 1.2.1.5 Leczenie GBS

Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych z zespołem Guillaina-Barrégo powinno być prowadzone w warunkach szpitalnych. Jest to wymuszone możliwością występowania nasilonych zaburzeń autonomicznych, jak również okresowej konieczności zastosowania sztucznej wentylacji u chorych z niewydolnością oddechową. Niezbędne może być również intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego, zaburzeń rytmu serca, a w przypadku zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego – karmienie przez zgłąbnik żołądkowy (Siemiński 2012). Przedstawione powyżej postępowanie ma charakter objawowy. Przyczynowe leczenie zespołu Guillaina-Barrégo w świetle obecnych danych naukowych stanowią dożylnie podawanie immunoglobulin i plazmafereza (Siemiński 2012, Zhong 2007).

#### 1.2.1.5.1 Wysokie dawki immunoglobulin

Leczenie immunomodulacyjne wpływa na redukcję stopnia uszkodzenia włókien nerwowych, spowalnia progresję objawów oraz skraca czas hospitalizacji (Zhong 2007). W większości opracowań standardowe dawkowanie immunoglobulin ludzkich (IVIG), stosowanych dożylnie to 0,4 g/kg mc. dziennie przez 5 dni. Choć mechanizm w którym immunoglobuliny modyfikują przebieg GBS nie został do końca poznany, przypuszcza się, że wysokie dawki IVIG zmniejszają produkcję endogennych przeciwciał, w tym o modalności skierowanej przeciw własnym antygenom, wyrównują ewentualne niedobory wzmacniając zdolność organizmu do obrony przeciw infekcji, jak również wpływają bezpośrednio na czynność limfocytów T, modulując tym samym odpowiedź komórkową (Zhong 2007).

Warto podkreślić, że stosowanie IVIG stanowią jedyną alternatywę do stosowania plazmaferez u chorych z przeciwwskazaniami do ich zastosowania (Siemiński 2012). W przypadku braku reakcji na pojedynczy kurs leczenia IVIG, należy rozważyć powtórne podanie dawki standardowej.

Należy zwrócić uwagę na potencjalne działania niepożądane, które obserwowane mogą być u chorych leczonych IVIG, w szczególności gorączki, bóle mięśniowe, bóle głowy oraz reakcje alergiczne

(jak na przykład pokrzywkę skórą, rumień skórny). Ciężkie działania niepożądane, takie jak reakcje anafilaktyczne, epizody zakrzepowo-zatorowe notowane są rzadko (*Siemiński 2012*).

#### 1.2.1.5.2 Plazmaferezy

Zabiegi wymiany osocza polegają na usunięciu oraz zastąpieniu przez preparaty krwiopochodne 50 ml osocza chorego na 1 kg masy ciała. Jako płyn zastępczy stosowane są roztwory albumin oraz preparaty świeżo mrożonego osocza. Albuminy są preparatem z wyboru, o ile nie stwierdza się zwiększonego ryzyka krwawienia, wówczas pacjent powinien otrzymać świeżo mrożone osocze (*Zhong 2007*). Zabieg powtarzany jest 5-krotnie w okresie 1 do 2 tygodni. Takie postępowanie ma na celu usunięcie z krwioobiegu przeciwciał mających znaczenie dla rozwoju GBS). Istotną kwestią jest czas wdrożenia terapii, który nie powinien przekraczać 4 tygodni od początku występowania objawów neuropatii (*Hughes 2003*). W okresie ostatnich lat powstały modyfikacje PE, takie jak immunoabsorbacja lub plazmafereza z podwójną filtracją, jednak żadna z nich nie potwierdziła swojej wyższości nad plazmaferezami (*Zhong 2007*).

#### 1.2.1.5.3 Glikokortykosteroidy

Zastosowanie glikokortykosteroidów w leczeniu GBS pozostaje sprawą kontrowersyjną. W piśmiennictwie odnaleźć można informacje o potencjalnie korzystnym wpływie dodania metyloprednizolonu do standardowego leczenia IVIG w porównaniu do leczenia samymi immunoglobulinami (*Zhong 2007*).

### 1.2.1 Przewlekła zapalna neuropatia demielinizacyjna (ICD-10: nie przydzielony)

Przewlekła zapalna neuropatia demielinizacyjna (z ang. *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, **CIDP**) jest nabytym schorzeniem o charakterze przewlekłe postępującym lub nawracającym, przebiegającym z uszkodzeniem korzeni nerwowych oraz nerwów obwodowych i powodującym niedowład wiotki kończyn (*Drac 2009, Bright 2014*). W wypadku ostrego początku objawów (z ang. *acute onset*), choroba może być mylona z zespołem Guillaina-Barrégo (*Ripellino 2013*).

#### 1.2.1.1 Epidemiologia

W zależności od źródła, **zapadalność** na przewlekłą zapalną neuropatię demielinizacyjną określana jest na poziomie **1 przypadku na 100 tys. osób** rocznie (*Rynkiewicz 2009, Drac 2009*). Autorzy przeglądu systematycznego *Bright 2014* podają informację o wyższej zapadalności na CIDP, pomiędzy 1,2 do 7,7 przypadku na 100 tys. osób, natomiast dane przedstawione w publikacji *Ripellino 2013* mówią o zapadalności na CIDP w obrębie Północnych Włoch około 0,6 przypadku na 100 tys. osób.

Współczynnik **chorobowości** na CIDP odnaleziono w publikacji *Orphanet 2013*, w którym autorzy określili ją na poziomie **3,7 przypadku na 100 tys. osób**. Z kolei dane pochodzące z AOTM, dostarczone przez Zleceniodawcę mówią o chorobowości CIDP równej 1,3/100 tys. osób (*AOTM 2014*).

#### 1.2.1.2 Etiologia i patofizjologia

Etiologia CIDP nie została do końca wyjaśniona. Przedstawiane w piśmiennictwie hipotezy mówią o stopniowym, postępującym z wiekiem zanikiem tolerancji immunologicznej na białka mieliny (*Bright 2014*). Sugeruje się również związek pomiędzy rozwojem CIDP a występowaniem infekcji stymulującej odpowiedź układu immunologicznego, analogicznie jak w zespole Guillaina-Barrégo, która poprzez aktywację limfocytów T, makrofagów oraz produkcję autoprzeciwciał doprowadza do ogniskowej destrukcji osłonki mielinowej (*Bright 2014*).

#### 1.2.1.3 Objawy

Obraz kliniczny przewlekłej zapalnej neuropatii demielinizacyjnej może być zróżnicowany. Wystąpienie objawów neurologicznych poprzedzone może być przebyciem infekcji lub szczepieniem (*Drac 2009*). Rozwój choroby cechuje się stopniowo narastającym, symetrycznym niedowładem oraz zaburzeniami czucia (*Drac 2009*). Rzadko objawy dotyczą nerwów czaszkowych albo układu autonomicznego. Częstość występowania poszczególnych objawów, obok dynamiki ich rozwoju, są czynnikami różnicującymi CIDP od zespołu Guillaina-Barrégo.

Tabela 5. Częstości występowania niektórych objawów i cech klinicznych GBS oraz CIDP (wg Drac 2009).

cecha	GBS	CIDP
Poprzedzająca infekcja	70%	20-30%
Oftalmoplegia	10-20%	5%
Zaburzenia autonomiczne	50%	Rzadko

#### 1.2.1.4 Rozpoznanie

Rozpoznanie CIDP stawiane jest na podstawie obrazu powolnego narastania niedowładu wiotkiego z postępującym zniesieniem odruchów, podwyższonym stężeniem białka w płynie mózgowo-rdzeniowym, oraz stwierdzanych w badaniach neurofizjologicznych: bloku przewodzenia, zwolnieniu prędkości przewodzenia impulsów i wydłużeniu fali latencji F (Ryniewicz 2008). Kryteria postawienia rozpoznania CIDP opracowane przez *American Academy of Neurology* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Częstości występowania niektórych objawów i cech klinicznych GBS oraz CIDP (wg Drac 2009).

Grupa parametrów	Oceniany parametr	Wartość graniczna
Kliniczne	Zajęta modalność	Zaburzenia ruchowe i/lub czuciowe obejmujące więcej niż 1 kończynę
	Czas trwania	Co najmniej 2 miesiące
	Odruchy	Arefleksja lub hiperrefleksja
Badanie elektrofizjologiczne (co najmniej 3 kryteria muszą być spełnione)	Częściowy blok przewodzenia (pewne, prawdopodobne lub możliwe); musi występować w co najmniej 1 nerwie ruchowym*	> 20% spadek powierzchni pod ujemnym załamkiem lub amplitudy pomiędzy szczytami załamków oraz < 15% zmiana czasu trwania pomiędzy lokalizacjami proksymalną i dystalną (częściowy blok przewodzenia) lub > 15% zmiana czasu trwania pomiędzy lokalizacjami proksymalną i dystalną (możliwy blok przewodzenia, czasowy blok przewodzenia)
	Prędkość przewodzenia (nieprawidłowość musi dotyczyć co najmniej 2 nerwów ruchowych)	Redukcja < 80% dolnej granicy normy jeżeli CMAP > 80% dolnej granicy normy Redukcja < 70% dolnej granicy normy jeżeli amplituda CMAP < 80% dolnej granicy normy
	Latencja dystalna (nieprawidłowość musi dotyczyć co najmniej 2 nerwów ruchowych)	Wydłużenie > 125% górnej granicy normy jeżeli amplituda CMAP > 80% dolnej granicy normy Wydłużenie > 150% górnej granicy normy jeżeli amplituda CMAP < 80% dolnej granicy normy
	Latencja fali F (nieprawidłowość musi dotyczyć co najmniej 2 nerwów ruchowych)	Brak lub wydłużona > 125% górnej granicy normy jeżeli amplituda CMAP > 80% dolnej granicy normy



		Wydłużona > 150% górnej granicy normy jeżeli amplituda CMAP < 80% dolnej granicy normy
Badania histopatologiczne	Biopsja nerwu strzałkowego	<p>Obraz demielinizacji i remielinizacji. Obowiązkowo: demielinizacja w obrazie mikroskopu elektronowego (&gt; 5 włókien) lub włókien barwionych (&gt; 12% 50 przekrojów włókien o długości ponad 4 przewężeń z obrazem de/remielinizacji)</p> <p>Pomocniczo: obrzęk pod perineurium lub endoneurium, naciek komórek jednojądrzastych, obraz „cebuli”, widoczna różnica w stopniu demielinizacji pomiędzy pęczkami</p>
Badania laboratoryjne	Płyn mózgowo-rdzeniowy	Obowiązkowo: cytoza < 10/mm <sup>3</sup> , ujemne odczyny VDRL, pomocniczo: podwyższona zawartość białka

\* blok przewodzenia lub przejściowe upośledzenie czynności stwierdzone mogą być wyłącznie w następujących odcinkach nerwów: n. strzałkowego pomiędzy kostką i głową strzałki, nerwu pośrodkowego pomiędzy nadgarstkiem a łokciem, nerwu łokciowego pomiędzy nadgarstkiem a łokciem.

### 1.2.1.5 Leczenie

W leczeniu CIDP zastosowanie znajdują zarówno stosowane ogólnoustrojowo glikokortykosteroidy, jak również dożylnie preparaty immunoglobulin, zabiegi plazmaferez oraz leczenie immunosupresyjne (*Ripellino 2013*).

#### 1.2.1.5.1 Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy poprzez swoje działanie immunosupresyjne oraz modulujące czynność układu odpornościowego wpływają korzystnie na przebieg zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. Większość chorych uzyskuje poprawę w zakresie siły mięśniowej oraz czucia po kilku tygodniach steroidoterapii, a maksymalny efekt obserwowany jest po 3 do 6 miesiącach leczenia (*Gorson 2012*). Jedynie niewielka grupa chorych uzyskuje dalszą poprawę po 6 miesiącach terapii.

**Prednizon** stosowany jest w leczeniu CIDP doustnie w dawce 60 mg/dzień. Wystąpienie choroby u pacjentów w młodym wieku, niewielkie deficyty neurologiczne, łagodne spowolnienie prędkości przewodzenia uznawane są za czynniki sugerujące dobrą odpowiedź na glikokortykosteroidy (*Gorson 2012*).

#### 1.2.1.5.2 Plazmaferezy

Celem plazmaferez (PE, z ang. *plasma exchange*) jest uzyskanie szybkiej immunosupresji poprzez usunięcie z krążenia części autoprzeciwciał, krążących cytokin oraz kompleksów immunologicznych. Stosowane są zarówno techniki separacji komórkowej, jak również separatorów błonowych. Typowo w cyklu stosuje się 4 lub 5 zabiegów, podczas których każdorazowo wymianie poddawane jest 1 do 1,5 × objętości osocza pacjenta (*Ripellino 2013*). Biorąc pod uwagę zastosowanie PE należy pamiętać

o niebezpieczeństwie działań niepożądanych, takich jak uogólnione reakcje krążeniowe, zaburzenia elektrolitowe, powikłania septyczne oraz zakrzepowo-zatorowe (*Ripellino 2013*).

#### 1.2.1.5.3 Dożylna immunoglobulina

Preparaty immunoglobulin stosowane dożylnie (IVIG), znajdują zastosowanie w leczeniu CIDP od początku lat 80-tych. Mechanizm w którym wpływają przebieg neuropatii demielinizacyjnych nie jest dokładnie przebadany i prawdopodobnie związany jest z wielopłaszczyznowym modulowaniem odpowiedzi immunologicznej pacjenta, hamowaniem aktywności szlaków prozapalnych oraz zmniejszeniem stężenia autoanticypia (*Ripellino 2013*).

Preparaty IVIG powstają z osocza pochodzącego od wielu dawców i zawierają w większości frakcję immunoglobulin IgG o zróżnicowanej swoistości. Funkcja przeciwzapalna przypisywana jest zarówno fragmentowi stałemu immunoglobulin (Fc) jak również części zmiennej, wiążącej antygeny (Fab). Fragment Fab może wiązać krążące autoanticypia powodując spadek ich stężenie. Z kolei część stała poprzez blokowanie receptorów komórkowych FcRn (typu noworodkowego) oraz aktywację receptorów komórkowych FcγR znajdujących się na makrofagach wpływać może korzystnie na zmniejszenie odpowiedzi zapalnej ustroju (*Ripellino 2013*).

W leczeniu CIDP zalecane jest podawanie IVIG w dawce 2 g/kg/dzień przez 2 do 5 dni. Jeżeli stosowane leczenie przynosi poprawę, rozważyć należy powtórne podanie leku (*EFNS 2008*).

#### 1.2.1.5.4 Leczenie immunosupresyjne

W przypadku braku poprawy przy zastosowaniu wymienionych wyżej metod leczenia (zarówno sekwencyjnie, jak i w kombinacjach), jak również u chorych z częstymi nawrotami choroby oraz w wypadku występowania nasilonych działań niepożądanych terapii, rozważyć należy wdrożenie leczenia immunosupresyjnego. Zastosowanie znajdują tutaj takie leki jak azatiopryna, metotreksat, cyklosporyna A, mykofenolan mofetylu lub cyklofosfamid (*Ripellino 2013*). Przykładowo, immunosupresja przy pomocy azatiopryny w dawce 1 mg/kg mc. może być leczeniem dołączanym do stosowanej steroidoterapii, które może pozwalać na redukcję dawek GKS i zmniejszenie ryzyka wystąpienia jej działań niepożądanych (*Drac 2009*).

### 1.3 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Stosowanie immunoglobuliny normalnej ludzkiej, zgodnie z informacją przedstawioną w Charakterystyce Produktu Leczniczego wskazane są jako immunomodulacja w leczeniu (*ChPL Privigen 2014*):

- Pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu zwiększenia liczby płytek krwi.
- **Zespole Guillaina-Barrégo.**
- Chorobie Kawasaki.
- **Przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP).**

Wnioskowany program leczenia chorób neurologicznych przetoczeniami immunoglobulin obejmować ma m.in. chorych z zespołem Guillaina-Barrégo i przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną, z tego względu, biorąc pod uwagę wskazania przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (*ChPL Privigen 2014*) jako populację docelową uznano dorosłych, młodzież i dzieci chorujących na zespół Guillaina-Barrégo lub przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP).

## 1.4 Oszacowanie liczebności populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Lek Privigen (ludzka immunoglobulina normalna), zgodnie z opisem wskazań zawartym w Charakterystyce produktu, znajduje zastosowanie w leczeniu m. in. Pacjentów z zespołem Guillaina-Barrégo oraz przewlekłą zapalną neuropatią demielinizacyjną.

Zgodnie z treścią dokumentów uzyskanych przez podmiot odpowiedzialny od AOTM w oparciu o wskaźniki chorobowości oraz dane z ośrodków leczących przedmiotowe schorzenia neurologiczne (CIDP, MG, GBS) przyjęto, że w Polsce leczenia za pomocą IVIG wymaga 400 chorych na CIDP (AOTM 2014). W omawianym dokumencie nie została oszacowana liczba chorych na GBS, którzy wymagają podania IVIG. Na potrzeby niniejszej analizy założono, że liczba chorych na GBS wymagających leczenia za pomocą IVIG jest proporcjonalna do liczby chorych na CIDP wymagających podania IVIG.

Zgodnie z najbardziej wiarygodnym odnalezionym źródłem zachorowalność roczna na zespół Guillaina-Barrégo wynosi 1,5-2,0/100 000 (Zwolińska 2013).

Tabela 7. Średnia wartość chorobowości GBS (na podstawie Zwolińska 2013).

Źródło	Chorobowość
Zwolińska 2013	1,5/100 000
Zwolińska 2013	2,0/100 000
Obliczenia własne: średnia	1,75/100 000

Średnia roczna zachorowalność na GBS jest równa 1,75/100 000 osób. Ze względu na naturalny przebieg GBS tj. szybko narastające objawy w ciągu kilku dni lub tygodni objawy utrzymujące się na stałym poziomie aż do okresu zdrowienia (Zwolińska 2013), zapadalność na GBS odpowiada chorobowości na GBS.

Zgodnie z przyjętym założeniem liczba chorych na GBS wymagających leczenia za pomocą IVIG jest proporcjonalna do liczby chorych na CIDP wymagających podania IVIG. Średnia wartość chorobowości CIDP równa 1,1/100 000 odpowiada 400 chorym na CIDP którzy wymagają leczenia za pomocą IVIG. Proporcjonalnie obliczono, że przy średniej rocznej zachorowalności na GBS równej 1,75/100 000 osób, liczba chorych na GBS wymagających podanie IVIG wynosi 636.

## 1.5 Obecna praktyka kliniczna

Wśród metod terapeutycznych stosowanych w leczeniu zespołu Guillain-Barrégo i przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej można wymienić plazmaferezy, sterydoterapię i dożylne immunoglobuliny.

**Plazmaferezy.** Plazmaferezy lecznicze stanowią zabieg polegający na usunięciu części osocza z krwi pacjenta i zastąpienia go przygotowanym preparatem krwiopochodnym, preferencyjnie roztworem immunoglobulin, ewentualnie świeżo mrożonym osoczem. Plazmaferezy lecznicze refundowane są jako świadczenie z katalogu do sumowania (kod produktu 5.53.01.0000938) stanowiącego załącznik 1c do Zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. Świadczenie dostępne jest bezpłatnie dla pacjentów poddawanych hospitalizacji i zostało wycenione przez Płatnika na 71 punktów rozliczeniowych (89/2013/DSOZ).

**Glikokortykosteroidy.** Sterydoterapia systemowa mająca na celu zmniejszenie toczącego się w ustroju stanu zapalnego, tym samym mając zahamować postępujące uszkodzenie obwodowych włókien nerwowych, może być stosowana zarówno w postaci doustnej (prednizon, prednizolon, metylo-prednizolon) jak i dożylnej (metyloprednizolon). Preparaty dożylne steroidów podawane są w warunkach szpitalnych, natomiast postać doustna dostępna jest również dla pacjentów poddawanych leczeniu ambulatoryjnym.

Sterydoterapia dożylna metyloprednizolonem dostępna jest dla chorych hospitalizowanych w oddziałach neurologii bezpłatnie, i jest rozliczana przez świadczeniodawcę jako składowa hospitalizacji z katalogu grup JGP. Leczenie zespołu Guillaina-Barrégo zgodnie z załącznikiem do Zarządzenia Nr 1/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 stycznia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, rozliczane może być jako grupa A30 (Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni, kod 5.51.01.0001030) lub grupa A31 (Choroby nerwów obwodowych, kod 5.51.01.0001031) wycenione odpowiednio na 110 oraz 30 punktów rozliczeniowych. Świadczenia te realizowane mogą być w oddziale neurologii (004/2014 DSOZ).

Z kolei sterydoterapia doustna jest dostępna dla pacjentów jako leki refundowane dostępne w obrocie aptecznym, zgodnie z treścią załącznika do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, za odpłatnością ryczałtową (MZ 24/06/2014).

**Dożylna immunoglobulina.** Preparaty ludzkiej normalnej immunoglobuliny (w tym preparat Privigen) dostępne są bezpłatnie dla pacjentów włączonych do programu leczenia pierwotnych niedoborów odporności u dzieci, opisanego w Załączniku B.17. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r (MZ 24/06/2014) oraz w ramach katalogu świadczeń do sumowania, stanowiącego załącznik 1c do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju : leczenie szpitalne z późn. zm., w ramach kodu 5.53.01.0001401 lub w ramach systemu JGP bez korzystania przez świadczeniodawców z możliwości dosumowania kosztów podanych pacjentom immunoglobulin w zakresie kodu 5.53.01.0001401 ujętego w wyżej wymienionym katalogu do sumowania (89/2013/DSOZ).

Obecnie postulowane jest wprowadzenie **programu leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych** (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G26.0). Poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji oraz zakończenia leczenia w poszczególnych wskazaniach, pochodzące z projektu uzgodnionego Programu dostarczonego przez Zleceniodawcę (PPL 2014).

#### **Kryteria kwalifikacji**

Do programu kwalifikowani są pacjenci, u których przeprowadzono diagnostykę w oparciu o ocenę stanu neurologicznego wg ustalonych zasad oraz wykluczono inne przyczyny obserwowanych zaburzeń.

##### 1.1. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP):

- 1) Potwierdzenie badaniami EMG co najmniej 4 nerwów.

##### 1.2. Miastenia (MG):

- 1) Ocena wydolności oddechowej;
- 2) Narastanie zaburzeń oddechowych wymagających mechanicznej wentylacji lub narastający zespół opuszkowy.

##### 1.3. Zespół Guillaina-Barrégo:

- 1) Narastające objawy niesprawności ruchowej;
- 2) Narastający niedowład mm. Twarzy;
- 3) Dyzartria;

4) Dysfagia;

5) Zaburzenia oddechowe.

Dodatkowo wymagana jest konsultacja ginekologiczna

**Okres leczenia w programie**

Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.

**Kryteria wyłączenia**

Nadwrażliwość na immunoglobuliny lub inny składnik preparatu.

W przypadkach wyjątkowych, w których pomimo stwierdzenia obecności przeciwciał przeciwko IgA zachodzi bezwzględna konieczność leczenia immunoglobulinami terapia powinna być prowadzona w Oddziale Intensywnej Terapii.

## 1.6 Opis ocenianej interwencji – immunoglobulina ludzka normalna (Privigen®)

Ocenianą interwencją jest stosowanie ludzkiej immunoglobuliny normalnej (Privigen) w leczeniu przewlekłej zapalnej neuropatii demielinizacyjnej (CIDP) lub zespołu Guillaina-Barrégo.

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego z dnia 18 marca 2014 r (*ChPL Privigen 2014*).

### 1.6.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: CSL Behring GmbH  
Emil-von-Behring-Strasse 76 D-35041 Marburg Niemcy

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/08/446/001; EU/1/08/446/002; EU/1/08/446/003; EU/1/08/446/004; EU/1/08/446/005; EU/1/08/446/006; EU/1/08/446/007.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 25 kwietnia 2008 r./ 13. marca 2013 r.

### 1.6.2 Grupa farmakoterapeutyczna

surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny ludzkie normalne do podawania do-naczyniowego.

### 1.6.3 Kod ATC

J06BA02.

### 1.6.4 Dostępne preparaty

Privigen 100 mg/ml roztwór do infuzji .

### 1.6.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.

#### Mechanizm działania

Immunoglobulina ludzka normalna zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym.



Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG występujące w normalnej populacji. Zwykle jest przygotowywana z puli osocza pochodzącego od co najmniej 1000 dawców. Zawiera rozkład podklas immunoglobuliny G zbliżony do występującego w osoczu zdrowego człowieka.

Właściwe dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nieprawidłowo zmniejszone stężenie immunoglobulin G do wartości prawidłowych.

Mechanizm działania produktu leczniczego podawanego we wskazaniach innych niż leczenie zastępcze nie jest w pełni wyjaśniony, ale wiadomo że obejmuje działanie immunomodulujące.

### **Wchłanianie**

Immunoglobulina ludzka normalna po podaniu dożylnym cechuje się natychmiastową i całkowitą biodostępnością w układzie krążeniu biorcy.

### **Dystrybucja**

Ulega względnie szybkiej dystrybucji pomiędzy osoczem a płynem pozanaczyniowy; stan równowagi pomiędzy kompartmentem naczyniowym i pozanaczyniowym osiągnięty jest po upływie około 3-5 dni.

### **Eliminacja**

Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Privigen zostały określone w badaniu klinicznym przeprowadzonym u pacjentów z PID. Farmakokinetykę oceniano u dwudziestu pięciu pacjentów w wieku 13-69 lat. W badaniu tym średni okres półtrwania wynosił 36,6 dnia u pacjentów z PID. U trzynastu pacjentów z PID w wieku od 3 do 65 lat przeprowadzono dodatkowe badanie kliniczne. W badaniu tym średni okres półtrwania produktu leczniczego Privigen wynosił 31,1 dnia (patrz tabela poniżej). Okres półtrwania może różnić się u poszczególnych pacjentów, zwłaszcza u pacjentów z PID.

#### **1.6.6 Wskazania**

Leczenie zastępcze u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w następujących przypadkach:

- Zespoły pierwotnego niedoboru odporności (PID) z zaburzeniem produkcji przeciwciał.
- Hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których profilaktyczna antybiotykoterapia była nieskuteczna.

- Hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w fazie plateau, którzy nie reagują na szczepionkę pneumokokową.
- Hipogammaglobulinemia u pacjentów po zabiegu przeszczepienia allogenicznych komórek macierzystych (HSCT).
- Wrodzony AIDS z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi.

Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w następujących przypadkach:

- Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem
- Krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu zwiększenia liczby płytek krwi.
- Zespół Guillaina-Barrégo.
- Choroba Kawasaki.
- Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP). Dostępne jest tylko ograniczone oświadczenie w stosowaniu dożylnych immunoglobulin u dzieci z CIDP.

### 1.6.7 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie zastępcze należy rozpocząć i monitorować pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu niedoboru odporności.

#### **Dawkowanie**

Dawka i schemat dawkowania zależą od wskazania do stosowania produktu leczniczego.

W leczeniu zastępczym może być konieczne indywidualne dostosowanie dawki dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej. Poniższe schematy dawkowania podane są jako ogólne wytyczne.

#### *Leczenie zastępcze w zespołach pierwotnego niedoboru odporności (PID)*

Schemat dawkowania powinien zapewnić minimalne stężenie IgG (oznaczane przed kolejną infuzją) wynoszące co najmniej 5 do 6 g/l. Uzyskanie równowagi wymaga trzech do sześciu miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Zalecana dawka początkowa wynosi od 0,4 do 0,8 g/kg masy ciała (mc.) w dawce jednorazowej; następnie podaje się dawkę co najmniej 0,2 g/kg mc. co 3 do 4 tygodni.

Dawka wymagana do osiągnięcia stężenia minimalnego 5 do 6 g/l wynosi z reguły od 0,2 do 0,8 g/kg mc. na miesiąc. Po osiągnięciu stanu równowagi przerwa pomiędzy kolejnymi dawkami wynosi od 3 do 4 tygodni.

Minimalne stężenia należy mierzyć i oceniać w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta.

W zależności od odpowiedzi klinicznej (np. częstość występowania zakażeń) można rozważyć modyfikację dawki i/lub odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami w celu uzyskania wyższych stężeń minimalnych.

*Hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną, u których profilaktyczna antybiotykoterapia była nieskuteczna; hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w fazie plateau, którzy nie odpowiadają na szczepionkę przeciw pneumokokową; wrodzony AIDS z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi.*

Zalecana dawka wynosi 0,2 do 0,4 g/kg mc. co 3 do 4 tygodni.

Hipogammaglobulinemia u pacjentów po zabiegu przeszczepienia allogenicznych hematopoetycznych komórek macierzystych.

Zalecana dawka wynosi 0,2 do 0,4 g/kg mc. co 3 do 4 tygodni. Minimalne stężenie powinno być utrzymywane powyżej 5 g/l.

*Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP)*

Istnieją dwa alternatywne schematy leczenia:

- 0,8 do 1 g/kg mc. w 1. dniu leczenia; dawkę tą można podać powtórnie w ciągu 3 dni.
- 0,4 g/kg mc. na dobę przez 2 do 5 dni.

W przypadku nawrotu, leczenie można powtórzyć.

*Zespół Guillaina-Barrégo*

0,4 g/kg mc. na dobę przez 5 dni.

### Choroba Kawasaki

Należy podawać 1,6 do 2,0 g/kg mc. w dawkach podzielonych w ciągu 2 do 5 dni lub 2,0 g/kg mc. w dawce jednorazowej.

Pacjenci powinni przyjmować jednocześnie kwas acetylosalicylowy.

### Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)\*

Zalecana dawka początkowa wynosi 2 g/kg mc. w dawkach podzielonych w ciągu 2 do 5 kolejnych dni. Następnie podaje się dawkę podtrzymującą 1 g/kg mc. w dawkach podzielonych w ciągu 1 do 2 kolejnych dni co 3 tygodnie.

W tabeli poniżej zestawiono zalecane dawkowanie preparatu Privigen.

Wskazanie	Dawka	Częstość infuzji
Leczenie zastępcze w pierwotnym niedoborze odporności (PID)	Dawka początkowa: 0,4-0,8 g/kg mc. Następnie: 0,2-0,8 g/kg mc.	co 3 do 4 tygodni do osiągnięcia minimalnego stężenia IgG co najmniej 5–6 g/l
Leczenie zastępcze we wtórnym niedoborze odporności	0,2-0,4 g/kg mc.	co 3 do 4 tygodni do osiągnięcia minimalnego stężenia IgG co najmniej 5–6 g/l
Wrodzony AIDS	0,2-0,4 g/kg mc.	Co 3 do 4 tygodni
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) u pacjentów po zabiegu przeszczepienia hematopoetycznych allogenicznych komórek macierzystych (HSCT)	0,2-0,4 g/kg mc.	Co 3 do 4 tygodni do osiągnięcia minimalnego stężenia IgG powyżej 5 g/l
Immunomodulacja Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP)	0,8-1 g/kg mc.	W 1 dniu, z możliwością jednokrotnego powtórzenia w ciągu 3 dni
	0,4 g/kg mc. na dobę	Przez 2 do 5 dni
Zespół Guillaina-Barrégo	0,4 g/kg mc. na dobę	Przez 5 dni
Choroba Kawasaki	1,6-2 g/kg mc.	W dawkach podzielonych w ciągu 2 do 5 dni w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym
	lub 2 g/kg mc.	W dawce jednorazowej w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym
Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)*	Dawka początkowa: 2 g/kg mc.	W dawkach podzielonych w ciągu 2 do 5 dni
	Dawka podtrzymująca: 1g/kg mc.	Co 3 tygodnie przez 1 do 2 dni

\* Dawka ta oparta jest na dawce stosowanej w przeprowadzonym badaniu klinicznym obejmującym Privigen. Leczenie przez okres przekraczający 24 tygodnie powinno być stosowane według uznania lekarza, w oparciu o odpowiedź pacjenta na leczenie i utrzymywanie się odpowiedzi w dłuższej perspektywie czasowej. Dawkowanie i odstępy pomiędzy dawkami mogą wymagać dostosowania do przebiegu choroby w indywidualnym przypadku.

### *Dzieci i młodzież*

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0- 18 lat) nie różni od dawkowania u osób dorosłych, ponieważ dawkowanie jest zależne od masy ciała i dostosowane do odpowiedzi klinicznej uzyskiwanej w wymienionych wyżej schorzeniach.

### **Sposób podawania**

Do podawania dożylnego.

Immunoglobulina ludzka normalna powinna być podawana w infuzji dożylniej z początkową szybkością infuzji wynoszącą 0,3 ml/kg mc./godz. przez około 30 minut. Jeżeli pacjent dobrze toleruje infuzję, szybkość podawania może być stopniowo zwiększona maksymalnie do 4,8 ml/kg mc./godz.

U pacjentów z PID, którzy dobrze tolerowali infuzję leku z szybkością 4,8 ml/kg mc./godz., szybkość infuzji można stopniowo zwiększyć maksymalnie do 7,2 ml/kg mc./godz.

Jeśli przed infuzją konieczne jest rozcieńczenie, Privigen może zostać rozcieńczony 5% roztworem glukozy do końcowego stężenia 50 mg/ml (5%).

### **1.6.8 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie, zwłaszcza u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA.

Pacjenci z hiperprolinemią.

### **1.6.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Występowanie pewnych ciężkich niepożądanych działań może być związane z szybkością infuzji.

Należy ściśle przestrzegać zalecanej szybkości infuzji. Należy dokładnie monitorować stan pacjenta i obserwować uważnie w celu wykrycia jakichkolwiek objawów niepożądanych podczas infuzji.

Pewnie działania niepożądane mogą występować częściej:

- w przypadku dużej szybkości infuzji,

- u pacjentów otrzymujących immunoglobulinę ludzką normalną po raz pierwszy lub, w rzadkich przypadkach, po zmianie produktu z immunoglobuliną ludzką normalną na inny lub po dłuższej przerwie od czasu poprzedniej infuzji.

Można uniknąć potencjalnych powikłań, upewniając się, że pacjenci:

- nie wykazują nadwrażliwości na immunoglobulinę ludzką normalną, podając początkowo produkt z niewielką szybkością (0,3 ml/kg mc./godz.),
- są starannie monitorowani w celu wykrycia jakichkolwiek objawów podczas całego okresu infuzji. W szczególności podczas podawania pierwszej infuzji i w pierwszej godzinie od jej zakończenia należy monitorować pacjentów nieleczonych uprzednio immunoglobuliną ludzką normalną, pacjentów otrzymujących dotychczas alternatywny produkt Ig iv., lub w razie dużego odstępu czasu od poprzedniej infuzji, w celu wykrycia objawów możliwych działań niepożądanych. Wszyscy inni pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 20 minut po podaniu produktu leczniczego

W razie wystąpienia działania niepożądanego należy zmniejszyć szybkość infuzji lub przerwać ją. Wymagane leczenie zależy od natury i ciężkości danego działania niepożądanego. W przypadku wstrząsu, należy wdrożyć standardowe postępowanie lecznicze przeciwwstrząsowe.

U wszystkich pacjentów dożylnie podanie Ig wymaga

- odpowiedniego nawodnienia pacjenta przed rozpoczęciem dożylniej infuzji Ig
- monitorowania diurezy
- monitorowania stężenia kreatyniny w surowicy
- unikania jednoczesnego stosowania diuretyków pętlowych.

W przypadku pacjentów z cukrzycą i wymagających rozcieńczenia produktu leczniczego Privigen w celu uzyskania mniejszych stężeń, należy zwrócić uwagę na obecność glukozy w zalecanym roztworze do rozcieńczenia.

### **Nadwrażliwość**

Rzeczywiste reakcje nadwrażliwości występują rzadko. Mogą one wystąpić u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA.

Dożylnie podawanie Ig nie jest wskazane u pacjentów z selektywnym niedoborem IgA, u których niedobór IgA jest jedyną niepokojącą nieprawidłowością.

W rzadkich przypadkach, immunoglobulina ludzka normalna powoduje spadek ciśnienia krwi z reakcją anafilaktyczną, nawet u pacjentów, którzy uprzednio tolerowali leczenie immunoglobuliną ludzką normalną.

### **Niedokrwistość hemolityczna**

Produkt zawierający immunoglobulinę do podawania dożylnego może zawierać przeciwciała grup krwi, które mogą działać jak hemolizyny i wspomagać in vivo opłaszczanie krwinek czerwonych immunoglobuliną, dając dodatni odczyn antyglobulinowy (test Coombsa) i w rzadkich przypadkach powodując hemolizę. Niedokrwistość hemolityczna może być skutkiem dożylnego podawania immunoglobuliny w związku ze wzmożoną sekwestracją krwinek czerwonych.

Zgłaszano pojedyncze przypadki zaburzenia czynności nerek/niewydolności nerek w związku z hemolizą, rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego lub zgonu.

Następujące czynniki ryzyka są związane z powstawaniem hemolizy: duże dawki podawane zarówno w postaci dawki jednorazowej jak i podzielenie jej na kilka dni; grupa krwi inna niż 0; stan zapalny.

Ponieważ zdarzenie to często zgłaszano u pacjentów z grupą krwi inną niż 0, którzy otrzymują duże dawki produktu leczniczego ze wskazań innych niż PID, zaleca się zachowanie zwiększonej ostrożności. W rzadkich wypadkach zgłaszano hemolizę u pacjentów otrzymujących terapię zastępczą PID.

Osoby otrzymujące dożylnie immunoglobulinę należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych hemolizy.

### **Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (AMS)**

Odnotowano występowanie zespołu zapalenia opon mózgowych w związku z dożylnym leczeniem Ig. Przerwanie leczenia Ig powodowało remisję AMS w przeciągu kilku dni bez następstw. AMS zazwyczaj rozpoczyna się w przeciągu od kilku godzin do 2 dni od dożylnego podania Ig. Wyniki testów płynu mózgowo-rdzeniowego są często dodatnie z pleocytozą do kilku tysięcy komórek na mm<sup>3</sup>, przeważnie z serii granulocytów i zwiększonym stężeniem białka do kilkuset mg/dl.

Częstsze występowanie AMS może być związane z leczeniem dużą dawką dożylną Ig. (2 g/kg).

### **Powikłania zakrzepowo-zatorowe**

Istnieją dowody kliniczne wskazujące na związek pomiędzy dożylnym podawaniem Ig i epizodami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zawał mięśnia sercowego, incydent mózgowo-naczyniowy (w tym udar mózgu), zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich, przypuszcza się, że ich występowanie jest związane ze względnym zwiększeniem lepkości krwi wskutek dużej podaży immunoglobulin u pacjentów z grupy ryzyka. Należy zachować ostrożność zlecając i podając infuzje Ig iv. pacjentom z nadwagą i pacjentom z istniejącymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowych (takimi jak podeszły wiek, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca oraz choroba naczyń lub zdarzenia zakrzepowe w wywiadzie, pacjenci z nabytą lub dziedziczną skłonnością do zakrzepicy, pacjenci po długotrwałych okresach unieruchomienia, pacjenci z ciężką hipowolemią i pacjenci z chorobami zwiększającymi lepkość krwi).

W przypadku pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia niepożądanych działań zakrzepowo-zatorowych, dożylna immunoglobulina należy podawać z minimalną szybkością i w możliwie najmniejszej dawce.

### **Wpływ na wyniki testów serologicznych**

Przemijające zwiększenie zawartości różnorodnych, biernie przeniesionych przeciwciał w krwi pacjenta po dożylnym podaniu immunoglobuliny może prowadzić do fałszywie dodatnich wyników testów serologicznych.

Bierne przeniesienie przeciwciał przeciwko antygenom krwinek czerwonych, np. antygenom A, B, D może zakłócić wyniki niektórych testów serologicznych w kierunku przeciwciał reagujących z krwinkami czerwonymi, na przykład bezpośredniego testu antyglobulinowego (DAT, *bezpośredni test Coombsa*).

### **Czynniki zakaźne**

Standardowe działania zapobiegające zakażeniu wynikającemu z użycia produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych pobranych próbek i całych pul osocza w kierunku swoistych wskaźników zakażeń oraz wdrożenie etapów produkcji w celu skutecznej inaktywacji i (lub) usunięcia wirusów. Pomimo tego nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych podczas podawania produktów otrzymanych z ludzkiej krwi lub osocza. Dotyczy to również nieznanymi lub nowo odkrytymi wirusów i innych patogenów.



Podjęmowane środki uważane są za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), a także wirusów bezotoczkowych, jak wirus zapalenia wątroby typu A (HAV) i parwowirus B19.

Doświadczenia kliniczne potwierdzają brak przypadków przeniesienia wirusowego zapalenia wątroby (WZW) typu A lub parwowirusa B19 za pośrednictwem produktu immunoglobulin, ponadto przyjmuje się, że zawartość przeciwciał w znacznym stopniu przyczynia się do zapewnienia ochrony przeciwko tym wirusom.

Zdecydowanie zaleca się, aby w każdym przypadku podawania produktu Privigen pacjentowi odnotować nazwę i numer serii produktu, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu.

### **Ostra niewydolność nerek**

Opisywano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów otrzymujących dożylnie Ig. W większości przypadków zidentyfikowano czynniki ryzyka, takie jak istniejąca wcześniej niewydolność nerek, cukrzyca, hipowolemia, nadwaga, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym lub wiek powyżej 65 lat.

W przypadku zaburzenia czynności nerek należy rozważyć przerwanie stosowania dożylnego Ig. Wspomniane doniesienia dotyczące zaburzenia czynności lub ostrej niewydolności nerek związane były ze stosowaniem wielu zarejestrowanych produktów Ig iv., zawierających różne substancje pomocnicze, takie jak: sacharozę, glukozę i maltozę, jednakże nieproporcjonalnie dużą liczbę wśród nich stanowiły produkty zawierające sacharozę pełniącą rolę stabilizatora. U pacjentów z grup ryzyka można rozważyć zastosowanie produktów Ig iv. nie zawierających sacharozy. Privigen nie zawiera sacharozy, maltozy ani glukozy.

W przypadku pacjentów z ryzykiem ostrej niewydolności nerek, produkty Ig iv. powinny być podawane z minimalną szybkością infuzji i w najmniejszej stosowanej dawce.

### **Zawartość sodu**

Privigen zasadniczo nie zawiera sodu.

### **Dzieci i młodzież**

Dostępne są tylko ograniczone dane, jednakże oczekuje się, że te same ostrzeżenia, środki ostrożności i czynniki ryzyka dotyczą populacji pediatrycznej. Wśród zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do

obrotu obserwowano, że występujące u dzieci wskazania wymagające dużych dawek Ig iv, w szczególności choroba Kawasaki, wiążą się ze zwiększoną częstością występowania reakcji hemolitycznych, w porównaniu z innymi wskazaniami do stosowania Ig iv u dzieci.

#### 1.6.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### **Ciąża**

Nie określono bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego podczas ciąży w kontrolowanych badaniach klinicznych, dlatego u kobiet w ciąży i karmiących piersią należy go stosować z ostrożnością. Wykazano, że produkty Ig iv. przenikają przez barierę łożyska, w szczególności podczas trzeciego trymestru. Doświadczenia kliniczne dotyczące stosowania immunoglobulin nie wskazują na występowanie działań szkodliwych dla przebiegu ciąży lub dla płodu czy noworodka.

##### **Karmienie piersią**

Immunoglobuliny przenikają do mleka matki i mogą przyczyniać się do ochrony noworodka przed patogenami, które mogą przedostawać się przez błony śluzowe.

##### **Płodność**

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania immunoglobulin sugeruje, że nie należy oczekiwać szkodliwego wpływu na płodność.

#### 1.6.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

##### **Szczepionki zawierające żywe atenuowane wirusy**

Podanie immunoglobuliny może przez okres od co najmniej 6 tygodni do 3 miesięcy zmniejszyć skuteczność szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy, takie jak szczepionka przeciwko odrze, różyczce, śwince, i ospie wietrznej. Po podaniu tego produktu leczniczego należy zachować odstęp 3 miesięcy przed zastosowaniem szczepionki z żywymi atenuowanymi wirusami. W przypadku szczepionki przeciwko odrze takie zmniejszenie skuteczności może utrzymywać się do 1 roku. Zatem należy sprawdzić poziom przeciwciał u pacjentów otrzymujących szczepionkę przeciwko odrze.

##### **Dzieci i młodzież**

Dostępne są tylko ograniczone dane, jednakże oczekuje się, że w populacji dzieci i młodzieży mogą wystąpić te same interakcje.

### 1.6.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania niepożądane, które mogą pojawić się w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Privigen, mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których pojawiły się działania niepożądane podczas leczenia do czasu ich ustąpienia nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

### 1.6.13 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

W chwili powstawania niniejszego opracowania preparaty ludzkiej normalnej immunoglobuliny (preparat Privigen) dostępne są bezpłatnie dla pacjentów włączonych do programu leczenia pierwotnych niedoborów odporności u dzieci, opisanego w Załączniku B.17. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. (MZ 24/06/2014) oraz w ramach katalogu świadczeń do sumowania, stanowiącego załącznik 1c do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju : leczenie szpitalne z późn. zm., w ramach kodu 5.53.01.0001401 lub w ramach systemu JGP bez korzystania przez świadczeniodawców z możliwości dosumowania kosztów podanych pacjentom immunoglobulin w zakresie kodu 5.53.01.0001401 ujętego w wyżej wymienionym katalogu do sumowania (89/2013/DSOZ).

## 1.7 Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania IVIG w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo i CIDP

Celem odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących zastosowania ludzkiej immunoglobuliny normalnej (Privigen®) w leczeniu pacjentów w leczeniu zespołu Guillain-Barré i CIDP przeprowadzono wyszukiwanie (z ang. *rapid review*) w obrębie portali oraz stron internetowych następujących towarzystw i związków medycznych:

- *American Academy of Neurology (AAN)*
- *European Association of Neurology (EAN)*
- *European Federation of Neurological Societies (EFNS)*

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania informacje dotyczące zastosowania IVIG odnaleziono w dokumentach AAN, EFNS.

**Amerykańscy eksperci zrzeszeni w AAN** rekomendują zastosowanie IVIG u pacjentów z zespołem Guillaina-Barrégo, którzy wymagają pomocy przy poruszaniu się, w okresie pierwszych 2 tygodni (zalecenie klasy A) lub w okresie 4 tygodni (zalecenie klasy B) od początku objawów neuropatii (Hughes 2003).

Analogicznie,  **europejska organizacja EFNS (EFNS 2008)** rekomenduje podawanie IVIG w dawce 0,4 g/kg/dzień przez 5 dni lub zastosowanie plazmaferez u pacjentów z GBS (zalecenie klasy A), zaznaczając przy tym, że podawanie IVIG cechuje się mniejszą liczbą działań niepożądanych niż plazmaferezy (zalecenie klasy B). Z kolei w odniesieniu do CIDP eksperci wskazują, że konieczność leczenia występuje jedynie u pacjentów z umiarkowaną do znacznie nasilonej niepełnosprawności (EFNS 2008). W takiej sytuacji rekomendują podawanie IVIG w dawce 2 g/kg/dzień przez 2 do 5 dni (zalecenie klasy A) lub podawanie kortykosteroidów (1 mg/kg lub 60 mg/dzień, zalecenie klasy B).

Data ostatniego wyszukiwania: 15 maja 2014 r.

## 1.8 Dobór komparatorów celem porównawczej oceny preparatu Privigen® (ludzka immunoglobulina normalna)

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych **możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu**, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTM 04/01/2010) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Interwencją ocenianą w niniejszym raporcie jest ludzka immunoglobulina normalna (Privigen), która wśród schorzeń neurologicznych zgodnie z informacjami przedstawionymi w charakterystyce produktu leczniczego wskazana jest w leczeniu Zespołu Guillaina-Barrégo oraz przewlekłej polineuropatii demielinizacyjnej (ChPL Privigen 2014, PPL 2014).

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej opisanymi powyżej, leczenie zespołu Guillaina-Barrégo oraz CIDP jest dużej mierze podobne, obejmuje podawanie dużych dawek ludzkich immunoglobulin, plazmaferezy (PE, z ang. *Plasma Exchange*) oraz ewentualnie glikokortykosteroidy podawane systemowo.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, jak również planowany kształt programu leczenia schorzeń neurologicznych przetoczeniami immunoglobulin ludzkich (PPL 2014) oraz opierając się na wytycznych Oceny Technologii Medycznych (AOTM 04/01/2010), wobec faktu że **dożylne leczenie immunoglobulinami są terapią obecnie refundowaną ze środków publicznych**, jako komparatory powinno przyjąć się **zastosowanie immunoglobulin dostępnych w ramach programu terapeutycznego (scenariusz nowy)** w porównaniu do immunoglobulin dostępnych na obecnych warunkach (scenariusz aktualny).

Analiza kliniczna powinna zatem objąć przegląd piśmiennictwa odnośnie efektywności klinicznej ludzkiej immunoglobuliny normalnej (Privigen) w leczeniu schorzeń neurologicznych. Ze względu na potencjalnie ograniczoną liczbę dostępnych publikacji nie wprowadzono ograniczeń odnośnie komparatora.

## 1.9 Opis technologii opcjonalnych i ich statusu refundacyjnego

W chwili powstawania niniejszego opracowania preparaty ludzkiej normalnej immunoglobuliny (preparat Privigen) dostępne są bezpłatnie dla pacjentów włączonych do programu leczenia pierwotnych niedoborów odporności u dzieci, opisanego w Załączniku B.17. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r (MZ 24/06/2014) oraz w ramach katalogu świadczeń do sumowania, stanowiącego załącznik 1c do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju : leczenie szpitalne z późn. zm., w ramach kodu 5.53.01.0001401 lub w ramach systemu JGP bez korzystania przez świadczeniodawców z możliwości dosumowania kosztów podanych pacjentom immunoglobulin w zakresie kodu 5.53.01.0001401 ujętego w wyżej wymienionym katalogu do sumowania (89/2013/DSOZ).

### 1.10 Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny immunoglobulin ludzkich w leczeniu GBS i CIDP

Zarówno zespół Guillaina-Barrégo, jak również przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna stanowią schorzenia mogące być przyczyną znacznego stopnia niepełnosprawności ruchowej. Z tego względu, zgodnie z wytycznymi HTA (AOTM 04/01/2010), jako istotne klinicznie punkty końcowe, ocenie poddany powinien być odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź kliniczną, zmniejszenie nasilenia objawów, poprawa stanu klinicznego, jak również stopienia niepełnosprawności. Konieczna jest również ocena bezpieczeństwa terapii. Omawiane schorzenia w znacznym stopniu wpływają na komfort życia pacjentów, z tego względu ocenie poddać należy również jakość życia w czasie leczenia (z ang. *Quality of Life, QoL*).

W analizie ekonomicznej zastosować należy jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *quality adjusted life years*), które są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTM 04/01/2010).

### 1.11 Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji dotyczących produktu Privigen® stosowanego w leczeniu pacjentów chorujących na zespół Guillaina-Barrégo lub CIDP przeszukiwano dokumenty oraz portale następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE);*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);*
- *Haute Autorité de Santé (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacje francuskiej HAS dotyczące refundacji IVIG w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo oraz stanowisko CADTH dotyczące stosowania IVIG w leczeniu przewlekłej zapalnej neuropatii demielinizacyjnej.

Francuska agencja HAS wydała w październiku 2013 roku pozytywną rekomendację dla zastosowania leku Privigen w leczeniu CIDP oraz zespołu Guillaina-Barrego, przyjmując 65% stopę refundacji (*HAS 2013*).

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

Data ostatniego wyszukiwania: 15 maja 2014 r.



## 1.12 Zakres analiz

### 1.12.1 Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ludzkiej immunoglobuliny normalnej (preparat Privigen) w leczeniu pacjentów z zespołem Guillaina-Barrego lub przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną. Zostanie ona przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4. stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 04/01/2010), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

Biorąc pod uwagę, że immunoglobuliny dożylnie są obecnie refundowane w leczeniu chorób neurologicznych analiza kliniczna powinna objąć przegląd piśmiennictwa odnośnie efektywności klinicznej ludzkiej immunoglobuliny normalnej (Privigen) w docelowych populacjach.

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – chorzy na zespół Guillaina-Barrégo (GBS, z ang. *Guillain-Barré syndrome*) lub przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP, z ang. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*), bez ograniczeń wiekowych;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – ludzka dożylna immunoglobulina – produkt Privigen®, podawany w dawce 2 g/kg mc. w ciągu 2-5 dni;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – nie wymagany;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – odpowiedź na leczenie, zmniejszenie nasilenia objawów, poprawa stanu klinicznego, jakość życia chorych, bezpieczeństwo terapii.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

### 1.12.2 Analiza ekonomiczna

W analizie ekonomicznej produktu leczniczego Privigen®, przeprowadzonej dla populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo oraz chorych na przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną, zarówno interwencją ocenianą, jak i komparatorem, będzie produkt Privigen®. Wynika to z faktu, że celem analizy jest porównanie dwóch wariantów finansowania: obecnego, w ramach dedykowanego świadczenia z zakresu leczenia szpitalnego, i wnioskowanego, obejmującego refundację na zasadzie stosowania Privigen® w nowym programie lekowym. Ponieważ w analizie ekonomicznej w obu porównywanych scenariuszach oceniana jest ta sama technologia medyczna (Privigen®), a różnice dotyczą jedynie sposobu finansowania, jej skuteczność i bezpieczeństwo jest w obu przypadkach identyczne. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) w Polsce, przy braku różnicy efektywności klinicznej między porównywanymi technologiami medycznymi w ramach analizy ekonomicznej dopuszczalne jest porównanie wyłącznie kosztów leczenia (AOTM 2010). W związku z powyższym, w ramach oceny ekonomicznej należy zastosować analizę minimalizacji kosztów, polegającą na porównaniu kosztów terapii z zastosowaniem opcjonalnych interwencji. Analiza ekonomiczna zawierać powinna analizę podstawową oraz analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla wszystkich kluczowych parametrów modelu, które w tym przypadku ograniczają się do parametrów kosztowych i związanych ze zużyciem zasobów.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w analizie należy przyjąć 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 bezpośrednio 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 należy oczekiwać, że wyniki analizy z obu perspektyw będą takie same.

Ponieważ zarówno interwencją ocenianą, jak i komparatorem, jest refundowany od wielu lat produkt Privigen® o uznanej skuteczności i bezpieczeństwie, w porównywanych scenariuszach nie występują różnice w obrębie efektywności klinicznej, i dlatego wpływ tego leczenia na losy pacjentów jest taki sam, a więc nie będzie konieczna ocena i modelowanie w ujęciu długookresowym. Z tego względu horyzont czasowy przyjęty w analizie minimalizacji kosztów powinien być równy czasowi trwania

pojedynczego kursu leczenia, trwającego wg projektu programu lekowego oraz zapisów charakterystyki produktu Privigen® 2-5 dni (*ChPL Privigen® 2014*).

Analiza powinna być wykonana z zachowaniem zgodności z aktualnymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (*AOTM 2010*) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 2012*).

### 1.12.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać fakt, że podmiot odpowiedzialny równoległe wnioskuję o refundację produktu Sandoglobulin P (również normalna dożylna immunoglobulina ludzka) w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią. Ze względu na to, w analizie należy oszacować zużycie zasobów dla wszystkich preparatów immunoglobulin w populacji docelowej chorych z GBS i CIDP oraz dodatkowo chorych z MG.

W analizie wpływu na budżet należy porównać prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: aktualnym i nowym.

Scenariusz aktualny powinien odpowiadać sytuacji obecnej, w której zastosowanie produktu leczniczego Privigen®, zgodne ze wskazaniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego (z wyłączeniem dzieci leczonych w ramach programu lekowego: Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci immunoglobulinami), rozliczane jest w ramach dedykowanego świadczenia z zakresu leczenia szpitalnego (katalog świadczeń do sumowania, *89/2013/DSOZ*).

Scenariusz nowy powinien odpowiadać sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Privigen®, w ramach programu leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo oraz przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną.

W analizie można założyć, że zmiana sposobu finansowania dożylniej immunoglobuliny ludzkiej nie spowoduje zwiększenia liczby wykonywanych cykli leczenia chorych na GBS oraz CIDP.

W analizie należy oszacować jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Privigen® w horyzoncie pierwszych trzech lat od przewidywanego uruchomienia wnioskowanego programu lekowego.

Podstawą oszacowania wydatków płatnika publicznego w porównywanych scenariuszach może być zużycie IVIG uwzględniające liczbę kursów leczenia przypadających w ciągu roku na jednego chorego w danym wskazaniu, oraz średnią liczbę gramów IVIG podawanych w czasie jednego kursu. Kolejnym elementem tego oszacowania może być ustalenie udziałów wnioskowanego preparatu Privigen® oraz pozostałych IVIG w każdym z rozpatrywanych wskazań. Ponieważ w chwili przygotowywania analizy we wnioskowanym programie lekowym nie są refundowane inne preparaty IVIG, w obliczeniach można założyć, że 100% populacji docelowej (GBS, CIDP, MG) w scenariuszu nowym otrzymuje produkt Sandoglobulin P lub Privigen®. Jest to jednak scenariusz hipotetyczny, ponieważ należy się spodziewać, że w przypadku uruchomienia rozważanego programu lekowego, analogiczne rozszerzenie wskazań będzie miało miejsce w przypadku także innych IVIG. Jednakże, w chwili obecnej nie jest możliwe ustalenie jakie to będą preparaty i jakie będą mieć udziały, dlatego w analizie nie musi być to uwzględnione.

Analiza powinna być przeprowadzona w trzech wariantach (podstawowym, maksymalnym i minimalnym).

Analiza powinna być wykonana z zachowaniem zgodności z aktualnymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 04/01/2010) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 2012).

## 2 Piśmiennictwo

- 1/2014/DSOZ** Zarządzenie Nr 1/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 stycznia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne  
Dostępne online pod adresem:  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5887>  
Data ostatniego dostępu 22 kwietnia 2014 r
- 89/2013/DSOZ** Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne  
Dostępne online pod adresem:  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5887>  
Data ostatniego dostępu 22 kwietnia 2014 r
- AOTM 04/01/2010** Zarządzenie nr 1/2010 prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. Dostępne online pod adresem:  
[http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2010/Zarzadzenie\\_Nr\\_1\\_04012010.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1_04012010.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 12 lutego 2014 r.
- AOTM 2014** Dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny uzyskane od AOTM, 2014.
- Bright 2014** Bright RJ, Wilkinson J, Coventry BJ. Therapeutic options for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review. *BMC Neurol.* 2014;14:26.
- CADTH 2009** Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Clinical- and Cost-Effectiveness Analyses.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.cadth.ca/en/publication/891>  
Data ostatniego dostępu: 23 kwietnia 2014
- ChPL Privigen 2014** Privigen -EMA/H/C/000831 -N/0083. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 18 marca 2014.  
Dostępne online pod adresem:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000831/human\\_med\\_000993.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000831/human_med_000993.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)  
Data ostatniego dostępu: 10 kwietnia 2014 r.
- Drac 2009** Drac H. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna i jej odmiany. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2009; 5 (2): 68–73
- Drac 2009** Drac H. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna i jej odmiany. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2009, tom 5, 2, 68–73
- EFNS 2008** Elovaara I, Apostolski S, Van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, i in. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *European Journal of Neurology.* 1 2008;15(9):893–908.
- Gorson 2012** Gorson KC. An update on the management of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord.* 2012;5(6):359–73.
- HAS 2013** Avis. 16 octobre 2013. PRIVIGEN 100 mg/ml, solution pour perfusion  
Dostępne online pod adresem: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12941\\_PRIVIGEN\\_PIC\\_EI\\_polyradiculonevrite\\_Avis2\\_CT12941.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12941_PRIVIGEN_PIC_EI_polyradiculonevrite_Avis2_CT12941.pdf)

Data ostatniego dostępu: 15 maja 2014

- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Michałowska 2009** Michałowska M. Guillain-Barré syndrome Postępy Nauk Medycznych.2009;11:889-893.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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.
- MZ 24/06/2014** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.
- Orphanet 2013** Orphanet Report Series Rare Diseases collection. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. Listed in alphabetical order of disease or group of diseases. November 2013.
- Orphanet 2014** List of Orphan drugs in Europe.  
Dostępne online pod adresem:  
[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list\\_of\\_orphan\\_drugs\\_in\\_europe.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 20 kwietnia 2014 r.
- Ripellino 2013** Ripellino P, Fleetwood T, Cantello R, Comi C. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: from molecular bases to practical considerations. Autoimmune Dis. 2014;2014:201657.
- Ryniewicz 2008** Ryniewicz B, Immunologiczne i zapalne uwarunkowania chorób nerwowo-mięśniowych. Polski Przegląd Neurologiczny 2009; 5 (4): 17-183
- Ryniewicz 2009** Ryniewicz B, Immunologiczne i zapalne uwarunkowania chorób nerwowo-mięśniowych. Polski Przegląd Neurologiczny 2009; 5 (4): 17-183
- Sejvar 2011** Sejvar J.J., Baughman A.L., Wise M., Morgan O. W. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. Neuroepidemiology 2011; 36: 123–133.
- Shui 2012** Shui I.M., Rett M.D., Weintraub E. i wsp. Guillain-Barré syndrome incidence in a large united states cohort (2000–2009). Neuroepidemiology 2012; 39: 109–115.
- Siemiński 2012** Siemiński M. Immunoglobuliny w terapii zespołu Guillaina-Barrego. Pol Przegl Neurolog 2012; 8 (3): 120–128
- Zhong 2007** Zhong M, Fang-Cheng C. Current perspectives on Guillain-Barré syndrome. World J Pediatr 2007;3(3):187-194
- Zwolińska 2013** Zwolińska G. Objawy podmiotowe i przedmiotowe. W: red. Gajewski P, Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna. Kraków 2013.

# Załączniki

Rozdział

III

### 3.1 Aktualny sposób finansowania leku Privigen®

W chwili obecnej produkt leczniczy Privigen®, 100 mg/ml roztwór do infuzji, refundowany jest w ramach programu leczenia pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D 80, w tym: D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D 81 w całości; D 82, w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83, w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.3, D 83.8, D 83.9; D 89) (MZ 24/06/2014).

Rozliczenie terapii immunoglobulinami w ramach leczenia szpitalnego reguluje zarządzenie Prezesa NFZ, konkretnie załącznik zawierający katalog świadczeń do sumowania (zał. 1c). Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ świadczenie „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin” rozliczane jest za każdy 1 gram immunoglobulin zastosowanych zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (z wyłączeniem dzieci leczonych w ramach programu lekowego: Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci immunoglobulinami (NFZ 89/2013/DZOS zał. 1c)).

Tabela 8. Katalog świadczeń do sumowania – załącznik nr 1c do zarządzenia nr NFZ 89/2013/DZOS.

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Uwagi	Możliwość sumowania
5.53.01.0001401	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	6	<ul style="list-style-type: none"> <li>za każdy 1 gram immunoglobulin;</li> <li>zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (z wyłączeniem dzieci leczonych w ramach programu lekowego: Leczenie pierwotnych niedoborów odporności dzieci immunoglobulinami);</li> </ul>	świadczenie dedykowane do sumowania dla określonego świadczenia: 5.52.01.0001464, 5.52.01.0001467

Zgodnie z niniejszym zarządzeniem Prezesa NFZ świadczeniem dedykowanym do sumowania dla „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin” jest „Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin” lub „Hospitalizacja wyłącznie w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii” (NFZ 89/2013/DZOS zał. 1b).

Tabela 9. Katalog świadczeń odrębnych – załącznik nr 1b do zarządzenia nr NFZ 89/2013/DZOS.

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Uwagi
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5	-
5.52.01.0001467	Hospitalizacja wyłącznie w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii	0	zgodnie z § 17 ust. 10 zarządzenia

Ponadto preparaty immunoglobulin mogą być również rozliczane w ramach systemu JGP bez korzystania przez świadczeniodawców z możliwości dosumowania kosztów podanych pacjentom immunoglobulin w zakresie kodu 5.53.01.0001401 ujętego w katalogu świadczeń do sumowania. Jednakże ze względu, na fakt, że wycena grup JPG nie pokrywa rzeczywistych kosztów samych leków, uznano, że ten sposób rozliczania immunoglobulin nie jest stosowany w praktyce.





## 3.2 Spis tabel

<i>Tabela 1. Charakterystyka poszczególnych typów GBS (wg Zhong 2007).</i> .....	10
<i>Tabela 2. Kryteria Brighton Collaboration rozpoznania zespołu Guillain-Barré.</i> .....	11
<i>Tabela 3. Kryteria Brighton Collaboration rozpoznania zespołu Millera-Fishera.</i> .....	12
<i>Tabela 4. Ocena czynnościowa chorych z GBS w skali Hughes (Zhong 2007).</i> .....	12
<i>Tabela 5. Częstości występowania niektórych objawów i cech klinicznych GBS oraz CIDP (wg Drac 2009).</i> .....	16
<i>Tabela 6. Częstości występowania niektórych objawów i cech klinicznych GBS oraz CIDP (wg Drac 2009).</i> .....	16
<i>Tabela 7. Średnia wartość chorobowości GBS (na podstawie Zwolińska 2013).</i> .....	20
<i>Tabela 8. Katalog świadczeń do sumowania – załącznik nr 1c do zarządzenia nr NFZ 89/2013/DZOS.</i> 48	
<i>Tabela 9. Katalog świadczeń odrębnych– załącznik nr 1b do zarządzenia nr NFZ 89/2013/DZOS.</i> .....	48