

***Sandoglobulin P<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 03 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
1.2.2 Przewlekła zapalna neuropatia demielinizacyjna (ICD-10: nie przydzielony) .....	15
1.2.2.1 Epidemiologia.....	15
1.2.2.2 Etiologia i patofizjologia .....	15
1.2.2.3 Objawy .....	15
1.2.2.4 Rozpoznanie .....	16
1.2.2.5 Leczenie.....	17
1.2.2.5.1 Glikokortykosteroidy.....	17
1.2.2.5.2 Plazmaferezy .....	17
1.2.2.5.3 Dożylne immunoglobuliny .....	18
1.2.2.5.4 Leczenie immunosupresyjne.....	18
1.2.3 Miastenia (ICD 10: G70.0) .....	19
1.2.3.1 Epidemiologia miastonii.....	19
1.2.3.2 Etiologia i patogenez miastonii .....	19
1.2.3.3 Objawy miastonii.....	20
1.2.3.4 Leczenie miastonii .....	21
1.2.3.4.1 Inhibitory acetylocholinesterazy (AChE) .....	22
1.2.3.4.2 Leczenie immunosupresyjne.....	22
1.2.3.4.3 Dożylne preparaty immunoglobulin (IVIG) .....	22
1.2.3.4.4 Tymektomia .....	22

1.3	Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej .....	24
1.4	Oszacowanie liczebności populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej.....	25
1.5	Obecna praktyka kliniczna .....	27
1.6	Opis ocenianej interwencji – immunoglobulina ludzka normalna (Sandoglobulin®).....	30
1.6.1	Zagadnienia rejestracyjne .....	30
1.6.2	Grupa farmakoterapeutyczna .....	30
1.6.3	Kod ATC.....	30
1.6.4	Dostępne preparaty .....	30
1.6.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.....	30
1.6.6	Wskazania.....	31
1.6.7	Dawkowanie i sposób podawania.....	32
1.6.8	Przeciwwskazania.....	35
1.6.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	35
1.6.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	38
1.6.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	38
1.6.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn .....	39
1.6.13	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	39
1.7	Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania IVIG w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo, CIDP i miastonii.....	40
1.8	Dobór komparatorów celem porównawczej oceny preparatu Sandoglobulin® (ludzka immunoglobulina).....	41
1.9	Opis technologii opcjonalnych i ich statusu refundacyjnego.....	42
1.10	Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny immunoglobulin ludzkich w leczeniu GBS i CIDP .....	43
1.11	Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych .....	44
1.12	Zakres analiz.....	45
1.12.1	Analiza efektywności klinicznej .....	45
1.12.2	Analiza ekonomiczna.....	46
1.12.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	47
<b>2</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>49</b>
<b>3</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>52</b>
3.1	Aktualny sposób finansowania leku Sandoglobulin P® .....	53
3.2	Spis tabel.....	55

## 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 Sandoglobulin® (immunoglobulina ludzka) w leczeniu pacjentów chorujących na zespół Guillaina-Barrégo (**GBS**, z ang. *Guillain-Barré syndrome*), przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (**CIDP**, z ang. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*) lub miastenię (**MG**, z ang. *Myasthenia gravis*).

## 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 niedowładów 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 stwierdzone 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 ścięgniastych i ataksja	Obustronna oftalmoplegia i obustronne osłabienie lub zniesienie odruchów ścięgniastych i ataksja	Obustronna oftalmoplegia i obustronne osłabienie lub zniesienie odruchów ścięgniastych 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 immunoabsorbpcja 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*).

## 1.2.2 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*).

### 1.2.2.1 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*).

### 1.2.2.2 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*).

### 1.2.2.3 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

#### 1.2.2.4 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	Obraz demielinizacji i remielinizacji. Obowiązkowo: demielinizacja w obrazie mikroskopu elektronowego (> 5 włókien) lub włókien barwionych (> 12% 50 przekrojów włókien o długości ponad 4 przewężeń z obrazem de/remielinizacji) Pomocniczo: obrzęk pod perineurium lub endoneurium, naciek komórek jednojądrzastych, obraz „cebuli”, widoczna różnica w stopniu demielinizacji pomiędzy pęczkami
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.

### 1.2.2.5 Leczenie

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

#### 1.2.2.5.1 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*).

#### 1.2.2.5.2 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 2014*). 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*).

#### 1.2.2.5.3 Dożyłne immunoglobuliny

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 auto przeciwciał (*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 auto przeciwciała 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*).

#### 1.2.2.5.4 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*).

### 1.2.3 Miastenia (ICD 10: G70.0)

Miastenia jest chorobą nabytą o etiologii autoimmunologicznej, związaną z powstawaniem przeciwciał skierowanych przeciwko receptorom cholinergicznym płytki nerwowo-mięśniowej lub białkom receptorowej kinazy tyrozynowej swoistej dla mięśni – MuSK (Zwolińska 2014, Mantegazza 2011). Reakcja autoimmunologiczna poprzez odpowiedź humoralną powoduje zaburzenia przewodnictwa cholinergicznego w obrębie płytki nerwowo-mięśniowej i staje się przyczyną charakterystycznego osłabienia siły mięśniowej (Mantegazza 2011, EFNS 2010).

#### 1.2.3.1 Epidemiologia miastonii

Miastenia występuje w populacji światowej z roczną **zapadalnością** na poziomie **2 do 4 przypadków na 1 milion** osób populacji ogólnej (Zwolińska 2013). Z kolei **chorobowość** związana z miastenią zgodnie z danymi otrzymanymi od Zleceniodawcy (AOTM 2014) szacowana jest na poziomie **10 do 15 przypadków na 100 tys. osób**. Inne źródła podają chorobowość na MG szacowaną na około 200 przypadków na 1 milion osób (Mantegazza 2011). Choroba cechuje się dwoma szczytami zapadalności, u osób w wieku do 40 r.ż., wówczas dominują zachorowania u kobiet, oraz powyżej 60 r.ż. – w tym okresie większość zachorowań dotyczy mężczyzn (Zwolińska 2013). Warto zwrócić uwagę na opisywany wzrost częstości występowania tej choroby w populacji osób starszych. Może być on częściowo związany z dokładniejszym diagnozowaniem pacjentów, jak również częstszym braniem pod uwagę miastonii w diagnostyce różnicowej u starszych chorych (Sieb 2013).

#### 1.2.3.2 Etiologia i patogenez miastonii

Przyczyną miastonii jest degeneracja receptorów cholinergicznym płytki nerwowo-mięśniowej, powodowana przez przyłączenie dimerowych przeciwciał anty-AChR (Zwolińska 2013). Przeciwciała skierowane przeciwko receptorom cholinergicznym (anty-AChR) występują w 85% przypadków miastonii, a spośród pozostałych 15% pacjentów u około 20 do 50% chorych można wykryć przeciwciała skierowane przeciwko innym antygenom, takim jak MuSK. Prawdopodobnie u pozostałych chorych cierpiących na miastenię pojawiają się przeciwciała skierowane przeciw nierozpoznanym jeszcze antygenom płytki nerwowo-mięśniowej, lub też powstałe przeciwciała anty-AChR/MuSK posiadają na tyle niskie powinowactwo lub stężenie, że nie są wykrywalne dostępnymi metodami (EFNS 2010).

Często u pacjentów chorujących na miastenię stwierdzane są nieprawidłowości dotyczące grasicy – narządu zlokalizowanego zamostkowo, który odgrywa istotną rolę w okresie rozwoju układu odpornościowego (Mantegazza 2011). Patologiczne zmiany w grasicy występują u około 80% do 85% pacjentów z MG, natomiast u 30% chorych stwierdzane jest występowanie grasiczaka – nowotworu

wywodzącego się z komórek grasicy (Mantegazza 2011). Prawdopodobnie zaburzona czynność grasicy staje się jedną przyczyną wytworzenia autoprzeciwciał anty-AChR, jednak dokładny mechanizm wyzwalający autoagresję nie został poznany (Mantegazza 2011).

### 1.2.3.3 Objawy miastonii

Obraz kliniczny miastonii to charakterystyczne osłabienie siły mięśniowej, które nasila się w miarę postępowania wysiłku (tzw. Apokamnoza). Zaburzenia dotyczyć mogą różnych grup mięśni, początkowo obejmują mięśnie gałkoruchowe, doprowadzając do zaburzeń widzenia oraz opadania powiek.

W zależności od nasilenia procesu chorobowego obserwuje się zaburzenia motoryki połykania, osłabienia siły kończyn dolnych oraz górnych, a w szczególnie ciężko przebiegających przypadkach - nawet objawy niewydolności oddechowej. Zajęcie mięśni mimicznych twarzy prowadzi do występowania tzw. Uśmiechu Giocondy (Zwolińska 2013).

Charakterystyczną cechą objawów miastonii jest ich narastanie w miarę postępu wysiłku fizycznego, jak również pogarszanie się ich w ciągu dnia przy relatywnie najmniejszym występowaniu w godzinach rannych (Zwolińska 2013).

Stopień nasilenia objawów choroby jest podstawą jej klasyfikacji na 4 stadia, które szczegółowo zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Stopnie ciężkości miastonii (wg Zwolińska 2013).

Stopień ciężkości	Charakterystyka
I	Miastenia oczna
II A	Łagodna postać uogólniona, o dobrej odpowiedzi na leczenie
II B	Umiarkowana postać uogólniona, o ograniczonej odpowiedzi na leczenie
III	Postać ostra, z zaburzeniami oddychania
IV	Postać późna, objawy jak w III stadium ale powolne narastanie objawów

Nasilenie objawów miastonii oceniane jest w klinicznej skali MGC (z ang. *Miastenia Gravis Composite*). Szczegółowe informacje na jej temat zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Skala Myasthenia Gravis Composite (Zwolińska 2013, Burns 2012).

Czynność	Punktacja			
Opadanie powiek przy patrzeniu w górę <sup>1</sup>	> 45s = 0	11 – 45s = 1	1-10 = 2	Natychmiast = 3

Czynność		Punktacja			
Podwójne widzenie przy patrzeniu w bok (w lewo lub w prawo)	> 45s = 0	11 – 45s = 1	1-10 = 3	Natychmiast = 4	
Zamykanie oczu	Prawidłowe = 0	Niewielkie osłabienie (otwarcie powiek palcami wymaga użycia siły) = 0	Umiarkowane osłabienie (można łatwo otworzyć powieki palcami) = 1	Ciężkie osłabienie (brak możliwości utrzymania zamknięcia oczu) = 2	
Mowa <sup>2</sup>	Prawidłowe = 0	Okresowo mowa niewyraźna lub nosowa = 2	Mowa stale niewyraźna lub nosowa, ale zrozumiała = 4	Mowa trudna do zrozumienia = 6	
Żucie <sup>2</sup>	Prawidłowe = 0	Zmęczenie przy twardych pokarmach = 2	Zmęczenie przy miękkich pokarmach = 4	Zgłębnik żołądkowy = 6	
Połykanie <sup>2</sup>	Prawidłowe = 0	Rzadkie epizody krztuszenia się lub trudności z połykaniem = 2	Częste trudności z połykaniem wymagające np. zmiany diety = 5	Zgłębnik żołądkowy = 6	
Oddychanie (zaburzenia związane z miastenią)	Prawidłowe = 0	Duszność wysiłkowa = 2	Duszność spoczynkowa = 4	Zależność od respiratora = 5	
Zginanie lub prostowanie szyjnego odcinka kręgosłupa <sup>1,3</sup>	Prawidłowe = 0	Niewielkie osłabienie = 1	Umiarkowane osłabienie (osłabienie o ~50% ± 15%) = 3	Ciężkie osłabienie = 4	
Odwodzenie w stawie barkowym <sup>1</sup>	Prawidłowe = 0	Niewielkie osłabienie = 2	Umiarkowane osłabienie (osłabienie o ~50% ± 15%) = 4	Ciężkie osłabienie = 5	
Zginanie w stawie biodrowym <sup>1</sup>	Prawidłowe = 0	Niewielkie osłabienie = 2	Umiarkowane osłabienie (osłabienie o ~50% ± 15%) = 4	Ciężkie osłabienie = 5	

<sup>1</sup> na podstawie badania fizykalnego;

<sup>2</sup> na podstawie wywiadu;

<sup>3</sup> ocena ruchu wykazującego większe osłabienie.

<sup>4</sup> umiarkowane osłabienie oznacza takie, które odpowiada ~50% ± 15% spodziewanej prawidłowej siły należy klasyfikować jako niewielkie, a większe jako ciężkie.

### Kryteria rozpoznania miastonii

Rozpoznanie miastonii stawiane jest zarówno na podstawie obrazu klinicznego, w szczególności charakterystycznego objawu apokamnozy, jak i wyników badań dodatkowych, w których wykazać można obecność przeciwciał skierowanych przeciwko receptorom acetylocholin (AChR) lub anty-MuSK (Zwolińska 2013). Potwierdzeniem rozpoznania jest uzyskanie poprawy w próbie farmakologicznej po podaniu dożylnym 10 mg chlorku edrofonium, inhibitora cholinesterazy (Zwolińska 2013).

#### 1.2.3.4 Leczenie miastonii

W leczeniu miastonii stosowany jest szereg metod terapeutycznych, od inhibitorów acetylocholinesterazy, przez stosowane układowo sterydy, po dożylnie podawanie immunoglobulin oraz plazmaferezy (EFNS 2010).

#### 1.2.3.4.1 Inhibitory acetylocholinesterazy (AChE)

Leki z tej grupy mają za zadanie zwiększyć dostępność acetylocholiny w obrębie szczeliny synaptycznej i tym samym umożliwić przełamanie bloku przewodzenia po stronie receptora. Inhibitory acetylocholinesterazy (AChE) znajdują zastosowanie szczególnie w początkowej fazie leczenia, jak również w przewlekłej farmakoterapii pacjentów z łagodną postacią choroby (*EFNS 2010*).

Należy zwrócić uwagę na fakt, że stosowanie inhibitorów acetylocholinesterazy związane jest z niebezpieczeństwem występowania licznych działań niepożądanych, takich jak biegunki, bóle brzucha, nadmierna potliwość oraz bradykardia (*EFNS 2010*). Najbezpieczniejszym lekiem z grupy inhibitorów AChE jest pirydostygmina, stosowana w 3-4 dawkach po 60 mg (*EFNS 2010*).

#### 1.2.3.4.2 Leczenie immunosupresyjne

Brak poprawy po zastosowaniu inhibitorów AChE stanowi wskazanie do rozpoczęcia immunosupresji, w pierwszej kolejności przy pomocy prednizolonu (*EFNS 2010*). U części pacjentów wprowadzenie takiego leczenia może przejściowo pogarszać przebieg choroby, jeżeli od początku stosowane są wysokie dawki leku. Po osiągnięciu remisji należy stopniowo redukować dawkę sterydu, docelowo podając najmniejszą skuteczną dawkę co drugi dzień (*EFNS 2010*).

Jeżeli immunosupresja samym sterydem nie jest wystarczająca, do leczenia wprowadzana jest azatiopryna. Taka kombinacja ma umożliwić zminimalizowanie dawki sterydu (*EFNS 2010*). Dalszy brak poprawy powinien skutkować zmianą leku na cyklosporynę (*EFNS 2010*). Nietolerancja lub brak skuteczności kombinowanego leczenia azatiopryną i prednizonem, metotreksatem, cyklosporyną albo mykofenolanem mofetylu jest wskazaniem do podjęcia próby leczenia cyklofosfamidem (*EFNS 2010, Zwolińska 2013*).

#### 1.2.3.4.3 Dożylny preparaty immunoglobulin (IVIG)

Zastosowanie dożylnych immunoglobulin przynosi korzyść szczególnie pacjentom z ostrym początkiem nasilonych objawów, u chorych przygotowywanych do operacyjnego usunięcia grasicy oraz jako leczenie uzupełniające, mające na celu zmniejszenie niezbędnych dawek innych stosowanych w MG leków (*EFNS 2010, Patwa 2012*). Warto podkreślić, że leczenie IVIG może zostać wykorzystane u pacjentek w ciąży oraz dzieci (*EFNS 2008*).

#### 1.2.3.4.4 Tymektomia

Tymektomia, czyli chirurgiczne usunięcie grasicy jest leczeniem wskazanym u wszystkich pacjentów z rozpoznaniem grasiczaka i dotyczy około 30% chorujących na MG (*Mantegazza 2011, EFNS 2010*).

Chirurgiczne usunięcie grasicy jest wskazane również u pacjentów z obecnością przeciwciał anti-AChR o wczesnym początku objawów, u których odpowiedź na leczenie inhibitorami acetylocholinesterazy jest niewystarczająca (*EFNS 2010*).

### 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 Sandoglobulin P 2012*):

- 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)**

Dodatkowo ChPL podaje następujące wskazania do zastosowania preparatu *Sandoglobulin P*:

- Leczenie chorób o podłożu immunologicznym (autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, autoimmunologiczna neutropenia, małopłytkowości pochodzenia immunologicznego taka jak potransfuzyjna płamica małopłytkowa i małopłytkowość immunologiczna noworodków, przewlekła zapalna demielinizująca polineuropatia, **miastenia**).

Wnioskowany program leczenia chorób neurologicznych przetoczeniami immunoglobulin obejmuje chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią, z tego względu jako populację docelową uznano dorosłych, młodzież i dzieci chorujących na zespół Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP) lub miastenię niezależnie.



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

Lek Sandoglobulin P (ludzka immunoglobulina), zgodnie z opisem wskazań zawartym w Charakterystyce produktu, znajduje zastosowanie w leczeniu m. in. pacjentów z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną neuropatią demielinizacyjną i miastenią.

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 oraz 300 chorych na MG (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 Guillain-Barrégo wynosi 1,5-2,0/100 000 (Zwolińska 2013).

Tabela 9. 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**.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, w tym dane pochodzące z AOTM (AOTM 2014), można szacować, że **wskazania do zastosowania leku Sandoglobulin istnieją rocznie u 1 336 chorych** (w tym 636 z zespołem Guillaina-Barrégo, 400 z CIDP oraz 300 z MG).

## 1.5 Obecna praktyka kliniczna

Wśród metod terapeutycznych stosowanych w leczeniu zespołu Guillain-Barrégo, przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej oraz miastonii można wymienić plazmaferezy, sterydoterapię i dożylną immunoglobulinę.

**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 dożylną (metyloprednizolon). Preparaty dożylną steroidów podawane są w warunkach szpitalnych, natomiast postać doustna dostępna jest również dla pacjentów poddawanych leczeniu ambulatoryjnym.

Sterydoterapia dożylną 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 lutego 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, za odpłatnością ryczałtową (MZ 24/02/2014).

**Dożylne immunoglobuliny.** Preparaty ludzkiej normalnej immunoglobuliny (w tym preparat Sandoglobulin) 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 lutego 2014 r (*MZ 24/02/2014*) 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**. Poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji oraz zakończenia leczenia w poszczególnych wskazaniach, pochodzące z projektu 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 (Sandoglobulin®)

Ocenianą interwencją jest stosowanie ludzkiej immunoglobuliny (Sandoglobulin) w leczeniu przewlekłej zapalnej neuropatii demielinizacyjnej (CIDP), zespołu Guillaina-Barrégo oraz miastonii.

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego z dnia 24 stycznia 2012 r (*ChPL Sandoglobulin 2012*).

### 1.6.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Imed Poland Sp.z o.o.  
ul. Puławska 314 02-819 Warszawa

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6171/R/3543; 6170/R/3544.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu dopuszczenia do obrotu: 31.01.1995 / 13. marca 2013 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 10.04.2000; 4.03.2004; 16.05.2005; 14.06.2006; 14.11.2008

### 1.6.2 Grupa farmakoterapeutyczna

surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny normalne, ludzkie, do podawania dożylnego.

### 1.6.3 Kod ATC

J06BA02.

### 1.6.4 Dostępne preparaty

Sandoglobulin P, 3g;

Sandoglobulin P, 6g.

### 1.6.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.

Podanie normalnej ludzkiej immunoglobuliny powoduje uzupełnienie niedoboru przeciwciał IgG zmniejszając w ten sposób ryzyko zakażenia. Ma także działanie o charakterze immunomodulacyjnym (nie w pełni wyjaśnione) powodujące korzystne efekty w leczeniu chorób o podłożu immunologicznym.

Normalna ludzka immunoglobulina zawiera głównie immunoglobuliny G (IgG), które mają szerokie spektrum działania przeciwko różnym czynnikom zakaźnym.

Preparat Sandoglobulin P zawiera przeciwciała klasy IgG występujące powszechnie w populacji. Jest on zazwyczaj przygotowywany z puli surowic uzyskanej od co najmniej 1000 dawców. Dystrybucja podklas immunoglobulin G w produkcie leczniczym jest proporcjonalna do tej, która występuje w surowicy ludzkiej.

Właściwe dawkowanie tego produktu leczniczego powoduje podniesienie zbyt niskiego poziomu immunoglobulin G do prawidłowego poziomu.

Po podaniu dożylnym uzyskuje się maksymalny poziom IgG natychmiast po infuzji.

Są one stosunkowo szybko dystrybuowane pomiędzy osoczem, a płynem zewnątrznaczyniowym, po około 3-5 dniach osiąga równowagę pomiędzy przestrzenią wewnątrz – i wewnątrznaczyniową.

Przeciwciała obecne w produkcie posiadają takie same właściwości farmakokinetyczne jak endogenne IgG. Biologiczny okres półtrwania wynosi średnio 21 dni.

Okres ten może się zmieniać u różnych pacjentów, szczególnie u chorych z pierwotnymi zespołami niedoboru odporności.

IgG i kompleksy IgG są rozkładane w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego.

### 1.6.6 Wskazania

#### Leczenie substytucyjne

- Pierwotne niedobory odporności:
  - wrodzona agammaglobulinemia lub hipogammaglobulinemia,
  - pospolity zmienny niedobór odporności,
  - ciężkie złożone niedobory odporności,
  - zespół Wiskotta-Aldricha.
- Szpiczak mnogi lub przewlekła białaczka limfatyczna z ciężką wtórną hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami.

- Dzieci z wrodzonym AIDS i nawracającymi zakażeniami.

#### **Modulacja odpowiedzi immunologicznej**

- Samoistna plamica małopłytkowa (ITP) u dorosłych i dzieci z wysokim ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu zwiększenia ilości płytek krwi.
- Zespół Guillain Barré.
- Choroba Kawasaki.

#### **Allogeniczne przeszczepienie szpiku**

Sandoglobulin P może być również stosowany w:

- Profilaktyka i leczenie zakażeń u chorych z wtórnymi zespołami odporności (przewlekła białaczka limfatyczna, AIDS, biorcy przeszczepów szpiku, leczenie immunosupresyjne, itp.).
- Leczenie ciężkich zakażeń bakteryjnych (posocznice) i wirusowych w skojarzeniu z leczeniem przeciwbakteryjnym i przeciwwirusowym.
- Profilaktyka – zapobieganie zakażeniom u wcześniaków i noworodków z niską wagą urodzeniową.
- Leczenie chorób o podłożu immunologicznym (autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, autoimmunologiczna neutropenia, małopłytkowośći pochodzenia immunologicznego taka jak potransfuzyjna plamica małopłytkowa i małopłytkowość immunologiczna noworodków, przewlekła zapalna demielinizująca polinueropatia, miastenia).
- Wywoływanie stanu tolerancji immunologicznej u chorych na hemofilię A z krążącym antykoagulantem i u chorych z nabytym inhibitorem czynnika VIII w przebiegu innych chorób.
- Zapobieganie nawracającemu poronieniu samoistnemu.

#### **1.6.7 Dawkowanie i sposób podawania**

Dawkowanie i sposób podawania uzależnione jest od wskazania. Dawkowanie produktu w leczeniu substytucyjnym powinno być ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej oraz klinicznej. Zaleca się podane poniżej dawkowanie produktu leczniczego.



**Leczenie substytucyjne pierwotnych zespołów niedoboru odporności**

Dawkowanie powinno prowadzić do osiągnięcia minimalnego poziomu IgG (mierzonego przed kolejną infuzją) w wysokości co najmniej 4-6 g/l.

Do uzyskania wyrównania konieczne jest kontynuowanie terapii przez 3 do 6 miesięcy.

Zalecaną dawką początkową jest 0,4-0,8 g/kg m.c., a następnie co najmniej 0,2 g/kg m.c. co 3 tygodnie.

Dawka niezbędna do osiągnięcia minimalnego poziomu 6g/l zawiera się w zakresie od 0,2-0,8 g/kg m.c./miesiąc. Po uzyskaniu wyrównania odstęp pomiędzy dawkami waha się w przedziale od 2 do 4 tygodni. W celu dostosowania dawki i częstości podawania należy monitorować poziom IgG w osoczu.

**Leczenie substytucyjne szpiczaka lub przewlekłej białaczki limfocytowej z ciężką wtórną hypogamaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami; leczenie substytucyjne u dzieci z AIDS i nawracającymi zakażeniami**

Zalecana jest dawka od 0,2 – 0,4 g/kg m.c. co 3-4 tygodnie

**Samoistna plamica małopłytkowa (ITP.)**

W leczeniu zaostrzeń 0,8-1,0 g/kg.m.c. w pierwszym dniu (dawkę można powtórzyć raz w ciągu trzech dni) lub 0,4 g/kg.m.c. dziennie przez 2 do 5 dni. W przypadku nawrotu leczenie może być powtarzane.

**Zespół Guillain-Barre**

0,4 g/kg.m.c. /dzień przez 3 do 5 dni.

Dane kliniczne dotyczące leczenia dzieci są ograniczone.

**Zespół Kawasaki**

1,6 do 2,0g/kg.m.c. w dawkach podzielonych przez 2-4 dni, lub 2g/kg.m.c. w pojedynczej dawce, zwykle jako dodatek do leczenia standardowego preparatami kwasu acetylosalicylowego

**Allogeniczny przeszczep szpiku kostnego**

Leczenie przy użyciu normalnej ludzkiej immunoglobuliny może być stosowane jako część postępowania przygotowującego pacjenta do przeszczepu oraz po przeszczepie.

Dawkowanie w leczeniu zakażeń i profilaktyce zespołu „Graft vs. Host” ustala się indywidualnie. Dawką początkową jest zwykle 0,5g/kg.m.c. jednorazowo na 7 dni przed zabiegiem, następnie co tydzień przez pierwsze 3 miesiące po zabiegu. W przypadku utrzymującego się braku wytwarzania przeciwciał zaleca się dawkę 0,5 g/kg.m.c./ miesiąc do czasu unormowania poziomu przeciwciał.

#### **Wtórne zespoły niedoboru odporności**

Jednorazowo 0,2-0,4g/kg.m.c. co 3-4 tygodnie do osiągnięcia minimalnego poziomu IgG od 4 do 6 g/l osocza.

#### **Ciężkie infekcje bakteryjne (posocznice) i wirusowe**

0,4-1,0g/kg.m.c. przez 1-4 dni,

#### **Zapobieganie zakażeniom u wcześniaków i niemowląt z niską wagą urodzeniową**

0,5-1,0g/kg.m.c. co 1-2 tygodnie

#### **Sposób podawania**

Sandoglobulin P należy podawać dożylnie, w infuzji za pomocą osobnego zestawu do podawania.

Przygotowanie do podania polega na rozpuszczeniu proszku w 0,9% NaCl, wodzie do wstrzykiwań lub 5% glukozie, w takiej objętości, aby stężenie

Sandoglobulin P wynosiło od 3% do 12%. Aby uzyskać roztwór 3% należy rozpuścić proszek odpowiednio 3g w 100 ml, 6g w 200 ml w jednym z wymienionych wyżej rozpuszczalników. 3% roztwór Sandoglobulin P jest hypotoniczny (192 mOsm/kg).

Czas rozpuszczenia wynosi około 20 minut.

#### **Szybkość podawania**

Podczas pierwszego podania 0,5-1,0 ml/min (10-20 kropli/min.). Jeżeli podczas 15 minut nie występują reakcje niepożądane szybkość wlewu można stopniowo zwiększyć do 2,5 ml/min (50 kropli/min).

Podawanie u małych dzieci należy rozpoczynać od szybkości 1-2 mg/kg/mc/min.

U pacjentów otrzymujących produkt regularnie i dobrze go tolerujących można podawać stężenia wyższe (maksymalnie do 12%), jednak infuzja powinna zawsze być rozpoczynana od małej szybkości i stopniowo zwiększana przy ciągłym monitorowaniu stanu pacjenta.

Tab.1

Tabela 10. Objętość rozpuszczalnika potrzebna do uzyskania odpowiedniego stężenia leku.

Wielkość fiolki	3%	6%	9%	12%
3g	100 ml	50 ml	33 ml	25 ml
6g	200 ml	100 ml	66 ml	50 ml

### 1.6.8 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników produktu.

Nadwrażliwość na ludzkie immunoglobuliny zwłaszcza u chorych z niedoborem IgA, u których stwierdza się przeciwciała anti-IgA.

### 1.6.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niektóre, ciężkie działania niepożądane mogą być związane z szybkością infuzji. Należy ściśle przestrzegać zalecanej szybkości infuzji. Należy monitorować i uważnie obserwować pacjentów w kierunku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w trakcie trwania całego wlewu oraz 20 minut po zakończeniu infuzji. Niektóre objawy niepożądane mogą występować częściej:

- w przypadku stosowania dużej szybkości wlewu
- u pacjentów z hypo- lub agamaglobulinemią z lub bez niedoboru IgA
- u pacjentów, którzy otrzymują normalną ludzką immunoglobulinę po raz pierwszy, lub rzadziej u pacjentów u których uprzednio stosowano inny produkt leczniczy zawierający normalną ludzką immunoglobulinę lub u których nastąpiła długa przerwa w jej stosowaniu.

Przypadki prawdziwej nadwrażliwości są rzadkie. Mogą one wystąpić w bardzo rzadkich przypadkach niedoboru IgA z występowaniem przeciwciał anti-IgA.

W rzadkich przypadkach podawanie normalnej ludzkiej immunoglobuliny może powodować spadek ciśnienia tętniczego krwi z reakcją anafilaktyczną nawet u pacjentów uprzednio dobrze tolerujących leczenie tego typu preparatami.

Potencjalnym działaniom niepożądanym można zapobiegać poprzez upewnienie się:

- że pacjenci nie są nadwrażliwi na normalną ludzką immunoglobulinę dzięki zastosowaniu odpowiedniej szybkości infuzji w początkowej jej fazie (0.5 ml/ min.tj. ok. 10 kropli/ min.).
- że pacjenci w trakcie infuzji są uważnie monitorowani w kierunku wystąpienia jakichkolwiek objawów.

W szczególności, pacjenci, którzy po raz pierwszy otrzymują normalną ludzką immunoglobulinę, pacjenci u których uprzednio stosowano inny produkt zawierający normalną ludzką immunoglobulinę lub u których od ostatniego podania upłynął dłuższy okres czasu powinni być monitorowani podczas pierwszej infuzji przez co najmniej godzinę po jej zakończeniu w celu wykrycia ewentualnych objawów niepożądanych.

Pozostali pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 20 minut po zakończeniu infuzji.

Istnieją dowody kliniczne potwierdzające powiązanie pomiędzy podawaniem normalnej ludzkiej immunoglobuliny, a incydentami zatorowo zakrzepowymi takimi jak: zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich, których występowanie wiąże się z relatywnym wzrostem lepkości krwi w wyniku podania dużych dawek immunoglobulin u pacjentów z grup ryzyka. Należy zwrócić szczególną uwagę przed zastosowaniem leczenia za pomocą normalnej ludzkiej immunoglobuliny u pacjentów otyłych oraz takich, u których stwierdza się występowanie czynników ryzyka incydentów zatorowo zakrzepowych (takich jak: podeszły wiek, nadciśnienie, cukrzyca, epizody zatorowo zakrzepowe w wywiadzie, dziedziczna lub nabyta skłonność do nadkrzepliwości, długie unieruchomienie, ciężka hypowolemia, nadmierna lepkość krwi).

Odnotowano przypadki ostrej niewydolności nerek w przebiegu leczenia za pomocą normalnej ludzkiej immunoglobuliny. W większości przypadków zidentyfikowano występujące czynniki ryzyka takie jak: niewydolność nerek, cukrzyca, hypowolemia, nadwaga, równoczesne stosowanie nefrotoksycznych produktów leczniczych, wiek powyżej 65 lat.

W przypadku wystąpienia zaburzeń funkcjonowania nerek należy rozpatrzyć możliwość zaprzestania leczenia za pomocą normalnej ludzkiej immunoglobuliny. Ze względu na zaobserwowany związek

między stosowaniem produktów leczniczych zawierających normalną ludzką immunoglobulinę które są stabilizowane za pomocą sacharozy, a zwiększoną częstością występowania zaburzeń funkcjonowania nerek u pacjentów z grup ryzyka należy rozpatrzyć stosowanie produktów leczniczych nie zawierających sacharozy. U pacjentów z grup ryzyka wystąpienia ostrej niewydolności nerek lub incydentów zatorowo zakrzepowych produkty lecznicze zawierające normalną ludzką immunoglobulinę powinny być podawane z najniższą możliwą szybkością infuzji, oraz w najmniejszej możliwej dawce.

U wszystkich pacjentów leczonych za pomocą normalnej ludzkiej immunoglobuliny należy:

- zapewnić odpowiednie nawodnienie przed rozpoczęciem infuzji
- monitorować ilość wydalanego moczu
- monitorować poziom kreatyniny w surowicy
- unikać równoczesnego stosowania diuretyków pętlowych.

W razie wystąpienia reakcji alergicznej lub anafilaktycznej podawanie produktu leczniczego powinno być natychmiast przerwane. W przypadku wystąpienia wstrząsu należy podjąć leczenie zgodnie z obowiązującymi standardami medycznymi.

### **Informacja dla diabetyków**

Sacharoza podawana dożylnie nie jest metabolizowana w organizmie lecz wydalana z moczem poprzez nerki. W związku z tym ilość podawanej dożylnie sacharozy, podczas leczenia Sandoglobulin P nie wpływa na stan metaboliczny glukozy i modyfikacja (dieta, dawki doustnych leków przeciw cukrzycy i/lub insuliny) leczenia cukrzycy nie jest konieczna.

### **Bezpieczeństwo przeciw wirusowe**

Do powszechnie stosowanych sposobów zapobiegania zakażeniom przenoszonym za pośrednictwem produktów leczniczych produkowanych na bazie ludzkiej krwi lub osocza należy odpowiedni dobór dawców, badanie pojedynczych donacji lub puli osocza na obecność swoistych markerów zakażenia, oraz stosowanie efektywnych metod inaktywacji (usuwania) wirusów na etapie produkcji. Pomimo tego, w przypadku podawania produktów wytwarzanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to także nieznanych lub pojawiających się wirusów lub innych patogenów.

Wyżej wspomniane metody są uważane za skuteczne w stosunku do zapobiegania przenoszenia wirusów otoczkowych, takich jak HIV, HBV i HCV, oraz wirusów bezotoczkowych jak HAV i parwowirus B19.

Doświadczenia kliniczne wskazują, że za pośrednictwem produktów leczniczych zawierających immunoglobuliny nie dochodzi do przenoszenia wirusa zapalenia wątroby typu A lub parwowirusa B19. Przypuszcza się również, że do bezpieczeństwa tych produktów leczniczych przyczynia się obecność przeciwciał w nich zawartych.

Przy każdorazowym podawaniu Sandoglobulin zaleca się odnotowanie nazwy i numeru serii produktu leczniczego, który został podany danemu pacjentowi, w celu umożliwienia późniejszego powiązania pacjenta z daną serią produktu leczniczego.

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

Bezpieczeństwo zastosowania tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży nie zostało potwierdzone w badaniach klinicznych wobec tego powinno się zachować ostrożność przy jego podawaniu kobietom w ciąży lub karmiącym piersią.

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania immunoglobulin wskazuje, że nie należy się spodziewać ich szkodliwego działania ani w czasie ciąży, ani na płód, czy też noworodka.

Immunoglobuliny są wydzielane z mlekiem matki i mogą przyczyniać się do przenoszenia ochronnych przeciwciał do organizmu noworodka.

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

##### **Żywe atenuowane szczepionki wirusowe**

Podanie immunoglobuliny może co najmniej na 6 tygodni do 3 miesięcy osłabić skuteczność szczepienia żywymi atenuowanymi szczepionkami wirusowymi, takimi jak szczepionka przeciwko odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej. Po podaniu Sandoglobulin P należy odłożyć szczepienie tymi szczepionkami na co najmniej 3 miesiące.

W przypadku szczepionki przeciwko odrze, osłabienie odpowiedzi immunologicznej może utrzymywać się do 1 roku, z tego powodu u pacjentów otrzymujących tę szczepionkę powinien być oznaczany poziom przeciwciał.

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

Interpretując wyniki testów serologicznych należy brać pod uwagę, że przejściowy wzrost poziomu przenoszonych biernie przeciwciał po podaniu produktu leczniczego zawierającego immunoglobuliny może spowodować uzyskanie nieprawidłowego pozytywnego wyniku testu.

Bierne przeniesienie przeciwciał przeciw antygenom erytrocytów, np. A, B i D może zaburzać wyniki testów serologicznych w kierunku: allo-przeciwciał czerwonych krwinek (np. testu Coombsa).

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

Nie ma doniesień, aby produkt Sandoglobulin P upośledzał zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **1.6.13 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji**

W chwili powstawania niniejszego opracowania preparaty ludzkiej normalnej immunoglobuliny (preparat Sandoglobulin) 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 lutego 2014 r (*MZ 24/02/2014*) 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 Guillain-Barrégo, CIDP i miastonii

Celem odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących zastosowania ludzkiej immunoglobuliny normalnej (Sandoglobulin) w leczeniu pacjentów w leczeniu zespołu Guillain-Barré, CIDP oraz miastonii 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 Guillain-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*). W odniesieniu do leczenia miastonii eksperci AAN wskazują, że stosowanie IVIG jest prawdopodobnie skuteczną metodą terapeutyczną (*Patwa 2012*).

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).

Z kolei w dokumencie z 2010 roku  **eksperci EFNS** wskazują, że podawanie IVIG jest skuteczne w leczeniu szybko postępującej postaci miastonii jak również u pacjentów z dużym osłabieniem siły mięśniowej, którzy przygotowywani są do operacji tymektomii (*EFNS 2010*).

Data ostatniego wyszukiwania: 15 maja 2014 r.



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

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 (Sandoglobulin P), która wśród schorzeń neurologicznych zgodnie z informacjami przedstawionymi w charakterystyce produktu leczniczego wskazana jest w leczeniu m. in. zespołu Guillaina-Barrégo, przewlekłej polineuropatii demielinizacyjnej oraz miastonii (*ChPL Sandoglobulin 2012, PPL 2014*).

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej opisanymi we wcześniejszych rozdziałach, 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. Z kolei w przypadku miastonii immunoglobuliny podawane są w leczeniu zaostrzeń MG, w szczególności u chorych z opornością na zastosowaną immunosupresję (*Mantegazza 2011, EFNS 2010, EFNS 2008*).

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 **dożylnie leczenie immunoglobulinami są terapią obecnie refundowaną ze środków publicznych**, jako komparatory powinny 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 (Sandoglobulin P) 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 Sandoglobulin) 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 lutego 2014 r (*MZ 24/02/2014*) 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 i miastenia 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 Sandoglobulin® stosowanego w leczeniu pacjentów chorujących na zespół Guillaina-Barrégo, CIDP lub miastonii 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 odnaleziono rekomendacje francuskiej HAS dotyczące refundacji IVIG w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo oraz stanowisko CADTH dotyczące stosowania IVIG w leczeniu przewlekłej zapalnej neuropatii demielinizacyjnej. Nie odnaleziono wytycznych dotyczących refundacji IVIG stosowanych w leczeniu miastonii.

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 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 Sandoglobulin P) w leczeniu pacjentów z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną lub miastenią. 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 (Sandoglobulin P) 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*) lub miastenię (MG, z ang. *Myasthenia Gravis*), bez ograniczeń wiekowych;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – ludzka dożylna immunoglobulina – produkt Sandoglobulin P®, podawany w dawce 2 g/kg mc. w ciągu 2-5 dni. Wykluczano badania lub ramiona prób klinicznych, w których immunoglobuliny stosowano łącznie z plazmaferezą;
- **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 Sandoglobulin P<sup>®</sup>, przeprowadzonej dla populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, chorych na przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz chorych z miastenią, zarówno interwencją ocenianą, jak i komparatorem, będzie produkt Sandoglobulin P<sup>®</sup>. 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 Sandoglobulin P<sup>®</sup> w nowym programie lekowym. Ponieważ w analizie ekonomicznej w obu porównywanych scenariuszach oceniana jest ta sama technologia medyczna (Sandoglobulin P<sup>®</sup>), 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 Sandoglobulin P<sup>®</sup> 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 Sandoglobulin P® 2-5 dni (*ChPL Sandoglobulin P® 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 Privigen® (również normalna dożylna immunoglobulina ludzka) w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo oraz przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną. W analizie należy oszacować zużycie zasobów dla wszystkich preparatów immunoglobulin w populacji docelowej chorych z GBS, CIDP oraz 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 Sandoglobulin P®, 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 Sandoglobulin P®, w ramach programu leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną i miastenią.

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

W analizie należy oszacować jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Sandoglobulin P® 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 Sandoglobulin P® 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 (podstawowy, maksymalny i minimalny).

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: 15 maja 2014 r.
- AOTM 2014** Dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny uzyskane od AOTM, 2014.
- Berrih-Aknin 2014** Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *Journal of Autoimmunity*. luty 2014;48–49:143–8.
- 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: 15 maja 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.
- ChPL Sandoglobulin P 2012** Sandoglobulin P. Charakterystyka produktu leczniczego. Dokument udostępniony przez Zleceniodawcę.
- 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.

- EFNS 2010** Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, i in. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *European Journal of Neurology*. 1 2010;17(7):893–902.
- Gorson 2012** Gorson KC. An update on the management of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012;5(6):359–73.
- HAS 2006** Commission de la transparence. Avis 19 juillet 2006. SANDOGLOBULINE 120 mg/ml , solution pour perfusion (IV)  
Dostępne online pod adresem: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-2929\\_sandoglobuline.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-2929_sandoglobuline.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.
- Hughes 2003** Hughes R a. C, Wijdicks EFM, Barohn R, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, i in. Practice parameter: Immunotherapy for Guillain–Barré syndrome Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 23 2003;61(6):736–40.
- Mantegazza 2011** Mantegazza R, Bonanno S, Camera G, Antozzi C. Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:151–60.
- 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 23/04/2014** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 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.
- Patwa 2012** H.S. Patwa, V. Chaudhry, H. Katzberg. Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders *Neurology* 2012;78:1009-1015
- 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. Miastenia wieku dziecięcego. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2008, tom 4, supl. A 77-79.
- 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.

- Sieb 2013** Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol.* 1 marzec 2014;175(3):408–18.
- Siemiński 2012** Siemiński M. Immunoglobuliny w terapii zespołu Guillaina-Barrego. *Pol Przegl Neurol* 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, Bodzioch M, Drabczyk R. Choroby złącza nerwowo-mięśniowego. W: Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika Podręcznik chorób wewnętrznych 2014. Medycyna Praktyczna. Kraków, 2013; 2139-2141.*
- 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 Sandoglobulin P®

W chwili obecnej produkt leczniczy Sandoglobulin P®, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 6 g 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 23/04/2014).

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 11. 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 12. 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. Stopnie ciężkości miastonii (wg Zwolińska 2013).</i>	20
<i>Tabela 8. Skala Myasthenia Gravis Composite (Zwolińska 2013, Burns 2012).</i>	20
<i>Tabela 9. Średnia wartość chorobowości GBS (na podstawie Zwolińska 2013).</i>	25
<i>Tabela 10. Objętość rozpuszczalnika potrzebna do uzyskania odpowiedniego stężenia leku.</i>	35
<i>Tabela 11. Katalog świadczeń do sumowania – załącznik nr 1c do zarządzenia nr NFZ 89/2013/DZOS.</i>	53
<i>Tabela 12. Katalog świadczeń odrębnych – załącznik nr 1b do zarządzenia nr NFZ 89/2013/DZOS.</i>	53