



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Obsługi Rady Przejrzystości

**Wniosek o objęcie refundacją
leków Kiovig i Gammagard S/D
we wskazaniu: leczenie przetoczeniami
immunoglobulin w chorobach neurologicznych**
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-RK-4351-6/2014

Data ukończenia: wrzesień 2014

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Baxter Polska Sp. z.o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Baxter Polska Sp. z.o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie, którego dokonano wyłączenia jawności: Baxter Polska Sp. z.o.o.

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

GBS – Zespół Guillain-Barre

IVIg – immunoglobulina ludzka normalna w podaniu dożylnym

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MMN – Wielogniskowa neuropatia ruchowa

PE – plazmafereza

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| 1. Podstawowe informacje o wniosku..... | 6 |
| 2. Problem decyzyjny | 8 |
| 2.1. Przedmiot i historia wniosku..... | 8 |
| 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii | 9 |
| 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych | 10 |
| 2.4. Problem zdrowotny..... | 10 |
| 2.5. Wnioskowana technologia medyczna | 10 |
| 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej | 10 |
| 2.5.2. Status rejestracyjny | 11 |
| 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 12 |
| 3. Ocena analizy klinicznej | 12 |
| 3.1. Alternatywne technologie medyczne..... | 12 |
| 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu | 12 |
| 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy | 12 |
| 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne | 13 |
| 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy..... | 13 |
| 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy..... | 13 |
| 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania | 13 |
| 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia | 13 |
| 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 14 |
| 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 14 |
| 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 14 |
| 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności | 14 |
| 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 14 |
| 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa | 15 |
| 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej | 15 |
| 4. Ocena analizy ekonomicznej..... | 18 |
| 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne | 18 |
| 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy | 18 |
| 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 21 |
| 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy..... | 21 |
| 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej | 22 |
| 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej..... | 22 |
| 5. Ocena analizy wpływu na budżet..... | 22 |
| 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 22 |
| 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 25 |
| 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet..... | 26 |
| 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy | 26 |
| 5.3.2. Obliczenia własne Agencji..... | 26 |

| | |
|---|-----------|
| 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet | 26 |
| 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka | 26 |
| 7. Uwagi do zapisów programu lekowego | 26 |
| 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 26 |
| 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii..... | 26 |
| 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach | 26 |
| 11. Opinie ekspertów..... | 26 |
| 12. Kluczowe informacje i wnioski | 27 |
| 13. Załączniki | 31 |

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

MZ-PLA-460-21481-2/DJ/14

26.08.2014

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

8 listopada 2014

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g, 1 fiol. a 10 ml, 5909990425143
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990425150
Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g, 1 fiol. a 50 ml, 5909990425167
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990425174
Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g, 1 fiol. a 200 ml, 5909990425181
Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g, 1 fiol. a 300 ml, 5909990782208
Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik, 5909990756216

Wnioskowane wskazanie:

Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

| | |
|--|----------|
| Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g, 1 fiol. a 10 ml, 5909990425143 | 195,00 |
| Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990425150 | 488,00 |
| Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g, 1 fiol. a 50 ml, 5909990425167 | 975,00 |
| Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g, 1 fiol. a 200 ml, 5909990425181 | 3 900,00 |
| Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g, 1 fiol. a 300 ml, 5909990782208 | 5 850,00 |
| Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik, 5909990756216 | 1 065,00 |

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne:.....

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Baxter Polska Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Baxter Polska Sp. z o.o.

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Octapharma (IP) Limited – Gammanorm, Octagam,
2. Pharma Innovations Sp. z o.o. – Gamunex 10%
3. Kedrion S.p.A. – Ig Vena
4. Biotest Pharma GmbH – Intratect, Pentaglobin
5. Imed Poland Sp. z o.o. – Sandoglobulin P
6. Instituto Grifols S.A. – Flebogamma DIF
7. CSL Behring GmbH – Privigen

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Octapharma (IP) Limited – Gammanorm, Octagam,
 2. Pharma Innovations Sp. z o.o. – Gamunex 10%
 3. Kedrion S.p.A. – Ig Vena
 4. Biotest Pharma GmbH – Intratect, Pentaglobin
 5. Imed Poland Sp. z o.o. – Sandoglobulin P
 6. Instituto Grifols S.A. – Flebogamma DIF
 7. CSL Behring GmbH – Privigen
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2014 r., znak: MZ-PLA-460-21481-2/DJ/14 (data wpływu do AOTM 26 sierpnia 2014 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktów leczniczych: Kiovig i Gammagard S/D (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”. Wraz ze zleceniem przekazano Agencji wniosek refundacyjny wraz z następującymi analizami:

- Analiza kliniczna Immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (Kiovig i Gammagard S/D) w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo oraz wieloogniskowej neuropatii ruchowej, Wersja 1.0, Kraków – maj 2014
- Analiza ekonomiczna Immunoglobuliny w leczeniu zespołu Guillaina-Barrego, Wersja 1.0, Kraków – kwiecień 2014
- Analiza ekonomiczna immunoglobuliny w leczeniu wieloogniskowej neuropatii ruchowej, Wersja 1.0, Kraków – kwiecień 2014
- Analiza wpływu na budżet i analiza racjonalizacyjna immunoglobuliny w leczeniu zespołu Guillaina-Barrego, Wersja 0.99, Kraków – kwiecień 2014
- Analiza wpływu na budżet i analiza racjonalizacyjna immunoglobuliny w leczeniu wieloogniskowej neuropatii ruchowej, Wersja 0.99, Kraków – kwiecień 2014

Pismem z dnia 22 sierpnia 2014 r., znak: AOTM-RK-4351-6(2)/APe/2014 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla leków Kiovig i Gammagard S/D względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań. Pismem z dnia 26 sierpnia 2014 r. znak: MZ-PLA-460-21481-3/DJ/14 Minister Zdrowia zwrócił się do Agencji z prośbą o wydanie rekomendacji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny preparatu immunoglobuliny w terminie do 6 października 2014 r. Pismem z dnia 27 sierpnia 2014 r. znak: MZ-PLA-460-21440-17/DJ/14 Minister Zdrowia wezwał podmiot odpowiedzialny do uzupełnienia wniosku w ciągu 14 dni w kontekście wskazanych przez Prezesa Agencji uchybień. Pismem z dnia 16 września 2014 roku znak MZ-PLA-4610-46(2)/DJ/14 Minister Zdrowia wycofał prośbę o wydanie rekomendacji Prezesa do dnia 6 października 2014r.

Pismem z dnia 27 sierpnia 2014 r. znak: AOTM-RK-4351-5(4)/AnZ/2014 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia prośbę o zwrócenie się do wnioskodawców o przedstawienie dowodów naukowych potwierdzających zasadność wniosku w zakresie wskazań pozarejestacyjnych. Pismem z dnia 28 sierpnia 2014 r. znak: MZ-PLA-460-19041-37/DJ/14 Minister Zdrowia przekazał informację, iż wezwał podmiot odpowiedzialny do uzupełnienia wniosku w kontekście wskazanych przez Prezesa Agencji uchybień w ciągu 14 dni.

Pismem z dnia 28 sierpnia 2014 r. znak: AOTM-RK-4351-6(5)/APe/2014 Prezes Agencji zwrócił się z prośbą do podmiotu odpowiedzialnego o udostępnienie dokumentów źródłowych uwzględnionych w zaktualizowanych o wymagania minimalne analizach klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet.

Pismem z dnia 1 września 2014 r., znak: AOTM-RK-4351-5(9)/MAW/2014 (znak pisma w sprawie: AOTM-RK-4351-6(8)/APe/2014) Prezes Agencji zwrócił się do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o udostępnienie weryfikacyjnych danych dotyczących liczby osób oraz kosztów leczenia pacjentów z diagnozą chorób neurologicznych wymagających leczenia substytucyjnego za pomocą immunoglobulin.

Pismem z dnia 8 września 2014 r. znak: MZ-PLR-4610-162(1)/KWA/14 MZ przekazał dokumentację przesłaną przez Wnioskodawcę w ramach uzupełnienia procedowanego wniosku. Wnioskodawca nie przekazał uzupełnień, o które wnosił Minister Zdrowia w piśmie MZ-PLR-460-16089-25/MS/14, w związku z niespełnieniem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388), a tym samym nie wykonał wskazanych przez Ministra Zdrowia czynności: „Analizy (problemu decyzyjnego, kliniczna, ekonomiczna i wpływu na

budżet) powinny być uzupełnione tak, by uwzględniały również ww. wskazania (które są wskazaniami pozarejestacyjnymi).” (tj. wskazania: przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP), miastenia (MG), zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa; miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe; choroba Devica (NMO) oraz zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym). Zamiast tego wnioskodawca przedstawił wyjaśnienia, wskazując, że „Departament Polityki Lekowej i Farmacji oczekuje, że wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny leków z dołączonymi analizami będą dotyczyły wskazań ujętych w zakresie wskazań rejestacyjnych [...] preparatów”.

Pismem z dnia 12 września 2014 r. znak: NFZ/CF/DGL/2014/073/0307/W/28159/ALA Prezes Narodowego Funduszu w odpowiedzi na pismo znak: AOTM-RK-4351-5(9)/MAW/2014, przekazał dane dotyczące świadczeń opieki zdrowotnej udzielonych pacjentom w latach 2011-2013 w wnioskowanych wskazaniach.

Pismem z dnia 12 września 2014 r. znak: AOTM-RK-4351-6(13)/APe/2014 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację o nie przekazaniu przez wnioskodawcę uzupełnień, o które wnosił Minister Zdrowia. Jednocześnie Prezes Agencji zwrócił się z prośbą o wskazanie właściwego zdaniem Ministra Zdrowia sposobu dalszego postępowania Agencji ws. oceny przedmiotowego wniosku, zgodnego z zapisami art. 35 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.). W odpowiedzi, pismem z dnia 16 września 2014 r., znak MZ-PLA-4610-46(1)/DJ/14, Minister Zdrowia przekazał, iż „Agencja Oceny Technologii Medycznych (...) powinna dokonać oceny uzgodnionego z wnioskodawcami programu lekowego.”.

W związku z faktem, iż zakres analiz wnioskodawcy nie odpowiadał zakresowi uzgodnionego z wnioskodawcami programu lekowego, oraz oczekiwaniami Ministra Zdrowia Agencja zdecydowała o przedstawieniu własnych wyników analiz klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet w ramach Aneksu do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych nr AOTM-RK-4351-6(18) – niniejsza analiza weryfikacyjna powinna być czytana łącznie z tym Aneksem.

Zwrócono się także o opinie do 5 ekspertów klinicznych, z których odpowiedzi udzieliło 3 ekspertów.

Ponadto w tytule uzgodnionego programu lekowego wymienione są kody ICD-10, do których odnosi się program (G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2), natomiast kryteria kwalifikacji do programu odnoszą się do rozpoznań klinicznych: zespołu Guillaina-Barrégo oraz wielogniskowej neuropatii ruchowej (MMN), przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP), miastenia (MG), zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa; miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe; choroba Devica (NMO) oraz zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym. Należy podkreślić, że zgodnie z metodologią HTA przeglądy systematyczne dowodów naukowych opierają się na rozpoznaniach klinicznych a nie na kodach ICD-10. Przeporządkowanie rozpoznań klinicznych kodom ICD-10 nie jest oczywiste. Analizując możliwe przyporządkowania kodów ICD-10 kryteriom kwalifikacji do programu natrafiono w piśmiennictwie informacje (Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, OrphaNet, http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=2932, dostęp 19.08.2014; Application of the International Classification of Diseases to Neurology (ICD-NA), WHO, <http://goo.gl/kqmgk5>, dostęp 19.08.2014), że bywają uznawane za przynależne do kodu G61.8, wobec czego w piśmie nr AOTM-RK-4351-6(2)/APe/2014 przedstawiono MZ propozycję dołączenia w tytule programu kodu G61.8. Pismem Minister Zdrowia odniósł się pozytywnie do wprowadzenia takiej poprawki.

2.2. *Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii*

Odnaleziono następujące wcześniejsze stanowiska Rady i rekomendacje Prezesa:

- Opinia Rady Przejrzystości nr 98/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r. o utworzeniu odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancje czynną: immunoglobulinum ze względu na drogę podania,
- Stanowisko Rady Przejrzystości nr 208-215/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Kiovig/ Gaammagard S/D/ Subcuvia we wskazaniu: leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych,
- Rekomendacja nr 169/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Kiovig, Gammagard S/D, Subcuvia w ramach

programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D80 w tym D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9, D81.9; D82 w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.9; D83 w tym: D83.0, D83.1, D83.8, D83.9; D89.9)”,

- Stanowisko Rady Przejrzystości nr 243/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIg), jako świadczenia gwarantowanego,
- Rekomendacja nr 164/2013z dnia 18 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIg), jako świadczenia gwarantowanego.

Szczegóły patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych (zał. 1), Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 1.1. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii, str. 6.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Odnaleziono następujące wcześniejsze stanowiska Rady i rekomendacje Prezesa dla komparatorów:

- Opinia Rady Przejrzystości nr 330/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: mycophenolas mofetil w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL,
- Opinia Rady Przejrzystości nr 29/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: takrolimus i prednizon w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL.

Szczegóły patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych (zał. 1), Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 1.2. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych, str. 8.

2.4. Problem zdrowotny

W ramach opisu problemu zdrowotnego wnioskodawca odniósł się do kryteriów klinicznych kwalifikacji do ocenianego programu zdrowotnego: GBS i MMN.

Pełny opis problemu zdrowotnego patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych (Zał. 1), Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 1.3. Problem zdrowotny, str. 9.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 1. Charakterystyka leku Kiovig

| | |
|---|---|
| Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13 | Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g, 1 fiol. a 10 ml, 5909990425143 Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990425150 Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g, 1 fiol. a 50 ml, 5909990425167 Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g, 1 fiol. a 200 ml, 5909990425181 Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g, 1 fiol. a 300 ml, 5909990782208 |
| Substancja czynna | Immunoglobulina ludzka normalna |
| Droga podania | dożylnie |
| Mechanizm działania | Mechanizm działania nie został w pełni wyjaśniony, prawdopodobnie obejmuje efekty immunomodulacyjne. |

Tabela 2. Charakterystyka leku Gammagard S/D

| | |
|---|--|
| Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13 | Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik, 5909990756216 |
| Substancja czynna | Immunoglobulina ludzka normalna |
| Droga podania | dożylnie |
| Mechanizm działania | Mechanizm działania nie został w pełni wyjaśniony, prawdopodobnie obejmuje efekty immunomodulacyjne. |

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny Kiovig

| | |
|---|--|
| Procedura rejestracyjna | centralna |
| 1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu | 1. 19 stycznia 2003 2. 19 stycznia 2003 |
| Wnioskowane wskazanie | Zgodnie z załączonym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym (patrz 2.5.3). Wnioskodawca opisał następujące wskazania będące wskazaniami zarejestrowanymi: Zespół Guillain-Barré (GBS), Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN) |
| Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu (za wnioskodawcą) | Zespół Guillain-Barré: 0,4 g/kg/dobę przez 5 dni Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN): dawka początkowa: 2 g/kg przez 2–5 dni; dawka podtrzymująca: 1 g/kg, co 2–4 tygodnie lub 2 g/kg, co 4–8 tygodni |
| Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego | Leczenie substytucyjne w pierwotnych niedoborach odporności Leczenie substytucyjne we wtórnych niedoborach odporności Dzieci i młodzież z AIDS Hipoalbuminemia (<4 g/l) u pacjentów po allogenicznym przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych Immunomodulacja: Pierwotna małopłytkowość immunologiczna, Zespół Guillain-Barré, Choroba Kawasaki, Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN) |
| Przeciwwskazania | Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie, szczególnie u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA. |
| Lek sierocy (TAK/NIE) | NIE |

Tabela 4. Status rejestracyjny Gammagard S/D

| | |
|---|--|
| Procedura rejestracyjna | (centralna, jeśli produkt leczniczy obecny w wykazie produktów leczniczych stosowanych u ludzi na stronach EMA/Komisji Europejskiej/niecentralna, jeśli nieobecny) |
| 1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu | 1. 22 marca 1988 2. 22 marca 1988 |
| Wnioskowane wskazanie | Zgodnie z załączonym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym (patrz 2.5.3). Wnioskodawca opisał następujące wskazania będące wskazaniami zarejestrowanymi: Zespół Guillain-Barré (GBS), Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN). |
| Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu (za wnioskodawcą) | Zespół Guillain-Barré: 0,4 g/kg/dobę przez 5 dni Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN): dawka początkowa: 2 g/kg przez 2–5 dni; dawka podtrzymująca: 1 g/kg, co 2–4 tygodnie lub 2 g/kg, co 4–8 tygodni |
| Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego | Leczenie substytucyjne: W pierwotnych niedoborach odporności z zaburzeniami wytwarzania przeciwciał Hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których zawiodło profilaktyczne leczenie antybiotykami Hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie zareagowali na profilaktyczne uodparnianie przeciw pneumokokom Hipoalbuminemia (<4 g/l) u pacjentów po allogenicznym przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych Wrodzone AIDS z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi Immunomodulacja: Pierwotna małopłytkowość immunologiczna, u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi, Zespół Guillain-Barré, Choroba Kawasaki Allogeniczny przeszczep szpiku |
| Przeciwwskazania | Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie, szczególnie u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA. |
| Lek sierocy (TAK/NIE) | NIE |

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

| | | |
|--|--|----------|
| Cena zbytu netto | Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g, 1 fiol. a 10 ml, 5909990425143 | 195,00 |
| | Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990425150 | 488,00 |
| | Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g, 1 fiol. a 50 ml, 5909990425167 | 975,00 |
| | Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g, 1 fiol. a 200 ml, 5909990425181 | 3 900,00 |
| | Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g, 1 fiol. a 300 ml, 5909990782208 | 5 850,00 |
| | Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik, 5909990756216 | 1 065,00 |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | Lek dostępny w ramach programu lekowego | |
| Poziom odpłatności | bezpłatnie | |
| Grupa limitowa | Istniejąca grupa limitowa - 1066.0, Immunoglobulinum humanum | |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | Nie | |

Opis proponowanego programu lekowego

Wśród kryteriów kwalifikacji do ocenianego programu lekowego znajdują się zarówno wskazania zarejestrowane dla produktów Kiovig i Gammagard: GBS i MMN, jak i pozarejestrowane: przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP), miastenia (MG), zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa; miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe; choroba Devica (NMO) oraz zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym.

Szczegóły patrz: opis programu lekowego oraz aneks do analiz weryfikacyjnych (zał. 1) weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 1.3.9. Opis proponowanego programu lekowego, str. 23.

3. Ocena analizy klinicznej

Analiza kliniczna wnioskodawcy dotyczy wyłącznie dwóch wskazań GBS i MMN. Tym samym przedstawione dowody są niepełne.

W związku z tym, że dołączony do wniosku i zaakceptowany przez wnioskodawcę program lekowy dotyczy szerszego zestawu wskazań, Agencja zdecydowała o wykonaniu niezależnej analizy klinicznej i przedstawieniu jej wyników w ramach aneksu (załącznik 1). Niniejsza ocena analizy klinicznej wnioskodawcy powinna być czytana łącznie z odpowiednimi danymi z aneksu.

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu, str. 24.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej wybór właściwej terapii w GBS uzależniony jest od stopnia zaawansowania choroby, czasu jej trwania oraz występowania ewentualnych powikłań.

Analiza wytycznych wnioskodawcy wykazała, że w GBS leczeniem z wyboru jest zastosowanie terapii immunomodulującej z wykorzystaniem IVIg lub plazmaferezy. Wytyczne podkreślają, że obie formy leczenia powinny być traktowane równoważnie ze względu na ich porównywalną skuteczność, aczkolwiek wskazują również na większe ryzyko działań niepożądanych związanych z PE.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej przedstawionymi przez wnioskodawcę zalecaną terapię w przypadku pacjentów z MMN stanowią IVIg. Wszystkie analizowane wytyczne podkreślają, iż jest to jedyna bezpieczna i względnie skuteczna opcja terapeutyczna. Stosowanie kortykosteroidów oraz PE nie jest zalecane, gdyż obie terapie mogą prowadzić do zaostrzenia objawów choroby. Leczenie immunosupresyjne wskazywane jest w przypadku nieskuteczności IVIg. Niektóre wytyczne, jako alternatywę

dla IVIg, wymieniają immunoglobuliny podawane podskórnie, jednak preparaty podskórne dotychczas nie są zarejestrowane w analizowanym wskazaniu.

Wnioskodawca odniósł się jedynie do komparatorów dla ww. wskazań, jako wskazań zarejestrowanych dla produktów Kiovig i Gammagard. Jako komparatory wskazał: PE (GBS) i brak aktywnego komparatora (MMN). Wybór komparatorów jest zasadny.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Odnaleziono przeglądy systematyczne odnoszące się do stosowania immunoglobulin we wskazaniach zgodnych z załączonym programem lekowym. Szczegóły patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.2 Opublikowane przeglądy systematyczne, str. 31.

Wnioskodawca przywołał i omówił przeglądy odnoszące się do wskazań: GBS i MMN. Ponadto w ramach uzupełnień analiz o wymagania minimalne wnioskodawca przedstawił wyniki przeglądu systematycznego przeglądów systematycznych dla wszystkich wskazań opisanych z uzgodnionym programem lekowym.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Analiza kliniczna wnioskodawcy dotyczy wyłącznie dwóch wskazań GBS i MMN.

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie efektywności klinicznej wnioskodawcy w skład zadeklarowanej metodologii wyszukiwania informacji naukowych wchodziły:

- przeszukanie, w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania (kwerendy), baz danych informacji medycznych: MEDLINE, EmBase oraz The Cochrane Central Register of Controlled Trials;
- przeszukanie piśmiennictwa odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych;
- wyszukiwanie materiałów konferencyjnych towarzystw naukowych,

Powyższa metodologia jest zgodna z Wytycznymi AOTM i adekwatna do przedmiotu analizy. Wykorzystane hasła oraz sposób ich łączenia (łączenie haseł w obszarach znaczeniowych za pomocą łącznika OR, łączenie obszarów znaczeniowych za pomocą łącznika AND oraz zastosowane deskryptory) a także kryteria selekcji stanowią odpowiednio czułą strategię wyszukiwania w opinii Agencji.

W ramach weryfikacji Agencja przeprowadziła własne wyszukiwanie do dnia 1 września 2014 r., patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.3.1. Strategia wyszukiwania, str. 34. Na tej podstawie oceniono, że w zakresie wskazań GBS i MMN wnioskodawca przedstawił pełny zakres dowodów.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 6. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|----------------|---|---|--|
| Populacja | pacjenci z GBS pacjenci z MMN | - | Kryteria włączenia w zakresie wyboru populacji zawierają jedynie część wskazań załączonego do wniosku i zaakceptowanego przez wnioskodawcę programu lekowego |
| Interwencja | immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie | - | Brak uwag |
| Komparatory | plazmafereza (GBS) placebo dodane do leczenia objawowego (MMN) | - | Brak uwag |
| Punkty końcowe | - | - | Brak uwag |
| Typ badań | - | Badania, w których porównywano terapię IVIg z leczeniem sekwencyjnym PE i IVIg (GBS), | Brak uwag |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|---------------|--------------------|--|--------------------|
| | | Badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych. | |
| Inne kryteria | - | - | Brak uwag |

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie klinicznej wykonawcy uwzględniono wszystkie badania dotyczące stosowania immunoglobulin we wskazaniach GBS i MMN odnalezione przez Agencję. Patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.3.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej, str. 35.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.3.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej, str. 46.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

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

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

Wnioskodawca zidentyfikował następujące ograniczenia analizy klinicznej:

1. W odnalezionych badaniach RCT w populacji pacjentów z GBS nie stosowano zaślepienia, co z uwagi na różnice w charakterze interwencji (IVIg oraz PE) jest uzasadnione.
2. Niewielka liczebność prób w badaniach w populacji MMN. Łącznie wzięło w nich udział 90 pacjentów (liczebność badań wahała się w przedziale od 5 do 44 osób), co mogło wpłynąć na brak możliwości wykazania znamiennych statystycznie różnic. Niemniej w większości badań wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi interwencjami.
3. Znaczna niejednorodność włączonych do analizy badań w populacji MMN, przede wszystkim w odniesieniu do populacji (w dwóch badaniach pacjenci przed włączeniem do badania stosowali terapię IVIg) oraz konstrukcji poszczególnych badań, uniemożliwiająca przeprowadzenie kumulacji wyników.
4. Stosowanie różnych skal i definicji punktów końcowych dotyczących skuteczności, co utrudnia wnioskowanie.
5. Niepełne raportowanie danych w części badań (brak SD, CI itp.) oraz brak analizy statystycznej.

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy w ocenie Agencji jest brak dowodów dla części wskazań zgodnych z załączonym do wniosku i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki analizy skuteczności wnioskodawcy są zgodne z wynikami analizy przygotowanej przez Agencję w zakresie wskazań przedstawionych w analizach wnioskodawcy, tj. GBS i MMN. Patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.4. Wyniki analizy skuteczności (efektywności klinicznej), str. 48.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy są zgodne z wynikami analizy przygotowanej przez Agencję w zakresie wskazań przedstawionych w analizach wnioskodawcy, tj. GBS i MMN. Patrz: Aneks do analiz

weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych:2.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa, str. 62.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów immunoglobuliny ludzkiej przeznaczonej do podawania dożylnego opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Wyniki analizy dodatkowej analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy są zgodne z wynikami analizy przygotowanej przez Agencję w zakresie wskazań przedstawionych w analizach wnioskodawcy, tj. GBS i MMN. Patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa, str. 62.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Przewlekła polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)

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

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

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

Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie oceniające skutecznośćIVIg w porównaniu z metyloprednizolonem u pacjentów CIDP przeprowadzone w schemacie grup równoległych. W badaniu obejmującym 46 pacjentów, pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, braku skuteczności terapii lub nietolerancji leku. Po okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, ryzyko przerwania leczenia po 15 dniach, 2 i 6 miesiącach z powodu wystąpienia działań niepożądanych, braku skuteczności lub nietolerancji leku było istotnie statystycznie wyższe w grupie MPRED niż w grupieIVIg. Odnotowano istotną statystycznie różnicę między stosowanymi interwencjami w ocenie wskaźnika czucia wibracji – kostka przyśrodkowa prawa ($p < 0,0001$) na korzyśćIVIg. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla pozostałych punktów końcowych, jednak obserwuje się pozytywny trend na korzyśćIVIg.

Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)

Do przeglądu systematycznego włączono 5 pierwotnych badań z randomizacją, porównujących immunoglobulinę ludzką z placebo. DawkowanieIVIg zawierało się w przedziale 0,4 - 2,5 g/kg m.c./miesiąc.

Analiza objęła łącznie 90 pacjentów. Raportowane w badaniach pierwszorzędowe punkty końcowe były zróżnicowane i obejmowały: zmianę siły mięśni, maksymalną siłę uścisku ręki, stopień niesprawności kończyn górnych, odpowiedź na leczenie. Oceniano również zmianę nasilenia objawów/ogólnej sprawności, konieczność wcześniejszej zmiany leczenia, zmianę w bloku przewodzenia w dotkniętych nerwach, parametry elektrofizjologiczne, miano przeciwciał anti-GM1 oraz profil bezpieczeństwa. Z uwagi na znaczne różnice w zakresie populacji uwzględnionej w badaniach, metodyce badań, różnic w okresach obserwacji i ocenianych punktach końcowych, nie przeprowadzono ilościowej analizy wyników.

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

Miastenia

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

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

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

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

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

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

Zespoły paranowotworowe

Zespół Eatona-Lamberta

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

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

Miopatie zapalne

Do przeglądu systematycznego włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją, porównujące immunoglobulinę ludzką z placebo w terapii opornego na leczenie zapalenia skórno-mięśniowego. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu w układzie naprzemiennym (Dalakas 1993), uczestniczyło 15 pacjentów z diagnozą opornego na terapię zapalenia skórno-mięśniowego (łac. dermatomyositis). Pacjenci przyjmowali IVIg w dawce 2 g/kg m.c./miesiąc przez kolejne 3 miesiące. Średni

wiek chorych wyniósł 36 lat (zakres: 18–55). Pacjenci charakteryzowali się postępującym osłabieniem mięśni, pogarszającą się możliwością wykonywania czynności dnia codziennego oraz wysypką. Średni czas trwania choroby wyniósł ~4 lata. Okres obserwacji wyniósł 3 miesiące.

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

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

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

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

Zespół Guillain-Barré

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

Populację docelową włączonych badań stanowili pacjenci ze zdiagnozowanym GBS o umiarkowanym lub znacznym nasileniu: co najmniej 2 pkt w skali niesprawności GBS (Bril 1996), brak możliwości samodzielnego poruszania się (Hughes 1997) lub niezdolność do samodzielnego przejścia 10 m (van der Meche 1992). Do badania El-Bayoumi 2011 kwalifikowano pacjentów o większym stopniu nasilenia choroby w porównaniu z pozostałymi badaniami. Okres obserwacji wynosił od 6 do 12 miesięcy. Stopień niesprawności (pierwszorzędowy punkt końcowy) we wszystkich badaniach oceniano po 4 tyg. od randomizacji.

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

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

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

W ocenie bezpieczeństwa w uwzględnionych badaniach oceniano następujące punkty końcowe: wystąpienie zgonu; działanie niepożądane ogółem (AE związane z leczeniem); występowanie szczegółowych działań niepożądanych; utratę pacjentów z badania.

Wystąpienie zgonów odnotowano w dwóch badaniach. Łącznie (we wszystkich włączonych badaniach) 7 i 8 zgonów odpowiedni w grupie IVIg oraz grupie PE.

W badaniu van der Marche 1992 wskazano na zmienną różnicę w częstości występowania działań niepożądanych między ocenianymi grupami, aczkolwiek nie oszacowano wartości ryzyka względnego. W badaniu tym dodatkowo wykazano w grupie IVIg istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentów doświadczających licznych działań niepożądanych (multiple adverse events) u poszczególnych pacjentów w porównaniu z grupą PE (7% vs 22%, $p < 0,01$).

Nie odnotowano różnic i.s. w występowaniu działań niepożądanych ogółem w pozostałych badaniach.

Występowanie ciężkich działań niepożądanych przy zastosowaniu IVlg raportowano w badaniu – Diener 2001. Odnotowano wystąpienie: arytmii, tachykardii, dreszczy, wzrostu temperatury, skróconego oddechu. W grupie PE odnotowano wystąpienie zgonu oraz pęknięcie wątroby i śledziony.

Utratę pacjentów z badania raportowano w 3 badaniach. Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie między grupami.

W badaniach oceniających szczegółowe działania niepożądane nie odnotowano znamienych różnic w występowaniu: bolesnego rumienia w miejscu podania, bólu głowy, duszności, hipokalcemii, meningizmu, zawału serca, nadciśnienia, wymiotów i nudności, posocznicy, zapalenia płuc, niedoboru fibrynogenu, zaostrzenia przewlekłej niewydolności nerek oraz złego samopoczucia. Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść IVlg w częstości występowania niedociśnienia oraz istotną statystycznie różnicę na korzyść PE w ocenie aktywności enzymów wątrobowych (wzrost aktywności ALT) po 2 tyg.

Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym

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

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 3.1. Opublikowane analizy ekonomiczne, str. 72.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania normalnej immunoglobuliny ludzkiej do podawania dożylnego (produkty lecznicze Kiovig i Gammagard S/D) w ramach programu lekowego stosowanych w leczeniu zespołu Guillaina-Barrego i wieloogniskowej neuropatii ruchowej.

Technika analityczna

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów z uwagi na brak różnic w zakresie efektywności klinicznej pomiędzy analizowanymi interwencjami. Dla porównywanych interwencji zostały wyznaczone roczne koszty terapii. W przypadku analizy minimalizacji kosztów, oceniana terapia jest interwencją opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli różnica w kosztach interwencji badanej i komparatora jest ujemna.

Porównywane interwencje

Immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (produkty lecznicze Kiovig i Gammagard S/D) finansowana w ramach programu lekowego vs immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (produkty lecznicze Kiovig i Gammagard S/D) stosowana w ramach leczenia szpitalnego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na sposób finansowania preparatów immunoglobulin, w szczególności brak partycypacji pacjentów w kosztach terapii, koszty są takie same niezależnie od uwzględnionej perspektywy. W związku z powyższym wyniki przedstawione w niniejszej analizie odpowiadają obu rozważanym perspektywom.

Horyzont czasowy

Horyzont niniejszej analizy obejmuje czas leczenia pacjentów z GBS od rozpoznania choroby do zakończenia jednego cyklu terapii, czyli około jednego miesiąca. Dla wskazania MMN analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym. Wyniki zaprezentowano oddzielnie dla pierwszego roku leczenia immunoglobulinami i oraz skumulowane wyniki dla pierwszych dwóch lat terapii. Wyróżniono także koszt leczenia pacjenta w drugim roku terapii.

Dyskontowanie

Zastosowano dyskontowanie kosztów równe 5% w przypadku obliczeń dla wskazania MMN.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji pacjentów do leczenia z zastosowaniem Ig/PE,
- koszty monitorowania terapii Ig/PE.

Model

Analizy dostarczono w postaci skoroszytu MS Excel.

Ograniczenia według wnioskodawcy GBS

1. Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono przy uwzględnieniu wyników przeprowadzonej analizy klinicznej. W związku z tym wszelkie ograniczenia analizy klinicznej są też ograniczeniami niniejszej analizy.
2. W obliczeniach analizy nie uwzględniono efektów zdrowotnych generowanych w trakcie terapii z zastosowaniem Ig lub PE. Z uwagi na wyniki analizy klinicznej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, efekty zdrowotne i ewentualne działania niepożądane uznano za pomijalne lub jako elementy nieróżnicujące.
3. W analizie założono, że pacjent przechodzi tylko jeden cykl leczenia, tym samym nie rozważono możliwości stosowania drugiego cyklu leczenia Ig/PE.
4. Dawkowanie immunoglobulin przyjęto zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej oraz schematem dawkowania w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej. Rzeczywiste zużycie leków może się różnić od uwzględnionego w analizie.
5. W analizie zrezygnowano z uwzględniania kosztów utylizacji niewykorzystanej części leku. Z uwagi na duże zróżnicowanie wielkości pojedynczych dawek w dostępnych opakowaniach ocenianych preparatów, pozwalające na optymalny dobór opakowań stosowanego leku, przyjęte postępowanie nie ma najpewniej wpływu na wyniki analizy.
6. Przyjęto, iż podczas pojedynczego zabiegu plazmaferezy następuje substytucja maksymalnie 3000 ml osocza, a więc tyle, ile wynosi limit finansowania w ramach odpowiedniej procedury.
7. W obliczeniach uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie związane z wydatkami płatnika na porównywane interwencje, podanie leków, kwalifikację i monitorowanie terapii. Nie wzięto pod uwagę ewentualnych dodatkowych kosztów lub oszczędności związanych z prowadzeniem terapii. Biorąc pod uwagę założenie o równej efektywności i bezpieczeństwie, nieuwzględnione kategorie kosztowe należą do kosztów wspólnych i nie wpływają na inkrementalne wyniki przeprowadzonej analizy.
8. Obliczenia analizy przeprowadzono niezależnie od limitu finansowania, przy uwzględnieniu całkowitych kosztów ocenianych preparatów stosowanych w leczeniu pacjentów z GBS w ramach programu lekowego.
9. Nie określono typowej ścieżki kwalifikacji pacjenta do leczenia (badania diagnostyczne, sposób finansowania). Z tego powodu koszty związane z kwalifikacją (i w konsekwencji z podaniem leków) oszacowano osobno w trzech wariantach.
10. W analizie przyjęto, że w przypadku kwalifikacji pacjenta do programu lekowego nie jest wykonywane badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Koszt ten uwzględniono w analizie wrażliwości, przy czym sposób jego oszacowania obarczony jest znaczną niepewnością.
11. Koszt punktu NFZ dla świadczeń finansowanych w ramach AOS oszacowano, jako średnią wartość punktu z kontraktów zawartych na 2013 r. przez NFZ ze świadczeniodawcami w ramach świadczeń w zakresie immunologii ważoną wielkością poszczególnych kontraktów.
12. Koszt związany z monitorowaniem terapii wyznaczono w oparciu o odpowiedni katalog świadczeń wykonywanych w ramach AOS.

Ograniczenia według wnioskodawcy MMN

1. Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono przy uwzględnieniu wyników przeprowadzonej analizy klinicznej. W związku z tym wszelkie ograniczenia analizy klinicznej są też ograniczeniami niniejszej analizy.
2. W obliczeniach analizy nie uwzględniono efektów zdrowotnych generowanych w trakcie terapii z zastosowaniem Ig. Nie uwzględniono także kosztów występowania działań niepożądanych. Z uwagi na fakt, iż zmiana sposobu finansowania nie zmienia w żaden sposób skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa ocenianej terapii, efekty zdrowotne oraz działania niepożądane są takie same i w związku z tym pomijalne.
3. Masę ciała pacjentów z MMN wyznaczono na podstawie danych dotyczących masy ciała w populacji ogólnej oraz wieku pacjentów na podstawie charakterystyki pacjentów w badaniach włączonych do analizy klinicznej.
4. Schemat dawkowania w terapii inicjującej przyjęto na podstawie badań RCT. Czas trwania terapii inicjującej oraz czas trwania pojedynczego cyklu określono na podstawie danych z odnalezionych badań obserwacyjnych oraz założeń własnych autorów analizy. Schemat dawkowania w terapii podtrzymującej określono na podstawie danych z odnalezionych badań obserwacyjnych. Charakteryzują się one znaczną rozbieżnością wyników oraz stosunkowo niewielkimi liczebnościami analizowanych grup pacjentów. Rzeczywiste zużycie leków może być różne od przyjętego. Dodatkowo czas trwania cyklu wpływa także na inne kategorie kosztowe.
5. W analizie przyjęto założenie, że część pacjentów przerywa leczenie po pierwszym cyklu leczenia oraz po pierwszym roku leczenia. Wartości parametrów określono na podstawie wyników jednego badania. Dodatkowo obliczenia wymagały przyjęcia wielu założeń, co może mieć wpływ na wartości parametrów przyjętych w obliczeniach.
6. W analizie zrezygnowano z uwzględniania kosztów utylizacji niewykorzystanej części leku. Z uwagi na duże zróżnicowanie wielkości pojedynczych dawek w dostępnych opakowaniach ocenianych preparatów, pozwalające na optymalny dobór opakowań stosowanego leku, przyjęte postępowanie nie ma najpewniej wpływu na wyniki analizy.
7. W obliczeniach uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie związane z wydatkami płatnika na porównywane interwencje, podanie leków, kwalifikację i monitorowanie terapii. Nie wzięto pod uwagę ewentualnych dodatkowych kosztów lub oszczędności związanych z prowadzeniem terapii. Biorąc pod uwagę założenie o równej efektywności i bezpieczeństwie, nieuwzględnione kategorie kosztowe należą do kosztów wspólnych i nie wpływają na inkrementalne wyniki przeprowadzonej analizy.
8. Obliczenia analizy przeprowadzono niezależnie od limitu finansowania, przy uwzględnieniu całkowitych kosztów ocenianych preparatów stosowanych w leczeniu pacjentów z MMN w ramach programu lekowego.
9. Nie określono typowej ścieżki kwalifikacji pacjenta do leczenia (badania diagnostyczne, sposób finansowania). Z tego powodu koszty związane z kwalifikacją (i w konsekwencji z podaniem leków) w leczeniu szpitalnym oszacowano osobno w dwóch wariantach.
10. W analizie przyjęto, że w przypadku kwalifikacji pacjenta do programu lekowego nie są wykonywane dodatkowe badania diagnostyczne (badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, rezonans magnetyczny spłotu barkowego, badanie przeciwciał IgM anty-GM1 w surowicy krwi). Koszt ten uwzględniono w analizie wrażliwości, przy czym sposób oszacowania kosztu badania płynu mózgowo-rdzeniowego obciążony jest znaczną niepewnością.
11. Koszt punktu NFZ dla świadczeń finansowanych w ramach AOS oszacowano, jako średnią wartość punktu z kontraktów zawartych na 2013 r. przez NFZ ze świadczeniodawcami w ramach świadczeń w zakresie immunologii ważoną wielkością poszczególnych kontraktów.
12. Koszt związany z monitorowaniem terapii wyznaczono w oparciu o odpowiedni katalog świadczeń wykonywanych w ramach AOS.

Podstawowym ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy w ocenie Agencji jest brak dowodów dla części wskazań zgodnych z załączonym do wniosku i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 7. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr* | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nie dotyczy) | Komentarz oceniającego |
|--|-------------------------------------|--|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji? | ? | Analiza nie zawiera wszystkich wskazań opisanych programem lekowym |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów? | NIE | |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | NIE | |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | ? | Wyłącznie w odniesieniu do opisanych przez wnioskodawcę wskazań |
| Czy przyjęto właściwą technikę analityczną? | TAK | |
| Czy określono perspektywę analizy? | TAK | |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | |
| Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej? | TAK | Wyłącznie w odniesieniu do opisanych przez wnioskodawcę wskazań |
| Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)? | TAK | Analiza minimalizacji kosztów |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | Nie dotyczy | |
| Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów? | TAK | |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony? | Nie dotyczy | |
| Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia? | Nie dotyczy | |
| Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?* | NIE | Analiza nie zawiera wszystkich wskazań opisanych programem lekowym |

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację wewnętrzną otrzymanego skoroszytu kalkulacyjnego, polegającą na:

- sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

W trakcie przeprowadzonej walidacji nie zidentyfikowano błędów w skoroszytcie kalkulacyjnym.

Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej zostały opisane w stopniu wystarczająco dokładnym, aby zweryfikować ich wiarygodność.

Parametrom modelu, których oszacowane wartości obarczone są pewną dozą niepewności, przypisano zakresy zmienności. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia, przyjmując zakresy wartości parametrów niepewnych. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie podstawowym analizy ekonomicznej (opartej na metaanalizie przeprowadzonej w analizie efektywności klinicznej) wskazują względną stabilność wyników.

Model analizy ekonomicznej nie obejmował wszystkich wskazań opisanych w załączonym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym. W zakresie wskazań zaproponowanych przez wnioskodawcę, tj. GBS i MMN, złożenia modelu oraz wyniki zostały uznane za wiarygodne.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

Szczegółowe wyniki analizy ekonomicznej zostały przedstawione w analizach ekonomicznych wnioskodawcy. Dla ocenianych przez wnioskodawcę wskazań GBS i MMN są one zgodne z wynikami Agencji. W związku z tym, iż analizy wnioskodawcy nie obejmowały wszystkich wskazań opisanych załączonym do wniosku programem lekowym, Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyników analizy ekonomicznej w ramach aneksu – patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 3.3. Wyniki analizy ekonomicznej, str. 76.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Wykonano analizę minimalizacji kosztów. Wyniki analizy z obu perspektyw, tj. z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatników są tożsame, ze względu na charakter wnioskowanego finansowania ocenianych interwencji (brak dopłat pacjenta). Głównym komparatorem dla immunoglobulin finansowanych w ramach programu lekowego są immunoglobuliny finansowane w ramach leczenia szpitalnego. Dodatkowo dla wskazań, w których stosuje się również plazmaferezę, wykonano obliczenia dla porównania z plazmaferezą finansowaną w ramach leczenia szpitalnego.

Zastosowanie IVIg finansowanego w ramach programu lekowego w porównaniu z finansowaniem IVIg w ramach leczenia szpitalnego wiąże się z oszczędnościami dla płatnika publicznego, niezależnie od rodzaju zastosowanego preparatu immunoglobuliny. Oszczędności sięgają od ok 12 tys. zł do ok 25 tys. zł w przypadku wskazań: GBS, CIDP, MG, LEMS, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, choroba Devica, zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym w horyzoncie 1 cyklu leczenia (1 miesiąc). W przypadku MMN oszczędności są jeszcze większe i sięgają od ok. 13 tys. do ok. 180 tys. zł w pierwszym roku finansowania. Oszczędności wynikające ze zmiany finansowania immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego na finansowanie w ramach programu lekowego wynikają głównie z obniżenia kosztów 1g substancji czynnej.

Zastosowanie IVIg finansowanego w ramach programu lekowego w porównaniu z finansowaniem PE w ramach leczenia szpitalnego wiąże się ze wzrostem kosztów leczenia od ok. 2 tys. zł do ok 14 tys. zł w horyzoncie 1 cyklu leczenia (1 miesiąc).

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego terapii immunomodulującej za pomocą immunoglobulin (Ig) podawanych w formie dożylniej (produkty lecznicze: Kiovig i Gammagard S/D, IVIg) u pacjentów z GBS i MMN.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z zespołem Guillaina-Barrego. W analizie założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej otrzymują terapię immunomodulującą z wykorzystaniem plazmaferezy lub dożylnych wlewów immunoglobulin.

Populację docelową analizy stanowią również pacjenci z wieloogniskową neuropatią ruchową.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Z uwagi na zakładany sposób finansowania immunoglobulin w ocenianej populacji pacjentów wydatki z obu wyróżnionych perspektyw są jednakowe (leki i świadczenia wykonywane w ramach programu lekowego oraz w lecznictwie szpitalnym są bezpłatne dla pacjentów). W związku z tym w analizie nie dokonywano rozróżnienia, której perspektywy dotyczą prezentowane wyniki.

Horyzont czasowy

Analizę BIA przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że od 1 stycznia 2015 roku produkty lecznicze Kiovig oraz Gammagard S/D wraz z pozostałymi preparatami immunoglobulin do podania dożylnego (IVIg) dopuszczonymi aktualnie do obrotu na terytorium Polski, będą finansowane w leczeniu pacjentów z populacji docelowej w ramach programu lekowego.

Kluczowe założenia

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową, jako pacjentów z zespołem Guillaina-Barrego, u których stosuje się leczenie immunomodulujące (plazmaferezę lub dożylnie podanie immunoglobulin) oraz jako pacjentów z wieloogniskową neuropatią ruchową, u których stosuje się leczenie immunomodulujące polegające na dożylnym podaniu immunoglobulin.
2. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej w latach 2015–2016. Określono także wielkość parametrów opisujących charakterystykę początkową populacji (masa ciała).
3. Określono rozpowszechnienie stosowania IVIg w terapii immunomodulującej pacjentów z GBS.
4. Na podstawie dostępnych danych określono schemat dawkowania Ig i PE w trakcie cyklu terapii.
5. Określono schematy dawkowania, koszty jednostkowe związane z Ig/PE oraz koszty ponoszone na podanie Ig/PE, kwalifikację do leczenia i monitorowanie leczenia pacjentów z GBS.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji pacjentów z GBS leczonych za pomocą Ig/PE w latach 2015–2016 w przypadku utrzymania aktualnej formy finansowania Ig, czyli w ramach lecznictwa szpitalnego.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji pacjentów z GBS leczonych za pomocą Ig/PE w latach 2015–2016 w scenariuszu prognozowanym w przypadku zmiany formy finansowania Ig, czyli finansowania w ramach proponowanego programu lekowego.
8. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem prognozowanym a scenariuszem aktualnym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku dodatnich wydatków inkrementalnych, przez płatnika ponoszone są dodatkowe nakłady finansowe.
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do F). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji pacjentów do leczenia z zastosowaniem Ig/PE,
- koszty monitorowania terapii Ig/PE,

Ograniczenia według wnioskodawcy GBS

- Liczbę pacjentów z GBS w Polsce oszacowano w analizie BIA na podstawie danych NFZ dotyczących statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP). Podstawą do identyfikacji GBS jest kod rozpoznania ICD-10, który może być przypisany do jednej z grup JGP (A30, A31, P05). W analizie założono, że pacjenci leczeni w ramach różnych grup JGP stanowią grupy rozłączne. W rzeczywistości możliwe jest, że leczenie jednego pacjenta rozliczone jest w ramach dwóch grup. Dodatkowo dane dotyczące liczby osób z GBS zdiagnozowanych w ramach grupy P05 są niepełne.
- W analizie założono, że wszyscy pacjenci z GBS leczeni są za pomocą dożylnych podań immunoglobulin. Jak wskazują różne źródła informacji dotyczące leczenia GBS w praktyce klinicznej stosowana może być także plazmafereza.

- Przyjęto jednakowe udziały poszczególnych preparatów Ig w przypadku finansowania w ramach programu lekowego. W rzeczywistości udziały te nie muszą być równe.
- W wariancie podstawowym analizy uwzględniono, że wszyscy pacjenci w scenariuszu prognozowanym będą leczeni za pomocą preparatów Ig firmy Baxter (Kiovig lub Gammagard S/D). W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia z uwzględnieniem pozostałych preparatów Ig. Ceny tych preparatów przyjęto na podstawie wykazu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych.
- Dawkowanie immunoglobulin przyjęto zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej oraz schematem dawkowania w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej. Rzeczywiste zużycie leków może się różnić od uwzględnionego w analizie.
- W analizie założono, że pacjent przechodzi tylko jeden cykl leczenia, tym samym nie rozważono możliwości podania drugiej dawki. W praktyce klinicznej może się zdarzyć, że u części pacjentów przeprowadzony zostanie kolejny cykl leczenia.
- Masa ciała u pacjentów z GBS oszacowana została w analizie BIA na podstawie danych o średniej masie ciała w populacji ogólnej w Polsce. Uzyskana wielkość obciążona jest niepewnością wynikającą z przybliżonego charakteru danych wykorzystanych do uśrednienia. Ponadto w analizie przyjęto, że średnia masa ciała pacjentów z GBS nie odbiega od masy ciała w populacji ogólnej w Polsce. Przyjęte założenie może nie być spełnione.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. W oszacowaniach uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednio związane z terapią za pomocą Ig. W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, a także innych kosztów medycznych niezwiązanych ze stosowaniem Ig oraz kosztów niemedycznych. Dane dotyczące kosztów w analizie BIA przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej, w związku z tym wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie są też ograniczeniami niniejszej analizy.
- W analizie nie uwzględniono ewentualnych rabatów oraz innych form obniżenia kosztów terapii z zastosowaniem immunoglobulin oferowanych przez firmy farmaceutyczne w ramach negocjacji cenowych z Ministerstwem Zdrowia.

Ograniczenia według wnioskodawcy MMN

- Liczbę pacjentów z MMN w Polsce oszacowano w oparciu o dane z zagranicznych badań epidemiologicznych raportujących chorobowość MMN, która może nie odzwierciedlać rzeczywistej chorobowości MMN w Polsce.
- W celu oszacowania liczebności populacji docelowej przyjęto, że liczebność populacji Polski w roku 2015 będzie równa liczebności z 2012 roku. Faktyczna wielkość populacji w latach roku 2015 może odbiegać od liczebności z 2012 roku.
- W analizie założono, że 5% pacjentów z populacji docelowej na początku 2015 roku będzie stanowiło liczbę nowo zdiagnozowanych przypadków w kolejnych latach analizy. Nie wiadomo, jaka jest faktyczna liczba rocznych rozpoznań MMN. Przyjęte założenie może prowadzić do przeszacowania lub niedoszacowania liczebności populacji docelowej w latach 2015–2016.
- W analizie założono, że pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przerywają terapię z zastosowaniem Ig. W rzeczywistości mogą oni być nadal leczeni z wykorzystaniem immunoglobulin.
- Odsetek pacjentów przerywających leczenie po roku terapii wyznaczono w oparciu o wyniki badania obserwacyjnego. W badaniu nie podano średniego okresu obserwacji badanej grupy ani momentu, w którym zbierano dane. Nie wiadomo, zatem, czy przyjęty czas odpowiada faktycznej sytuacji. Ponadto w analizie założono, że pacjenci, którzy nie przegrali leczenia po roku, będą kontynuować terapię immunoglobulinami w analizowanym horyzoncie czasowym. W praktyce możliwe jest przerwanie terapii w dowolnym momencie.
- Wielkość dawki Ig w terapii podtrzymującej u pacjentów w populacji docelowej analizy ustalana jest indywidualnie w zależności od odpowiedzi chorego na leczenie. W obliczeniach analizy BIA uwzględniono dane dotyczące średniej wielkości dawki podtrzymującej zastosowanej w odnalezionych badaniach obserwacyjnych. Rzeczywista wielkość dawki podtrzymującej stosowana w populacji docelowej analizy może być odmienna od uwzględnionej w analizie.

- Masę ciała pacjentów z MMN wyznaczono na podstawie danych dotyczących masy ciała w populacji ogólnej oraz wieku pacjentów na podstawie charakterystyki pacjentów w badaniach włączonych do analizy klinicznej. Uzyskana wielkość obciążona jest niepewnością wynikającą z przybliżonego charakteru danych. Ponadto w analizie przyjęto, że średnia masa ciała pacjentów z MMN nie odbiega od masy ciała w populacji ogólnej w Polsce. Przyjęte założenie może nie być spełnione.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. W oszacowaniach uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednio związane z terapią za pomocą Ig. W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, a także innych kosztów medycznych niezwiązanych ze stosowaniem Ig oraz kosztów niemedycznych. Dane dotyczące kosztów w analizie BIA przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej, w związku z tym wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie są też ograniczeniami niniejszej analizy.

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy w ocenie Agencji jest brak dowodów dla części wskazań zgodnych z załączonym do wniosku i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 8. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nie dotyczy) | Komentarz oceniającego |
|---|-------------------------------------|--|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | NIE | Wyłącznie w odniesieniu do opisanych przez wnioskodawcę wskazań |
| Czy horyzont czasowy analizy wynosi, co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku? | TAK | |
| Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym? | TAK | |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | TAK | |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | TAK | |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | TAK | |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji? | TAK | |
| Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów? | TAK | |
| Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia? | Nie dotyczy | Wykazano oszczędności |
| Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy? | NIE | Analiza nie zawiera wszystkich wskazań opisanych programem lekowym |
| Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań? | TAK | |

Model analizy wpływu na budżet nie obejmował wszystkich wskazań opisanych załączonym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym. W zakresie wskazań zaproponowanych przez wnioskodawcę, tj. GBS i MMN założenia modelu oraz wyniki zostały uznane za wiarygodne.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Szczegółowe wyniki analizy wpływu na budżet zostały przedstawione w analizach wpływu na budżet wnioskodawcy. Dla ocenianych przez wnioskodawcę wskazań GBS i MMN są one zgodne z wynikami Agencji. W związku z tym, iż analizy wnioskodawcy nie obejmowały wszystkich wskazań opisanych załączonym do wniosku programem lekowym, Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyników w ramach aneksu – patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 4.2. Wyniki analizy wpływu na budżet, str. 84.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 4.2. Wyniki analizy wpływu na budżet, str. 84.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego terapii immunomodulującej za pomocą immunoglobulin (Ig) podawanych w formie dożylniej. Populację docelową analizy stanowią pacjenci ze wskazaniami zgodnymi z załączonym do wniosków programem lekowym (wybrane choroby neurologiczne). Wariant maksymalny i minimalny niniejszej analizy został przygotowany w oparciu o różną wielkość populacji potencjalnie leczonej immunoglobulinami. Z uwagi na charakter finansowania immunoglobulin (brak dopłaty pacjenta) perspektywa płatnika publicznego jest równa perspektywie wspólnej płatników. Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej oszczędności płatnika publicznego wynikające ze zmiany sposobu finansowania immunoglobulin w podaniu dożylnym będą sięgały ok 19 mln zł (8–32 mln zł) rocznie.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie zaproponowano RSS.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 5 Uwagi do zapisów programu lekowego, str. 85.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 6 Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii, str. 86.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 7 Warunki objęcia refundacją w innych krajach, str. 90.

11. Opinie ekspertów

Patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 8 Opinie ekspertów, str. 92.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2014 r., znak: MZ-PLA-460-21481-2/DJ/14 (data wpływu do AOTM 26 sierpnia 2014 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktów leczniczych: Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g, 1 fiol., a 10 ml, kod EAN: 5909990425143; Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol., a 25 ml, kod EAN: 5909990425150; Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g, 1 fiol., a 50 ml, kod EAN: 5909990425167; Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g, 1 fiol., a 200 ml, kod EAN: 5909990425181; Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g, 1 fiol., a 300 ml, kod EAN: 5909990782208; Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik, kod EAN: 5909990756216; w ramach programu lekowego: „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G31.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”.

Problem zdrowotny

Omawiane problemy zdrowotne stanowią zespół schorzeń neurologicznych o podłożu immunologicznym. Należą do nich: Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP), Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN), Miastenia (MG), Zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa; Miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe; Zespół Guillain-Barré; Choroba Devica (NMO); Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym.

Alternatywne technologie medyczne

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

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo

Przewlekła polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)

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

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

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

Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie oceniające skuteczność IVIg w porównaniu z metyloprednizolonem u pacjentów CIDP przeprowadzone w schemacie grup równoległych. W badaniu obejmującym 46 pacjentów, pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, braku skuteczności terapii lub nietolerancji leku. Po okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, ryzyko przerwania leczenia po 15 dniach, 2 i 6 miesiącach z powodu wystąpienia działań niepożądanych, braku skuteczności lub nietolerancji leku było istotnie statystycznie wyższe w grupie MPRED niż w grupie IVIg. Odnotowano istotną statystycznie różnicę między stosowanymi interwencjami w ocenie wskaźnika czucia wibracji – kostka przysródkowa

prawa ($p < 0,0001$) na korzyść IVIg. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla pozostałych punktów końcowych, jednak obserwuje się pozytywny trend na korzyść IVIg.

Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)

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

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

Miastenia

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

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

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

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

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

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

Zespoły paranowotworowe

Zespół Eatona-Lamberta

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

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

Miopatie zapalne

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

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

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

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

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

Zespół Guillain-Barré

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

Populację docelową włączonych badań stanowili pacjenci ze zdiagnozowanym GBS o umiarkowanym lub znacznym nasileniu: co najmniej 2 pkt w skali niesprawności GBS (Bril 1996), brak możliwości samodzielnego poruszania się (Hughes 1997) lub niezdolność do samodzielnego przejścia 10 m (van der Meche 1992). Do badania El-Bayoumi 2011 kwalifikowano pacjentów o większym stopniu nasilenia choroby w porównaniu z pozostałymi badaniami. Okres obserwacji wynosił od 6 do 12 miesięcy. Stopień niesprawności (pierwszorzędowy punkt końcowy) we wszystkich badaniach oceniano po 4 tyg. od randomizacji.

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

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

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

W ocenie bezpieczeństwa w uwzględnionych badaniach oceniano następujące punkty końcowe: wystąpienie zgonu; działanie niepożądane ogółem (AE związane z leczeniem); występowanie szczegółowych działań niepożądanych; utratę pacjentów z badania.

Wystąpienie zgonów odnotowano w dwóch badaniach. Łącznie (we wszystkich włączonych badaniach) 7 i 8 zgonów odpowiedni w grupie IVIg oraz grupie PE.

W badaniu van der Marche 1992 wskazano na zmienną różnicę w częstości występowania działań niepożądanych między ocenianymi grupami, aczkolwiek nie oszacowano wartości ryzyka względnego. W badaniu tym dodatkowo wykazano w grupie IVIg istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentów doświadczających licznych działań niepożądanych (multiple adverse events) u poszczególnych pacjentów w porównaniu z grupą PE (7% vs 22%, $p < 0,01$).

Nie odnotowano różnic i.s. w występowaniu działań niepożądanych ogółem w pozostałych badaniach.

Występowanie ciężkich działań niepożądanych przy zastosowaniu IVIg raportowano w badaniu – Diener 2001. Odnotowano wystąpienie: arytmii, tachykardii, dreszczy, wzrostu temperatury, skróconego oddechu. W grupie PE odnotowano wystąpienie zgonu oraz pęknięcie wątroby i śledziony.

Utratę pacjentów z badania raportowano w 3 badaniach. Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie między grupami.

W badaniach oceniających szczegółowe działania niepożądane nie odnotowano znamienych różnic w występowaniu: bolesnego rumienia w miejscu podania, bólu głowy, duszności, hipokalcemii, meningizmu, zawału serca, nadciśnienia, wymiotów i nudności, posocznicy, zapalenia płuc, niedoboru fibrynogenu, zaostrzenia przewlekłej niewydolności nerek oraz złego samopoczucia. Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść IVIg w częstości występowania niedociśnienia oraz istotną statystycznie różnicę na korzyść PE w ocenie aktywności enzymów wątrobowych (wzrost aktywności ALT) po 2 tyg.

Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wykonano analizę minimalizacji kosztów. Wyniki analizy z obu perspektyw, tj. z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatników są tożsame, ze względu na charakter wnioskowanego finansowania ocenianych interwencji (brak dopłat pacjenta). Głównym komparatorem dla immunoglobulin finansowanych w ramach programu lekowego są immunoglobuliny finansowane w ramach leczenia szpitalnego. Dodatkowo dla wskazań, w których stosuje się również plazmaferezę, wykonano obliczenia dla porównania z plazmaferezą finansowaną w ramach leczenia szpitalnego.

Zastosowanie IVIg finansowanego w ramach programu lekowego w porównaniu z finansowaniem IVIg w ramach leczenia szpitalnego wiąże się z oszczędnościami dla płatnika publicznego, niezależnie od rodzaju zastosowanego preparatu immunoglobuliny. Oszczędności sięgają od ok 12 tys. zł do ok 25 tys. zł w przypadku wskazań: GBS, CIDP, MG, LEMS, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, choroba Devica, zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym w horyzoncie 1 cyklu leczenia (1 miesiąc). W przypadku MMN oszczędności są jeszcze większe i sięgają od ok. 13 tys. do ok. 180 tys. zł w pierwszym roku finansowania. Oszczędności wynikające ze zmiany finansowania immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego na finansowanie w ramach programu lekowego wynikają głównie z obniżenia kosztów 1g substancji czynnej.

Zastosowanie IVIg finansowanego w ramach programu lekowego w porównaniu z finansowaniem PE w ramach leczenia szpitalnego wiąże się ze wzrostem kosztów leczenia od ok. 2 tys. zł do ok 14 tys. zł w horyzoncie 1 cyklu leczenia (1 miesiąc).

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

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

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego terapii immunomodulującej za pomocą immunoglobulin (Ig) podawanych w formie dożylniej. Populację docelową analizy stanowią pacjenci ze wskazaniami zgodnymi z załączonym do wniosków programem lekowym (wybrane choroby neurologiczne). Wariant maksymalny i minimalny niniejszej analizy został przygotowany w oparciu o różną wielkość populacji potencjalnie leczonej immunoglobulinami. Z uwagi na charakter finansowania immunoglobulin (brak dopłaty pacjenta) perspektywa płatnika publicznego jest równa perspektywie wspólnej płatników. Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej oszczędności płatnika publicznego wynikające ze zmiany sposobu finansowania immunoglobulin w podaniu dożylnym będą sięgały ok 19 mln zł (8–32 mln zł) rocznie.

Uwagi do zapisów programu lekowego

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

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

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Rekomendacje kliniczne odnoszą się pozytywnie do stosowania IVIg we wskazaniach opisanych załączonym i opisanym w Aneksie programem lekowym. Niektóre z wytycznych ograniczają stosowanie IVIg do konkretnej linii leczenia.

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

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

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

Kanadyjscy eksperci 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).

13. Załączniki

- Zal. 1. Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, znak AOTM-RK-4351-6(20)/APe/2014, wrzesień 2014.
- Zal. 2. Analiza kliniczna Immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (Kiovig i Gammagard S/D) w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo oraz wieloogniskowej neuropatii ruchowej, Wersja 1.0, Kraków – maj 2014
- Zal. 3. Analiza ekonomiczna Immunoglobuliny w leczeniu zespołu Guillaina-Barrego, Wersja 0.99, Kraków – kwiecień 2014
- Zal. 4. Analiza ekonomiczna immunoglobuliny w leczeniu wieloogniskowej neuropatii ruchowej, Wersja 0.99, Kraków – kwiecień 2014
- Zal. 5. Analiza wpływu na budżet i analiza racjonalizacyjna immunoglobuliny w leczeniu zespołu Guillaina-Barrego, Wersja 0.99, Kraków – kwiecień 2014
- Zal. 6. Analiza wpływu na budżet i analiza racjonalizacyjna immunoglobuliny w leczeniu wieloogniskowej neuropatii ruchowej, Wersja 0.99, Kraków – kwiecień 2014
- Zal. 7. Program lekowy