



Rekomendacja nr 223/2014

z dnia 6 października 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

**w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych:
Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 25 ml; Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 50 ml; Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 100 ml; Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 200 ml; Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 400 ml;
w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”**

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



Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne wyniki badań wysokiej lub średniej, rzadziej niskiej jakości (zależnie od typu wskazania), uzasadniają stosowanie przetoczeń immunoglobulin w I lub II linii leczenia we wskazaniach objętych uzgodnionym programem lekowym.

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

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

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

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

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

Przedmiot wniosku

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

W związku z konstrukcją programu, która nie wskazuje na konkretny produkt immunoglobuliny ludzkiej, a co z tego wynika pozostawia lekarzowi możliwość dowolnego wyboru i ewentualnej zmiany preparatu w trakcie leczenia pacjenta oraz faktem iż żaden z wnioskodawców nie przedstawił analiz farmakoekonomicznych dla wszystkich wskazań wynikających z zaakceptowanego programu lekowego, Agencja zdecydowała o przygotowaniu wspólnej oceny efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz efektywności ekonomicznej i wpływu na budżet objęcia refundacją immunoglobulin ludzkich normalnych (odnoszące się do wszystkich produktów immunoglobulin ludzkich normalnych) w przedmiotowych wskazaniach, stanowiących zarówno wskazania zarejestrowane dla poszczególnych produktów, jak i wskazania pozarejestacyjne.

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

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

- Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 25 ml, kod EAN 5909990725823 – [REDACTED]
- Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 50 ml, kod EAN 5909990725786 – [REDACTED]
- Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 100 ml, kod EAN 5909990725793 – [REDACTED]
- Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 200 ml, kod EAN 5909990725809 – [REDACTED]
- Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 400 ml, kod EAN 5909991078676 – [REDACTED]

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

Problem zdrowotny

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

- Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna;
- Wielogniskowa neuropatia ruchowa;
- Miastenia;
- Zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa;
- Miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe;
- Zespół Guillain-Barré;
- Choroba Devica;

- Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym.

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

Częstość CIDP szacuje się na 1 na 100 000 osób.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Jeżeli ogniskowe lub uogólnione objawy są niewielkie, stosuje się inhibitory ChE (pirydostygmina, neostygmina, ambenonium, distygmina), które zwalniają rozkład acetylocholino, zwiększając tym

samym jej stężenie w obrębie złącza nerwowo-mięśniowego i dostępność dla receptora. Jeśli leczenie inhibitorami ChE nie przynosi poprawy należy rozważyć leczenie immunosupresyjne. Najczęściej stosowanymi lekami są: prednizon i azatiopryna, w przypadku braku ich skuteczności stosowane są cyklofosfamid i cyklosporyna A, metotreksat lub mykofenolan mofetylu. W przypadku uogólnionej miastenii, głównie u kobiet w wieku 20–40 lat wskazane jest leczenie operacyjne.

Zespół Guillain-Barré (ang. *Guillain-Barré syndrome*, GBS) to ostra neuropatia zapalna o podłożu autoimmunologicznym. Jest nabytą chorobą nerwów obwodowych o nieustalonej jednoznacznie przyczynie, powstającą z udziałem mechanizmów autoimmunologicznych. Czynnikiem wyzwalającym proces autoimmunologiczny skierowany głównie przeciw osłonce mielinowej nerwów obwodowych może być zakażenie wirusowe (EBV, CMV, VZV, wirus grypy) lub bakteryjne (*Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zespoły paranowotworowe uwzględnione w ocenianym programie lekowym to:

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

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

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

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

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

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

Miopatie zapalne stanowią grupę chorób o podłożu autoimmunologicznym i mogą występować jako postaci izolowane lub współistnieć z układowymi chorobami tkanki łącznej, z innymi procesami immunologicznymi lub z procesem nowotworowym. Do tej grupy należą: zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe oraz wtretowe zapalenie mięśni, przy czym oceniany program lekowy obejmuje tylko pierwsze dwie postaci miopatii zapalnych.

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

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

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

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

Opis wnioskowanego świadczenia

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

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

Z zarejestrowanych dla leku Privigen wskazań, program lekowy obejmuje: zespół Guillaina-Barré oraz przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (CIDP). Pozostałe zarejestrowane dla Privigen wskazania stanowią:

- a) 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;
- b) 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.
 - Choroba Kawasaki.

Wśród kryteriów kwalifikacji do ocenianego programu lekowego znajdują się zarówno wskazania zarejestrowane dla produktu Privigen: Zespół Guillaina-Barré (GBS) i Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP), jak i pozarejestrowane: 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; choroba Devica (NMO) oraz zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym. Wszystkie rozpoznania muszą być potwierdzone odpowiednimi badaniami bądź występowaniem specyficznych dla nich objawów.

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

Alternatywna technologia medyczna

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

Skuteczność kliniczna

Przedstawione przez wnioskodawcę analizy (i tym samym kryteria włączenia/wykluczenia) odnosiły się tylko części wskazań ujętych w uzgodnionym i zaakceptowanym programie lekowym (zespół Guillain-Barré, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna).

Dodatkowo, wprowadzenie przez wnioskodawcę ograniczenia dla interwencji, obejmującego włączenie tylko badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Privigen, w kontekście treści uzgodnionego i zaakceptowanego przez wnioskodawcę programu lekowego („Leczenie przetoczeniami immunoglobulin...”) jest niepoprawne. Kryteria włączenia nie powinny być zawężane tylko do danego produktu leczniczego, a strategia wyszukiwania powinna zostać przeprowadzona zgodnie z zapisami programu lekowego, tj. dla wszystkich immunoglobulin. Powyższa uwaga jest istotna w kontekście przyjętego w analizach wnioskodawcy (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 odośnie braku różnic pomiędzy immunoglobulinami różnych producentów.

Wobec powyższego Agencja zdecydowała o przedstawieniu własnych wyników analizy klinicznej.

Wyniki analizy wnioskodawcy

Zgodnie z analizą wnioskodawcy nie odnaleziono badań oceniających efektywność produktu Privigen w populacji chorych na GBS.

W analizie skuteczności wnioskodawcy dla populacji chorych na CIDP przedstawiono wyniki badania PRIMA (publikacja Léger 2013).

W wieloośrodkowym, otwartym badaniu PRIMA ocenie poddano wpływ produktu Privigen (immunoglobulina ludzka podawana dożylnie, IVIg) na zdolność poruszania się i niezależność pacjentów z CIDP (uprzednio leczonych lub nie leczonych IVIg). U leczonych uprzednio pacjentów wstrzymano podawania IVIg do momentu potwierdzenia pogorszenia stanu przed rozpoczęciem podawania produktu Privigen.

Poprawę o co najmniej jeden punkt w skorygowanej, 10-punktowej skali INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) w ciągu 25 tygodni leczenia wobec wartości wyjściowej odnotowano u 17 z 28 pacjentów. Odsetek pacjentów z reakcją na leczenie wg skali INCAT wynosił 60,7% (95% przedział ufności [42,41; 76,4]). U 9 pacjentów reakcja na leczenie wystąpiła po otrzymaniu dawki początkowej, a u 16 pacjentów w okresie do 10 tygodnia.

U wszystkich pacjentów odnotowano poprawę o 6,9 punktu (95% CI [4,11; 9,75]) w ocenie siły mięśniowej wg skali MRC (Medical Research Council); u uprzednio leczonych pacjentów o 6,1 punktu (95% CI [2,72; 9,44]); u nieleczonych uprzednio pacjentów o 7,7 punktu (95% CI [2,89; 12,44]). Odsetek pacjentów z odpowiedzią MRC, zdefiniowaną jako wzrost o co najmniej 3 punkty, wynosił 84% i był podobny u pacjentów uprzednio leczonych (81,5% [58,95; 100,00]) i nieleczonych (86,7% [69,46; 100,00]). U pacjentów zdefiniowanych jako pacjenci bez odpowiedzi INCAT siła mięśniowa poprawiła się o 5,5 punktu (95% CI [0,6; 10,2]), natomiast u pacjentów z odpowiedzią INCAT poprawiła się o 7,4 punktu (95% CI [4,0; 11,7]).

Wyniki analizy Agencji

Przewlekła polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)

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

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

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

Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie oceniające skuteczność IVIg w porównaniu z metyloprednizolonem u pacjentów CIDP przeprowadzone w schemacie grup równoległych. W badaniu obejmującym 46 pacjentów, pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych,

braku skuteczności terapii lub nietolerancji leku. Po okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, ryzyko przerwania leczenia po 15 dniach, 2 i 6 miesiącach z powodu wystąpienia działań niepożądanych, braku skuteczności lub nietolerancji leku było istotnie statystycznie wyższe w grupie MPRED niż w grupie IVIg. Odnotowano istotną statystycznie różnicę między stosowanymi interwencjami w ocenie wskaźnika czucia wibracji – kostka przyśrodkowa prawa ($p < 0,0001$) na korzyść IVIg. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla pozostałych punktów końcowych, jednak obserwuje się pozytywny trend na korzyść IVIg.

Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)

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

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

Miastenia

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

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

Raportowane w badaniach pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę stanu klinicznego w oparciu o zmianę wyniku: skali QMG (2 badania), QMGS (1 badanie) i MMS (1 badanie), w odniesieniu do wartości wyjściowych. Badania różniły się okresem obserwacji. Z uwagi na znaczne różnice w zakresie populacji uwzględnionej w badaniach, metodyce badań, różnic w okresach obserwacji i ocenianych punktach końcowych, nie przeprowadzono ilościowej analizy wyników.

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

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

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

Zespoły paranowotworowe - Zespół Eatona-Lamberta

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

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

Miopatie zapalne

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

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

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

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

Zauważalną poprawę stanu pacjentów stwierdzono po 15 dniach od pierwszej infuzji immunoglobulin. Kolejne infuzje (druga i trzecia) potwierdziły pozytywny wpływ terapii IVIg. U 8 pacjentów stwierdzono ustąpienie aktywnej, sinej wysypki lub przewlekłych, łuszczących wykwitów na skórze kostek, które poprzedzało lub zbiegło się z poprawą siły mięśni.

Zespół Guillain-Barré

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

Populację docelową włączonych badań stanowili pacjenci ze zdiagnozowanym GBS o umiarkowanym lub znacznym nasileniu: co najmniej 2 pkt w skali niesprawności GBS (Bril 1996), brak możliwości samodzielnego poruszania się (Hughes 1997) lub niezdolność do samodzielnego przejścia 10 m

(van der Meche 1992). Do badania El-Bayoumi 2011 kwalifikowano pacjentów o większym stopniu nasilenia choroby w porównaniu z pozostałymi badaniami. Okres obserwacji wynosił od 6 do 12 miesięcy. Stopień niesprawności (pierwszorzędowy punkt końcowy) we wszystkich badaniach oceniano po 4 tyg. od randomizacji.

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

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

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

Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym

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

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

Choroba Devica

Publikacja Bakker 2004 stanowi opis dwóch przypadków pacjentów z chorobą Devica leczonych IVIg. Pierwszy opis dotyczy przypadku 42-letniej pacjentki z objawami choroby Devica od 23 lat. Częste ataki choroby nie odpowiadały na leczenie kortykosteroidami i azatiopryną. Terapię IVIg prowadzono u pacjentki od 5,5 roku. Nie zaobserwowano kolejnych nawrotów choroby. Zauważono również niewielką poprawę w postrzeganiu kolorów przez pacjentkę. Drugi opis dotyczy przypadku 58-letniej pacjentki z 3-letnią historią choroby Devica, u której nastąpiło 5 ataków choroby w okresie ostatnich 16-miesięcy. W ciągu jednego roku podawania IVIg u pacjentki nie zaobserwowano żadnego kolejnego ataku choroby. W obu przypadkach immunoglobulina podawana była w dawce 0,4 g/kg m.c. przez 5 kolejnych dni w miesiącu.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

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

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Privigen, podczas stosowania produktu leczniczego, mogą niekiedy wystąpić działania niepożądane, jak dreszcze, zawroty i ból głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, zmniejszenie ciśnienia krwi oraz umiarkowany ból krzyża.

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

FDA i EMA informowały także, że w związku ze stosowaniem leku Privigen mogą występować: ciężkie zaburzenia czynności nerek związane z hemolizą; reakcje hemolityczne o łagodnym lub ciężkim przebiegu; wykrzepianie wewnątrznaczyniowe.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analiza wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ludzkiej dożyłnej immunoglobuliny (Privigen) u chorych z zespołem Guillaina-Barrégo oraz przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP).

W analizach uwzględniono także fakt, iż podmiot odpowiedzialny równolegle wnioskuje o refundację produktu Sandoglobulin P (również normalna dożylna immunoglobulina ludzka) w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią. Z tego względu, w analizie wnioskodawcy szacowano zużycie zasobów dla wszystkich preparatów immunoglobulin w populacji docelowej chorych z GBS i CIDP oraz dodatkowo chorych z MG.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów. Dla porównywanych interwencji zostały wyznaczone roczne koszty terapii. Porównywane interwencje stanowią: immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (produkty lecznicze Privigen) finansowana w ramach programu lekowego vs immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (produkt Privigen) stosowana w ramach leczenia szpitalnego. Horyzont czasowy przyjęty w analizie minimalizacji kosztów wnioskodawcy jest równy czasowi trwania pojedynczego kursu leczenia, trwającego wg projektu programu lekowego oraz zapisów charakterystyki produktu Privigen 2-5 dni. W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, które są tożsame. Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: 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.

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, a chorych z CIDP był równy 10 959,62 zł.

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.

W związku z powyższym, Agencja zdecydowała o wykonaniu własnej analizy ekonomicznej dla wskazań GBS i CIDP, a także wszystkich pozostałych wskazań, które obejmuje uzgodniony program lekowy.

Analiza Agencji

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

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

IVIg (program lekowy) vs IVIg (leczenie szpitalne)

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

W przypadku wskazań: GBS, CIDP, MG, LEMS, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, choroba Devica, zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym w horyzoncie 1 cyklu leczenia (1 miesiąc) oszczędności sięgają od około 13,9 tys. zł do 17,9 tys. zł.

W przypadku MMN oszczędności są jeszcze większe i sięgają w pierwszym roku finansowania od około 109,6 tys. zł do 113,5 tys. zł. Oszczędności wynikające ze zmiany finansowania immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego na finansowanie w ramach programu lekowego wynikają głównie z obniżenia kosztów 1g substancji czynnej.

IVIg (program lekowy) vs plazmafereza (leczenie szpitalne)

Zastosowanie IVIg finansowanego w ramach programu lekowego w porównaniu z finansowaniem plazmaferezy w ramach leczenia szpitalnego w przypadku wskazań: GBS, CIDP, MG, wiąże się ze wzrostem kosztów leczenia w horyzoncie 1 cyklu leczenia (1 miesiąc) wynoszącym od około 9,2 tys. zł do 13,1 tys. zł.

Niezależnie od porównania i opcji analizy, największy wpływ na wyniki analizy miały założenia dotyczące następujących parametrów: masa ciała pacjenta; dawkowanie Ig; liczba cykli terapii

inicjującej (MMN); przerywanie terapii Ig (MMN). W żadnym wariancie obliczeń zmiany parametrów nie wpłynęły na zmianę wniosku.

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

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

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

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

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wnioskodawcy

Analizę wnioskodawcy 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 Privigen (ludzka dożylna immunoglobulina) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych” w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo oraz z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono także fakt, że równolegle wnioskuje również 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 szacowano zużycie zasobów dla wszystkich preparatów immunoglobulin w populacji docelowej chorych z GBS i CIDP oraz dodatkowo chorych z MG.

W wariancie podstawowym w scenariuszu nowym, założono, iż udziały innych immunoglobulin stosowanych u chorych z GBS, CIDP oraz MG zostaną całkowite przejęte przez Sandoglobulin P (GBS, CIDP, MG) oraz Privigen (GBS, CIDP) proporcjonalnie do scenariusza aktualnego. Ponieważ w chwili przygotowywania analizy we wnioskowanym programie lekowym nie są refundowane inne preparaty IVIG, w obliczeniach założono, że 100% populacji docelowej (GBS, CIDP, MG) w scenariuszu nowym otrzymuje produkt Sandoglobulin P lub Privigen. Produkt leczniczy Privigen miałby zostać zastosowany w 27,5% przypadków chorych z GBS przyjmujących IVIG oraz w 27,5% chorych z CIDP poddanych terapii immunoglobulinami.

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym obejmującym lata 2015-2017, w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej, które są tożsame. Wnioskodawca uwzględnił te same kategorie kosztów co w analizie ekonomicznej.

Zgodnie z analizą wpływu na budżet przeprowadzoną przez wnioskodawcę, szacowane, wydatki ponoszone na leczenie dożylnymi immunoglobulinami, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od 31,46 mln zł do 31,61 mln zł rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: 20,79-20,89 mln zł rocznie.

W związku ze zidentyfikowanymi uchybieniami analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, powielonymi za analizą ekonomiczną wnioskodawcy (koszty diagnostyki), a także faktem, iż analiza dotyczyła jedynie części wskazań, które obejmuje uzgodniony program lekowy, Agencja przeprowadziła własną analizę wpływu na budżet.

Analiza Agencji

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

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

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

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

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

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

Uwagi do zapisów programu lekowego

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

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

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

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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

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

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

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

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

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Privigen jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA. Lek jest finansowany w 100%. Na Węgrzech finansowanie dotyczy tylko PNO. Nigdzie nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany produkt leczniczy finansowany jest w 2 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (Węgry, Słowacja). We wspomnianych krajach lek jest finansowany w 100%.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.08.2014r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-21356-3/DJ/14, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: 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 uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 285/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Privigen (Immunoglobulinum humanum) (EAN: 5909990725823) we wskazaniu „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 286/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Privigen (Immunoglobulinum humanum) (EAN: 5909990725786) we wskazaniu „Leczenie

przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 287/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Privigen (Immunoglobulinum humanum) (EAN: 5909990725793) we wskazaniu „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 288/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Privigen (Immunoglobulinum humanum) (EAN: 5909990725809) we wskazaniu „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 289/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Privigen (Immunoglobulinum humanum) (EAN: 5909991078676) we wskazaniu „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 285/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Privigen (Immunoglobulinum humanum) (EAN: 5909990725823) we wskazaniu „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 286/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Privigen (Immunoglobulinum humanum) (EAN: 5909990725786) we wskazaniu „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 287/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Privigen (Immunoglobulinum humanum) (EAN: 5909990725793) we wskazaniu „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 288/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Privigen (Immunoglobulinum humanum) (EAN: 5909990725809) we wskazaniu „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”
5. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 289/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Privigen (Immunoglobulinum humanum) (EAN: 5909991078676) we wskazaniu „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”
6. Analiza weryfikacyjna AOTM-RK-4351-4/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku Privigen (immunoglobulina ludzka normalna), we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych.
7. Aneks do analiz weryfikacyjnych AOTM-RK-4351-5-19/2014. Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych.