



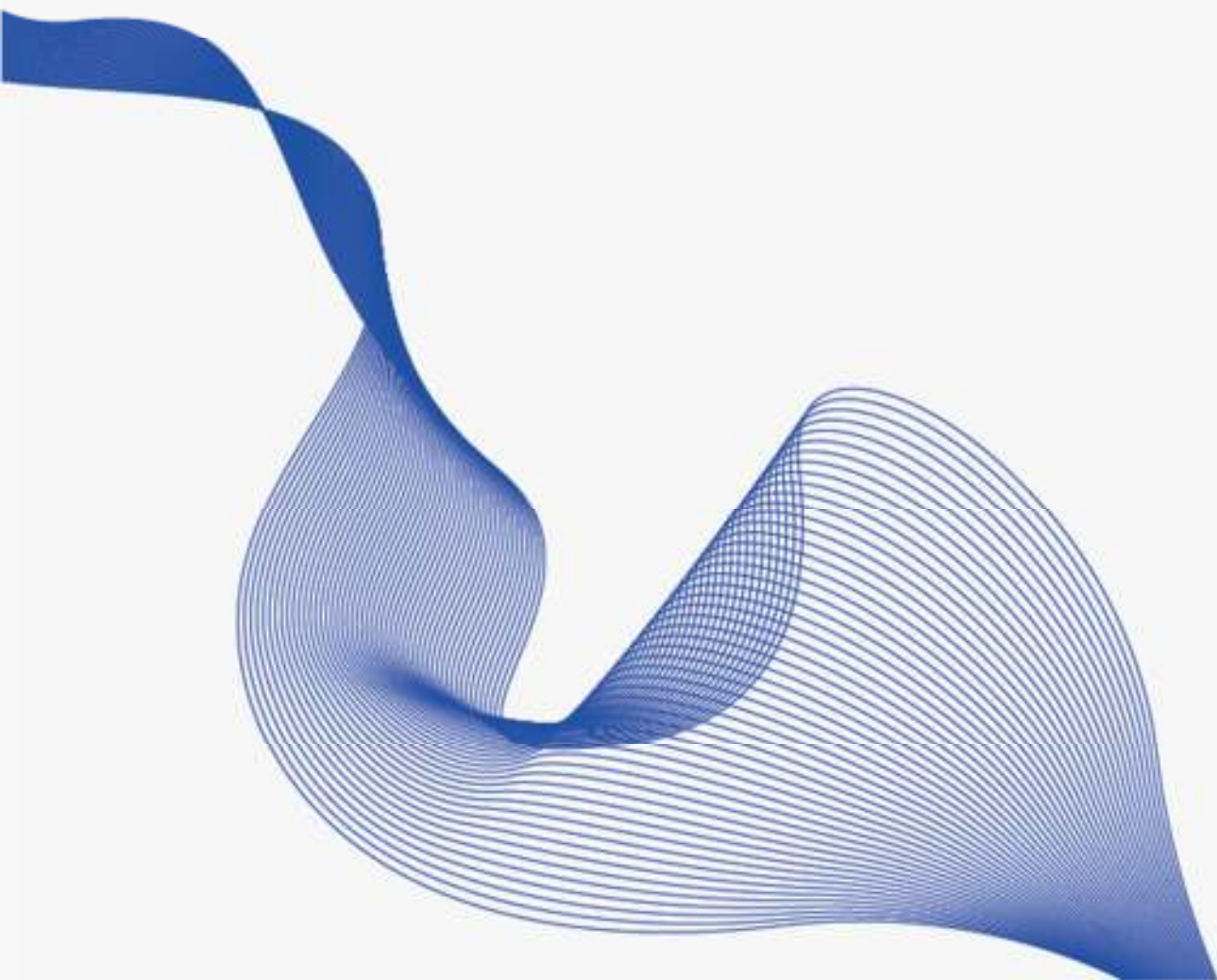
PRACOWNIA HTA

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Immunoglobulina ludzka normalna do podania
dożylnego (Octagam® / Octagam 10%®) w leczeniu
pacjentów z zespołem Guillain-Barre

Wersja 1.00
Kraków, lipiec 2014 r.

Autorzy:



Pracownia HTA Magdalena Mrożek-Gąsiorowska, Marcin Gąsiorowski, Oskar Pankiewicz S.C.

ul. Rusznikarska 12/42

31-261 Kraków

tel.: +48 12 444 10 92

fax: +48 12 444 10 93

e-mail: biuro@pracowniaHTA.pl

www.pracowniaHTA.pl

Autorzy analizy i ich wkład w opracowanie analizy:

[REDAKTED] problem zdrowotny, opis interwencji, wytyczne i zalecenia postępowania w ocenianym wskazaniu, rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji i agencji HTA, formułowanie treści dokumentu, edycja dokumentu

[REDAKTED] opis interwencji, wytyczne i zalecenia postępowania w ocenianym wskazaniu, rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji i agencji HTA, formułowanie treści dokumentu (analiza kliniczna)

[REDAKTED] formułowanie treści dokumentu (analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na system ochrony zdrowia)

*Projekt sfinansowany i zrealizowany na zlecenie firmy Octapharma Poland Sp. z o.o.
Brak innego konfliktu interesów zgłoszony przez wszystkich autorów analizy*

Projekt został sfinansowany i zrealizowany na zlecenie:

Octapharma Poland Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39 A

02-672 Warszawa

Kopiowanie, powielanie lub jakiegokolwiek inne wykorzystywanie tekstu w całości lub we fragmentach bez zgody właściciela praw majątkowych – zabronione.

Spis treści

1. Wstęp	8
1.1. Cel analizy.....	8
1.2. Zakres analizy	8
2. Zakres i metodyka raportu HTA.....	9
2.1. Analiza kliniczna	9
2.2. Analiza ekonomiczna.....	10
2.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	11
3. Podsumowanie wyników raportu HTA.....	12
3.1. Analiza kliniczna	12
3.2. Analiza ekonomiczna.....	17
3.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	18
4. Problem zdrowotny	19
4.1. Populacja docelowa	19
4.2. Definicja oraz rozpoznanie według klasyfikacji ICD-10	19
4.3. Epidemiologia.....	20
4.4. Etiologia i patogenezę	21
4.5. Obraz kliniczny i naturalny przebieg choroby oraz rokowanie	21
4.6. Rozpoznanie	22
4.7. Leczenie.....	23
4.8. Kryteria odpowiedzi na leczenie	23
4.9. Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna i postępowanie w Polsce.....	24
4.10. Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna i postępowanie na świecie	28
5. Charakterystyka ocenianej interwencji	31
6. Charakterystyka technologii opcjonalnej.....	47
7. Dostępność i finansowanie terapii immunoglobulinami oraz stan finansowania leczenia GBS w Polsce.....	48
8. Wytyczne, standardy i rekomendacje kliniczne	59
9. Rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji i agencji HTA odnośnie stosowania immunoglobulin i.v. w leczeniu GBS	63
10. Wybór komparatorów dla ocenianej technologii wraz z uzasadnieniem	68
11. Bibliografia.....	70

12. Spis tabel73

Wykaz skrótów i akronimów

AAN	<i>American Academy of Neurology</i>
AANEM	<i>American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine</i>
ABN	<i>The Association of British Neurologists</i>
AE	<i>Działanie/działania niepożądane (Adverse Event(s))</i>
AOTM	<i>Agencja Oceny Technologii Medycznych (Agency for Health Technology Assessment in Poland)</i>
APD	<i>Analiza problem decyzyjnego (Decision problem analysis)</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd	<i>Brak danych (No data available)</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego (Summary of Product Characteristics)</i>
CI	<i>Przedział ufności (Confidence Interval)</i>
CNS	<i>Child Neurology Society</i>
CNSF	<i>The Canadian Neurological Sciences Federation</i>
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
EAN	<i>The European Academy of Neurology</i>
EFNS	<i>European Federation of Neurological Societies</i>
EMA	<i>Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)</i>
EMG	<i>Elektromiografia (Electromyography)</i>
FDA	<i>Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)</i>
GBS	<i>Zespół Guillain-Barre (Guillain-Barre Syndrome)</i>
GRADE	<i>Skala oceny siły dowodów naukowych (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)</i>
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HTA	<i>Ocena technologii medycznych (Health Technology Assessment)</i>
i.v.	<i>dożylnie (intravenous)</i>
ICD-10	<i>Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)</i>
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IS	<i>Istotny statystycznie (Statistically significant)</i>

IVIG	Immunoglobuliny do podania dożylnego (<i>intravenous immunoglobulin</i>)
m.c.	Masa ciała (<i>body weight</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
MF	Zespół Millera-Fishera (<i>Miller-Fisher Syndrome</i>)
MZ	Minister Zdrowia (<i>Ministry of Health</i>)
N	Liczba pacjentów ogółem
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
ND	Nie dotyczy (<i>Not applicable</i>)
NETSCC, HTA	<i>NIHR Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre, HTA</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (<i>National Health Fund</i>)
NGC	<i>National Guideline Clearinghouse</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	<i>Number Needed to Harm</i>
NNT	<i>Number Needed to Treat</i>
NS	Nieistotny statystycznie (<i>Not statistically significant</i>)
p	Wartość p (<i>p-value</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PE	Plazmafereza lecznicza (<i>Plasma Exchange</i>)
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PNO	Pierwotne niedobory odporności (<i>Primary immunodeficiency</i>)
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PTND	Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych
RB	Korzyść względna (<i>Relative Benefit</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
s.c.	podskórnice (<i>subcutaneous</i>)
SAE	Ciężkie działanie/działania niepożądane (<i>Serious Adverse Event(s)</i>)

SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SIGN	<i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMD	Standaryzowana średnia różnic (<i>Standardized Mean Difference</i>)
UE	Unia Europejska (<i>The European Union</i>)
URPL	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WFN	<i>World Federation of Neurology</i>
WMD	Średnia ważona różnic (<i>Weighted Mean Difference</i>)

1. Wstęp

1.1. Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego jest jasne sprecyzowanie badanej interwencji (Octagam® / Octagam 10%® – immunoglobulina ludzka normalna do podania dożylnego (IVIg)) stosowanej w określonej sytuacji klinicznej (leczenie pacjentów z zespołem Guillain-Barre, zarówno dorosłych, jak również dzieci), a także określenie aktualnego sposobu postępowania w tym wskazaniu.

1.2. Zakres analizy

Analiza problemu decyzyjnego (APD) obejmuje:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. opis interwencji i możliwych komparatorów / technologii opcjonalnych – opcji stosowanych w ocenianym wskazaniu,
3. przedstawienie aktualnych wytycznych, zaleceń i rekomendacji klinicznych w leczeniu pacjentów z zespołem Guillain-Barre wraz z przeglądem rekomendacji i decyzji finansowych wybranych instytucji i agencji HTA odnośnie stosowania IVIG w tym wskazaniu,
4. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać ocenianą interwencję w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem tego wyboru (uwzględniając zalecenia odnośnie wyboru komparatorów zawarte w wytycznych AOTM [1] oraz Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy z dnia 2 kwietnia 2012 roku [2], zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [3]),
5. opis zakresu oraz metodyki analiz wchodzących w skład raportu HTA dla ocenianej interwencji (immunoglobulina ludzka normalna do podania dożylnego – Octagam® / Octagam 10%®),
6. podsumowanie wyników przeprowadzonego raportu HTA.

2. Zakres i metodyka raportu HTA

Wszystkie analizy wchodzące w skład raportu HTA spełniają minimalne wymagania określone dla tych analiz w Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) [3] oraz Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0 poz. 388) [2].

2.1. Analiza kliniczna

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa została dokonana na podstawie wszystkich, spełniających kryteria włączenia, badań klinicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu źródeł informacji medycznej, przeprowadzonego zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz zasadami przeprowadzania przeglądów systematycznych dla interwencji zawartymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [11].

Ocenę efektywności klinicznej oparto na wynikach 5 badań RCT bezpośrednio porównujących immunoglobuliny do podania dożylnego (IVIG) z plazmaferezą leczniczą (PE). Analiza profilu bezpieczeństwa została rozszerzona zgodnie z wymaganiami Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku i przedstawiono wszystkie komunikaty bezpieczeństwa dotyczące immunoglobulin ludzkich, w tym komunikaty dla produktów leczniczych Octagam oraz Octagam 10%. Przedstawiono także wyniki odnalezionych w sposób systematyczny opracowań wtórnych dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego i interwencji. Przeszukano wiele źródeł informacji medycznej, w tym najważniejsze elektroniczne bazy informacji medycznej tj. Medline, Embase i The Cochrane Library oraz rejestry badań klinicznych w celu identyfikacji wszystkich doniesień naukowych spełniających określone *a priori* kryteria włączenia. Selekcja badań klinicznych na każdym etapie dokonywana była przez co najmniej dwóch analityków pracujących niezależnie.

Przeszukanie baz informacji medycznej przeprowadzono 12 maja 2014 r. (Medline) i 16 maja 2014 r. (Embase i The Cochrane Library) oraz 5-6 czerwca 2014 r. (pozostałe źródła informacji medycznej). Ponowne przeszukanie wybranych źródeł informacji medycznej z zastosowaniem tych samych strategii wyszukiwania przeprowadzono w dniach 10-11 lipca 2014 roku w celu aktualizacji wyników wyszukiwania.

2.2. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna została wykonana *de novo*. Na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach Analizy Klinicznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIG a PE w leczeniu pacjentów z GBS, a profil bezpieczeństwa obu interwencji jest zbliżony. Założono również, iż skuteczność IVIG w ramach leczenia szpitalnego oraz IVIG w ramach proponowanego programu lekowego jest również taka sama (obie interwencje podawane pod bezpośrednim nadzorem personelu medycznego), dlatego analiza ekonomiczna składa się z:

- zestawienia kosztów i konsekwencji,
- analizy minimalizacji kosztów.

Model ekonomiczny został opracowany z uwzględnieniem polskiej praktyki klinicznej oraz warunków finansowania ze środków publicznych świadczeń zdrowotnych z zakresu leczenia szpitalnego oraz refundacji produktów leczniczych (w tym założeń proponowanego programu lekowego - „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”). Uwzględniono polskie dane dotyczące: zużycia zasobów opieki zdrowotnej przypadających na przeciętnego pacjenta, wyceny jednostek zużytych zasobów opieki zdrowotnej (kalkulacji kosztów jednostkowych) oraz polskie dane epidemiologiczne. W analizie oszacowano bezpośrednie koszty medyczne. W ramach analizy zidentyfikowano następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych: koszt hospitalizacji (w tym koszt diagnostyki i kwalifikacji do leczenia oraz koszt podania i monitorowania terapii), koszt immunoglobulin oraz koszt plazmaferezy leczniczej.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego, a także z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy w warunkach polskich. Długość przyjętego horyzontu czasowego analizy odpowiada długości okresu leczenia zespołu Guillain-Barre (hospitalizacja związana z leczeniem przetoczeniami immunoglobulin lub z przeprowadzeniem zabiegów plazmaferezy leczniczej).

Przeprowadzono analizę wrażliwości, uwzględniając zmianę wartości następujących parametrów: masa ciała pacjentów z GBS oraz liczba zabiegów plazmaferezy leczniczej w ramach terapii.

W ramach analizy przeprowadzono również przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego oraz interwencji.

2.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym obejmującym okres od początku stycznia 2015 roku do końca grudnia 2016 roku. Populację stanowili pacjenci z zespołem Guillain-Barre, kwalifikujący się do leczenia w programie. Liczebność populacji oszacowana została w oparciu o wskaźniki zapadalności w poszczególnych podgrupach wiekowych, uwzględniając prognozowaną wielkość populacji Polski w latach 2015-2016. Dane NFZ posłużyły natomiast do określenia aktualnych kosztów leczenia GBS w Polsce. Cenę ocenianych produktów leczniczych oparto na aktualnym Obwieszczeniu MZ z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 roku.

W analizie przyjęto dwa możliwe scenariusze: aktualny (istniejący) oraz nowy (analizowany). Scenariusz aktualny zakłada brak finansowania ze środków publicznych w ramach programu lekowego immunoglobulin ludzkich w leczeniu GBS, w scenariuszu nowym przyjęto natomiast, że immunoglobuliny do podawania dożylnego (IVIg) w tym wskazaniu będą finansowane z budżetu płatnika publicznego w ramach programu lekowego. Dla każdego ze scenariuszy analizowano wyniki, uwzględniając różną wielkość populacji leczonej immunoglobulinami, a także zmianę założeń dotyczących średniej masy ciała chorych z GBS oraz udziałów w rynku analizowanych preparatów (łącznie 6 możliwych scenariuszy).

Zgodnie z wymogami Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTM przedstawiono wyniki analizy w 3 wariantach: najbardziej prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym. Ze względu na to, iż, tak jak wykazano w Analizie ekonomicznej, IVIg finansowane w ramach programu lekowego są opcją opłacalną kosztowo względem IVIg finansowanych w ramach leczenia szpitalnego bez względu na przyjęte wartości parametrów wejściowych, wydatki płatnika publicznego w żadnym ze scenariuszy nowych nie będą wyższe od wydatków płatnika publicznego w scenariuszach aktualnych, zatem wariant minimalny zakłada najniższą różnicę w wydatkach płatnika publicznego pomiędzy scenariuszem aktualnym a nowym (najmniejsze szacowane oszczędności), natomiast wariant maksymalny zakłada najwyższą różnicę w wydatkach płatnika publicznego pomiędzy scenariuszem aktualnym a nowym (najwyższe szacowane oszczędności).

W ramach analizy zidentyfikowano następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych: koszt hospitalizacji (obejmujący koszt diagnostyki i kwalifikacji do leczenia oraz koszt podania i monitorowania terapii), a także koszt immunoglobulin. Koszty wyznaczono w oparciu o dane przedstawione w Analizie ekonomicznej.

3. Podsumowanie wyników raportu HTA

3.1. Analiza kliniczna

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej odnaleziono łącznie 4 716 doniesień naukowych (w tym powtarzające się pozycje). Wstępną weryfikację odnalezionych prac przeprowadzono na podstawie tytułów oraz streszczeń, kwalifikując do dalszej analizy 123 doniesienia naukowe. Następnie przeszukano odniesienia bibliograficzne wstępnie włączonych prac, nie odnajdując żadnych dodatkowych pozycji spełniających kryteria włączenia do analizy. Ponownie przeszukano wybrane bazy informacji medycznej 10-11 lipca 2014 r. w celu aktualizacji analizy, odnajdując 2 dodatkowe doniesienia naukowe spełniające kryteria włączenia (2 rekomendacje finansowe). Łącznie, spośród 125 prac, 5 randomizowanych badań klinicznych opisanych w 9 doniesieniach naukowych (Diener 2001, El-Bayoumi 2011, PSGBS Study Group 1997, van der Meche 1992 oraz Nomura 2001), 15 systematycznych opracowań wtórnych (w tym 10 prac oceniających immunoglobuliny do podania dożylnego), 1 rekord badania klinicznego odnaleziony w rejestrze ClinicalTrials.gov, 14 komunikatów bezpieczeństwa dotyczących immunoglobulin ludzkich oraz 19 dokumentów zawierających wytyczne i zalecenia kliniczne, a także 18 rekomendacji lub decyzji finansowych spełniało kryteria włączenia do analizy, natomiast 49 doniesień naukowych zostało wykluczonych z analizy.

Odnalezione badania randomizowane to prace w większości wieloośrodkowe (Diener 2001, PSGBS Study group 1997, van der Meche 1992, Nomura 2001) i zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii zawartą w Wytycznych AOTM, wszystkie to poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (IIA). W żadnym z 5 badań nie zastosowano podwójnego zaślepienia próby, dlatego ocena wiarygodności metodycznej w skali Jadad nie przekracza 3 punktów na 5 możliwych. We wszystkich pracach, z wyjątkiem badania El-Bayoumi 2011, przedstawiono informacje dotyczące odsetka pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem. W ocenie wiarygodności z wykorzystaniem skali Jadad jakość prac oceniono dlatego na 2-3 punkty na 5 możliwych. Ze względu na brak zaślepienia próby jakość dowodów naukowych, oceniana z zastosowaniem skali GRADE, była najczęściej umiarkowana (średnia). Wszystkie badania kliniczne zaprojektowano w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości terapii immunoglobulinami do podania dożylnego nad plazmaferezą leczniczą (badania typu *superiority*). Dodatkowo 2 prace (PSGBS Study Group 1997 oraz van der Meche 1992) zostały zaprojektowane także w metodyce umożliwiającej wykazanie równoważności IVIG oraz PE (badania typu *equivalence*).

We wszystkich uwzględnionych w analizie randomizowanych badaniach klinicznych podawano IVIG zgodnie ze schematem opisanym w ChPL immunoglobulin do podania dożylnego, tj. w dawce 0,4 g/kg m.c./dzień przez 5 dni (łącznie 2 g/kg m.c.). Do analizy włączono wszystkie badania kliniczne niezależnie od schematu i techniki przeprowadzania plazmaferezy leczniczej. Łącznie w 5 włączonych do analizy badaniach klinicznych uczestniczyło 543 pacjentów, z czego 276 pacjentów poddano terapii IVIG. W 3 badaniach klinicznych uczestniczyli głównie dorośli pacjenci (PSGBS Study Group 1997, van der Meche 1992, Nomura 2001), w jednym badaniu wyłącznie dzieci (El-Bayoumi 2011), natomiast w pracy Diener 2001 nie podano informacji dotyczącej wieku pacjentów uczestniczących w badaniu. Kryterium włączenia do większości badań był wynik ≥ 3 w skali niesprawności (brak zdolności do samodzielnego chodzenia), w pracy El-Bayoumi 2011 uczestniczyły natomiast dzieci z ciężką postacią choroby, wymagające wentylacji mechanicznej (stopień 5 w skali niesprawności). Innym kryterium włączenia w przypadku wszystkich badań był okres utrzymywania się objawów choroby przed włączeniem do badania, który nie mógł być dłuższy niż 14 dni.

Okres obserwacji w badaniach klinicznych wynosił od 3 do 12 miesięcy (w badaniu El-Bayoumi 2001 pacjentów obserwowano wyłącznie w czasie hospitalizacji). Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana wyniku w skali mierzącej poziom niesprawności po 4 tygodniach od randomizacji.

Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Odnaleziono 10 systematycznych opracowań wtórnych dotyczących IVIG u pacjentów z GBS, w tym aktualny przegląd systematyczny Hughes 2012, opracowany przez The Cochrane Collaboration. Celem tego przeglądu była ocena efektywności IVIG w leczeniu GBS względem różnych opcji terapeutycznych, w tym PE, zatem jego zakres był szerszy niż zakres niniejszej analizy, w której skupiono się wyłącznie na porównaniu IVIG względem PE. W pracy Hughes 2012 uwzględniano dodatkowo wszystkie randomizowane badania kliniczne, niezależnie od dawkowania i schematu podania IVIG, dlatego dla porównania IVIG z PE włączono dodatkowo dwa badania kliniczne, które nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie ze względu na niespełnianie kryterium włączenia dotyczącego interwencji (do niniejszej analizy włączano prace, gdzie IVIG stosowano zgodnie ze schematem określonych w ChPL). Celem pozostałych przeglądów systematycznych była najczęściej ocena:

- IVIG w leczeniu różnych chorób, w tym GBS,
- różnych opcji terapeutycznych, w tym IVIG w leczeniu GBS,
- różnych opcji terapeutycznych, w tym IVIG, w leczeniu różnych chorób, w tym GBS.

Mimo różnic w zakresie poszczególnych opracowań wnioski wszystkich prac, w ocenianym tu zakresie, są bardzo zbliżone do siebie i takie jak wnioski niniejszej analizy.

Ocenia się, że terapia IVIG rozpoczęta w okresie 2 tygodni od wystąpienia objawów choroby jest leczeniem równie skutecznym jak plazmafereza lecznicza. W analizie wykonanej przez The Cochrane

Collaboration, która prezentuje najbardziej aktualne i pełne dane, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie poprawy w skali mierzącej poziom niesprawności, ani w innych ocenianych punktach końcowych dotyczących skuteczności. W pracy tej wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko przerwania terapii w grupie IVIG, czego przyczyną może być większa dogodność tej procedury dla pacjentów niż w przypadku PE.

IVIG są ogólnie dobrze tolerowane. Działania niepożądane występują rzadko i zwykle są to zdarzenia o łagodnym nasileniu i przejściowym charakterze. Wśród działań niepożądanych o cięższym przebiegu, które mogą wystąpić u pacjentów leczonych IVIG, autorzy odnalezionych przeglądów systematycznych wymieniają: wstrząs anafilaktyczny, ostrą, ale często odwracalną martwicę kanalików nerkowych, incydenty zakrzepowo-zatorowe takie jak udar mózgu, zawał serca lub zator tętnicy płucnej, a także aseptyczne zapalenie opon mózgowych i reakcje skórne. W przeglądzie Hughes 2012 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIG i PE w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem, aczkolwiek więcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w grupie PE względem IVIG. IVIG w porównaniu do PE istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko mnogich powikłań.

Wnioski z odnalezionych badań randomizowanych

W wyniku kumulacji ilościowej danych z badań klinicznych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIG a PE w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego oceniającego skuteczność leczenia - poprawy w skali niesprawności po 4 tygodniach od randomizacji. W analizie w podgrupach pacjentów przeprowadzonej w jednym z badań klinicznych (PSGBS 1997) wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść PE względem IVIG w odniesieniu do tego punktu końcowego w podgrupie chorych, u których wystąpiła biegunka oraz w podgrupie pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji.

Istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami nie wykazano w odniesieniu do takich punktów końcowych oceniających skuteczność leczenia jak m.in. liczba pacjentów z poprawą w skali niesprawności, liczba pacjentów bez zdolności do samodzielnego chodzenia, utrata z badania z powodu braku skuteczności leczenia, a także czas do uzyskania poprawy o 1 stopień w skali niesprawności, czas do uzyskania poprawy o 2 stopnie w skali niesprawności, czas do uzyskania zdolności do samodzielnego chodzenia, czas do uzyskania wyniku 1 w skali niesprawności oraz długość hospitalizacji i czas powrotu do pracy.

Odnosnie do liczby pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji, która były oceniana w jednym z badań klinicznych (van der Meche 1992), wykazano, iż IVIG względem PE istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko konieczności zastosowania mechanicznej wentylacji, jednak uzyskany wynik był na granicy istotności statystycznej. Istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami nie wykazano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nawrotu choroby.

Terapia immunoglobulinami ludzkimi do podania dożylnego u pacjentów z GBS charakteryzuje się zadowalającym profilem bezpieczeństwa. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIG a PE w częstości zgonów, utraty z okresu obserwacji z powodu działań niepożądanych oraz częstości działań niepożądanych związanych z leczeniem. Terapia IVIG w porównaniu do PE istotnie statystycznie zmniejsza natomiast ryzyko mnogich powikłań oraz ryzyko zakończenia leczenia przedterminowo. W grupie IVIG raportowano pojedyncze działania niepożądane takie jak niedociśnienie, nadciśnienie, objawy oponowe, zaostrzenie przewlekłej niewydolności nerek, podejrzenie zawału serca, duszności, nudności lub wymioty, wzrost temperatury ciała, ból głowy oraz bolesny rumień w miejscu infuzji. W obu grupach w okresie po infuzji u części pacjentów otrzymywano nieprawidłowe wyniki dotyczące enzymów wątrobowych, które u większości pacjentów poprawiły się w późniejszym okresie. (Tabela 1)

Tabela 1. Zestawienie najważniejszych wyników badań RCT dla porównania IVIG vs PE

Punkt końcowy	RR/RB/MD/WMD [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść IVIG			
Mnogie powikłania	RR=0,31 [0,12; 0,76]	-0,15 [-0,27; -0,04]	NNT=6,60 [3,71; 24,66]
Zakończenie terapii przedterminowo	RR=0,14 [0,05; 0,36]	-0,12 [-0,17; -0,07]	NNT=8,02 [5,73; 13,35]
Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść PE			
Poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności (podgrupa: pacjenci z biegunką)	MD=0,69 [0,15; 1,23]	ND	ND
Poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności (podgrupa: pacjenci wymagający mechanicznej wentylacji)	MD=1,38 [0,69; 2,07]	ND	ND
Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami			
Poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności	WMD=-0,03 [-0,42; 0,36]	ND	ND
Liczba pacjentów z poprawą w skali niesprawności	RB=1,09 [0,93; 1,28]	0,05 [-0,04; 0,13]	NS
Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia	RR=1,13 [0,28; 4,52]	0,02 [-0,19; 0,23]	NS
Nawrót choroby	RR=0,84 [0,40; 1,74]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS
Zgony ogółem	RR=0,78 [0,31; 1,95]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS
AE związane z leczeniem	RR=0,84 [0,54; 1,30]	-0,03 [-0,09; 0,04]	NS
Utrata pacjentów z badania z powodu AE	RR=0,57 [0,08; 4,07]	-0,03 [-0,21; 0,15]	NS

Poszerzona ocena bezpieczeństwa

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Octagam® / Octagam 10%® przedstawiono podsumowanie profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego. Wskazano, iż ogólnie, sporadycznie mogą wystąpić różne mniejszego typu reakcje alergiczne lub nadwrażliwości oraz ból głowy, zawroty głowy, dreszcze, ból pleców, ból w klatce piersiowej, gorączka, reakcje skórne, wymioty, ból stawów, niskie ciśnienie krwi i nudności. Reakcja na dożylnie immunoglobuliny zależna jest od dawki i szybkości infuzji. Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących szybkości podawania, a pacjent musi być

poddany ścisłej kontroli i obserwacji przez cały czas trwania infuzji. W rzadkich przypadkach normalne ludzkie immunoglobuliny mogą spowodować nagły spadek ciśnienia krwi i wstrząs anafilaktyczny, nawet w przypadku, gdy pacjent nie wykazywał nadwrażliwości na lek po poprzednim podaniu. W związku z podawaniem normalnej ludzkiej immunoglobuliny zaobserwowano odwracalne przypadki aseptycznego zapalenia opon mózgowych i rzadkie przypadki przemijających reakcji skórnych. U pacjentów, zwłaszcza mających grupę krwi A, B i AB, zaobserwowano odwracalne reakcje hemolityczne. W rzadkich przypadkach po zastosowaniu wysokiej dawki IVIG może występować niedokrwistość hemolityczna wymagająca transfuzji. Zaobserwowano wzrost poziomu kreatyniny w surowicy i/lub ostrą niewydolność nerek. Bardzo rzadko obserwowano także reakcje o charakterze zakrzepowo-zatorowym, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar, zator tętnicy płucnej oraz zatorowość żył głębokich. W przypadkach, gdy podawane są produkty lecznicze wytwarzane z ludzkiej krwi lub osocza, nie można całkowicie wykluczyć przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanymi lub nowopowstałymi wirusów oraz innych patogenów.

Na stronach URPL, EMA i FDA odnaleziono szereg komunikatów dotyczących bezpieczeństwa immunoglobulin ludzkich. Jeden z komunikatów bezpieczeństwa odnaleziony na stronie URPL dotyczył ostrzeżenia przed zwiększonym ryzykiem wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych, związanym z leczeniem produktem leczniczym Vivaglobin (immunoglobulina ludzka do podania podskórnego), natomiast drugi komunikat dotyczył błędu w ulotce dla pacjenta produktu leczniczego Pentaglobin. Najnowszy komunikat FDA dotyczył różnych immunoglobulin ludzkich (w tym produktów leczniczych do podania dożylnego, podskórnego oraz domięśniowego) i ryzyka wystąpienia zakrzepicy przy ich stosowaniu. FDA nakazała wszystkim producentom immunoglobulin ludzkich dodanie do ulotek poszczególnych produktów leczniczych odpowiednich informacji o ryzyku zakrzepicy. Pozostałe komunikaty FDA dotyczyły występowania zwiększonego ryzyka: epizodów zakrzepowo-zatorowych (Octagam, 5% Liquid), poważnych zaburzeń czynności nerek / niewydolności nerek związanej z hemolizą oraz wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (Privigen, 10% Liquid), hemolizy wewnątrznaczyniowej (WinRho SDF) oraz reakcji alergicznych (Gammagard, Liquid), a także ostrzeżenia dotyczącego zaobserwowania widocznych zanieczyszczeń w niektórych partiach produktu (Bivigam, 10% Liquid). W wyniku przeszukania strony internetowej EMA odnaleziono natomiast dokumenty, które w większości zawierały informacje związane ze zmianami w ChPL poszczególnych produktów leczniczych dotyczącymi działań niepożądanych oraz środków ostrożności przy stosowaniu immunoglobulin ludzkich.

Wnioski końcowe

Immunoglobuliny w podaniu dożylnym charakteryzują się porównywalną skutecznością do plazmaferezy leczniczej w leczeniu pacjentów z zespołem Guillain-Barre. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi interwencjami w odniesieniu do poprawy w skali mierzącej

poziom niesprawności ani w odniesieniu do innych ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności. Profil bezpieczeństwa obu terapii jest również porównywalny, a immunoglobuliny są ogólnie dobrze tolerowane. Wykazano natomiast, iż immunoglobuliny do podania dożylnego istotnie statystycznie zmniejszają ryzyko przerwania terapii, czego przyczyną może być większa dogodność tej procedury dla pacjentów niż w przypadku plazmaferezy leczniczej.

3.2. Analiza ekonomiczna

Porównanie całkowitych kosztów ocenianych interwencji (IVIG w ramach programu lekowego względem IVIG lub PE w ramach leczenia szpitalnego) pozwala stwierdzić, że bez względu na przyjętą perspektywę analizy terapia immunoglobulinami w ramach programu lekowego u chorych na GBS jest interwencją opłacalną kosztowo (jest tańsza) względem IVIG w ramach leczenia szpitalnego. W perspektywie płatnika publicznego całkowity koszt inkrementalny dla porównania IVIG PL względem IVIG LSzp wynosi -19 156,50 zł / pacjenta. Leczenie immunoglobulinami jest natomiast droższe niż plazmafereza lecznicza (koszt inkrementalny na jednego pacjenta dla porównania IVIG PL względem PE wynosi od 251,00 do 8 756,00 zł w zależności od założeń przyjętych w analizie wrażliwości).

Należy jednak podkreślić, iż wprowadzenie programu lekowego dla immunoglobulin w leczeniu pacjentów z GBS zastąpi terapię immunoglobulinami finansowaną w ramach leczenia szpitalnego. W wariantcie bazowym analizy progowa cena zbytu netto (cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (IVIG PL) a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (IVIG LSzp) jest równa 0) dla produktu leczniczego Octagam® oraz Octagam 10%® jest wyższa o 20,7% od proponowanej ceny zbytu netto.

Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Wnioski końcowe

W analizie wykazano, że całkowity koszt terapii immunoglobulinami finansowanej w ramach programu lekowego jest znacznie niższy niż całkowity koszt tej terapii finansowanej w ramach leczenia szpitalnego. Zmiana sposobu finansowania immunoglobulin ze środków publicznych przyczyni się do uzyskania oszczędności z perspektywy płatnika publicznego.

3.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Prognozowana wielkość populacji leczonej immunoglobulinami w ramach programu lekowego

Prognozowana wielkość populacji chorych, którzy w danym roku będą leczeni immunoglobulinami ludzkimi w terapii GBS w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji ocenianych produktów leczniczych w tym wskazaniu w ramach programu lekowego wynosić będzie w wariancie najbardziej prawdopodobnym 508 pacjentów w 2015 r. i w 2016 roku. Dla wariantu minimalnego populacja ta będzie wynosić odpowiednio 285 pacjentów w obydwu analizowanych latach, natomiast dla wariantu maksymalnego odpowiednio 952 oraz 951 pacjentów.

Wyniki analizy wpływu na budżet

Realizacja scenariusza „nowego” w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje zmniejszenie wydatków (biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń) z perspektywy płatnika publicznego w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o 9,7 mln zł (5,5 mln zł; 18,2 mln zł) zarówno w 2015 roku, jak również w 2016 roku.

Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja dotycząca rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych immunoglobulin ludzkich w ramach programu lekowego w leczeniu chorych z zespołem Guillain-Barre prowadzi do znacznych oszczędności nakładów finansowych na leczenie tych pacjentów w stosunku do nierozpoczęcia finansowania tych leków w ocenianym wskazaniu w ramach programu lekowego. Należy podkreślić fakt, że immunoglobuliny ludzkie w analizowanym wskazaniu mogą być stosowane przez wąską grupę chorych (najprawdopodobniej około 500 chorych rocznie).

4. Problem zdrowotny

4.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla produktu leczniczego Octagam® / Octagam 10%® w niniejszej analizie stanowią pacjenci z zespołem Guillain-Barre, zarówno dorośli, jak również dzieci.

4.2. Definicja oraz rozpoznanie według klasyfikacji ICD-10

Zespół Guillain-Barre (*Guillain-Barre Syndrome*; GBS), czyli ostra zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (*acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*), jest nabytą chorobą nerwów obwodowych o nieustalonej jednoznacznie przyczynie, powstającą z udziałem mechanizmów autoimmunologicznych. [4]

Warianty choroby:

- zespół Millera Fishera – oftalmoplegia, ataksja kończyn i chodu, brak odruchów ścięgnistych, niekiedy osłabienie mięśni kończyn i tułowia oraz parestezje,
- postać czysto ruchowa,
- postać gardłowo-ramieniowa – dominują objawy z kończyn górnych,
- postać pierwotnie aksonalna – uszkodzenie aksonów jest silniej wyrażone niż demielinizacja. [4]

Zespół Guillaina-Barrego, zgodnie z klasyfikacją ICD-10, ma przypisany kod G61.0. W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację polineuropatii zapalnych – kod G61, według klasyfikacji ICD-10. [12, 13]

Tabela 2. Klasyfikacja ICD-10 – kod rozpoznania: G61 (polineuropatia zapalna) [12, 13]

Kod ICD-10	Opis
G61	Polineuropatia zapalna (<i>Inflammatory polyneuropathy</i>)
G61.0	Zespół Guillaina-Barrego (<i>Guillain-Barré syndrome</i>) - <i>Acute (post-)infective polyneuritis</i> - <i>Miller Fisher Syndrome</i>
G61.1	Neuropatia surowicza (<i>Serum neuropathy</i>)
G61.8	Inne polineuropatie zakaźne (<i>Other inflammatory polyneuropathies</i>)
G61.9	Polineuropatia zakaźna, nie określona (<i>Inflammatory polyneuropathy, unspecified</i>)

4.3. Epidemiologia

Na podstawie Gajewski 2012 (Interna Szczeklika) ocenia się, iż zachorowalność roczna na GBS w Polsce wynosi 1,5-2,0/100 000. [4] Odnaleziono dwa przeglądy systematyczne, w których oceniano wskaźniki epidemiologiczne dotyczące GBS na świecie – McGrogan 2009 [5] oraz Sejvar 2011 [7]. Większość, odnalezionych w ramach tych przeglądów systematycznych, doniesień naukowych dotyczyła występowania GBS w Europie oraz Ameryce Północnej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi krajami w odniesieniu do częstości zachorowalności na GBS ani istotnej statystycznie zmiany częstości zachorowań na GBS w czasie, dlatego ocenia się, iż prezentowane poniżej wskaźniki epidemiologiczne można odnieść do populacji polskiej.

Na podstawie przeglądu systematycznego McGrogan 2009 ocenia się, iż częstość zachorowania na GBS wynosi od 1,1/100 000/rok do 1,8/100 000/rok (do przeglądu włączono łącznie 63 doniesienia naukowe opublikowane pomiędzy 1980 a 2008 rokiem; żadne z badań uwzględnionych w tym przeglądzie nie dotyczyło populacji polskiej, jednak oceniono, że częstość zachorowania pomiędzy badaniami była bardzo podobna, a w pracy nie wykazano, by częstość zachorowania różniła się istotnie statystycznie w zależności od kraju – większość prac dotyczyła Europy i Ameryki Północnej (współczynnik zachorowalności wynosił od 0,84 do 1,91/100 000/rok) i nie można było ocenić żadnego trendu zachorowalności ze względu na położenie geograficzne). Wykazano, iż częstość zachorowania na GBS rośnie wraz z wiekiem i jest znacznie wyższa u osób powyżej 50 roku życia - częstość zachorowania rośnie z 1,7/100 000/rok do 3,3/100 000/rok. U dzieci (<16 roku życia) częstość zachorowania na GBS jest niższa i wynosi około 0,6/100 000/rok (od 0,34/100 000/rok do 1,34/100 000/rok). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości zachorowania na GBS w zależności od pory roku. Na podstawie badań uwzględnionych w przeglądzie McGrogan 2009, w których raportowano częstość infekcji przed wystąpieniem GBS, oceniono, iż infekcja (głównie infekcja górnych dróg oddechowych, a także infekcja układu pokarmowego) wystąpiła u 40-70% pacjentów przed pojawieniem się objawów GBS. Większość pacjentów ze zdiagnozowanym GBS, ze względu na specyfikę choroby, wymaga hospitalizacji. [5]

GBS występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (stosunek częstości zachorowania u mężczyzn do częstości zachorowania u kobiet wynosi 3:2). [6, 7] Na podstawie przeglądu systematycznego Sejvar 2011 (w pracy uwzględniono wyłącznie badania przeprowadzone w Europie oraz Ameryce Północnej; włączono 16 doniesień naukowych, z których żadne nie dotyczyło populacji polskiej) również szacuje się, iż częstość zachorowania na GBS rośnie wraz z wiekiem oraz jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet. Współczynnik surowy dla zachorowań na GBS wynosi od 0,81/100 000/rok do 1,89/100 000/rok (mediana 1,11/100 000/rok). U dzieci (0-9 lat) współczynnik ten jest kilkakrotnie niższy (0,62/100 000/rok) niż u starszych dorosłych w wieku 80-89 lat (2,66/100 000/rok). [7]

Chorobowość uwzględnia wszystkie istniejące przypadki choroby w określonej populacji i w określonym punkcie bądź przedziale czasowym, natomiast zapadalność obejmuje nowe zachorowania, które wystąpiły w określonym przedziale czasu. Chorobowość (współczynnik rozpowszechnienia stanu klinicznego) można wyznaczyć ze wzoru, gdzie chorobowość równa się w przybliżeniu iloczynowi zapadalności oraz długości trwania choroby. [8]

$$\text{Chorobowość} \approx \text{zapadalność} \times \text{średni czas trwania choroby}$$

W przypadku schorzeń ostrych, trwających krócej niż 1 rok, chorobowość w określonym punkcie czasowym będzie niższa niż zapadalność (im krótszy czas trwania choroby, tym współczynnik chorobowości dla określonego punktu w czasie będzie niższy względem współczynnika zapadalności).

Ze względu na specyfikę ocenianego stanu klinicznego, współczynniki rozpowszechnienia tego stanu klinicznego (chorobowość) nie są stosowane i prezentowane w literaturze naukowej. Można przyjąć, iż chorobowość w określonym przedziale czasowym jest równa zapadalności w tym samym przedziale czasowym. Zespół Guillain-Barre jest chorobą ostrą. Objawy narastają szybko w ciągu kilku dni lub tygodni, następnie utrzymują się na stałym poziomie przez okres do kilku tygodni, aż do okresu zdrowienia. Leczenie należy zastosować w pierwszych tygodniach od wystąpienia objawów choroby.

4.4. Etiologia i patogeneza

Czynnikiem wyzwalającym proces autoimmunologiczny skierowany głównie przeciw osłonce mielinowej nerwów obwodowych może być zakażenie wirusowe (EBV, CMV, VZV, wirus grypy) lub bakteryjne (*Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*). Występują nacieki z limfocytów T oraz odcinkowa demielinizacja. W surowicy wykrywa się często przeciwciała przeciwko gangliozydowi GM1 w osłonce mielinowej nerwów obwodowych. Występowanie tych przeciwciał wiąże się z poprzedzającym zakażeniem *C. jejuni*. U podłoża choroby leży w tym przypadku podobieństwo antygenowe gangliozydu GM1 i lipopolisacharydów osłonki *C. jejuni*. Opisano także przypadki GBS po szczepieniach (nie udowodniono związku przyczynowo-skutkowego), po zabiegach chirurgicznych, w przebiegu chłoniaka Hodgkina (ziarnicy złośliwej), chłoniaków nieziarnicznych, innych chorób nowotworowych, toczenia rumieniowatego układowego. [4]

4.5. Obraz kliniczny i naturalny przebieg choroby oraz rokowanie

Blisko około 70% chorych podaje przebiecie 1-6 tygodni przed wystąpieniem objawów neurologicznych choroby zakaźnej, najczęściej zakażenia układu oddechowego (infekcja górnych dróg oddechowych), rzadziej przewodu pokarmowego. Pierwszymi objawami są parestezje stóp, bóle korzeniowe, niedowłady wiotkie o charakterze wstępującym (od stóp, poprzez mięśnie tułowia, do

kończyn górnych i twarzy). Odruchy głębokie są osłabione lub zniesione od początku choroby. Często pojawiają się silne bóle korzeniowe w kończynach dolnych i parestezje oraz czuciowe objawy ubytkowe, zaburzenia czucia głębokiego i wibracji. Przeważają jednak objawy ruchowe. U około 50% chorych występuje obustronny, obwodowy niedowład mięśni twarzy, rzadziej niedowłady nerwów gałkoruchowych. W przypadkach o ciężkim przebiegu występują zaburzenia gryzienia i połykania oraz mowy, w najcięższych – zaburzenia oddechowe, wymagające sztucznej wentylacji. Stosunkowo często występują objawy uszkodzenia układu wegetatywnego przejawiające się zaburzeniami czynności układu krążenia. [4]

Objawy narastają szybko w ciągu kilku dni lub tygodni, następnie utrzymują się na stałym poziomie, aż do okresu zdrowienia, trwającego niekiedy wiele miesięcy. U 10% chorych przebieg jest dwufazowy, cechujący się początkowo częściową poprawą, a następnie pogorszeniem. Nawrót choroby obserwuje się u około 2% chorych. [4]

Powikłaniami choroby są:

- niewydolność oddechowa wymagająca sztucznej wentylacji (u 25% chorych),
- porażenie mięśni opuszkowych grożące zachłyśnięciem – wskazana intubacja,
- zaburzenia rytmu serca (u około 60% chorych),
- zakrzepica żylna u chorych unieruchomionych. [4]

Niekiedy choroba przechodzi w fazę przewlekłą. U około 20% chorych pozostają trwałe ubytki neurologiczne, a 5-15% pacjentów umiera z powodu zachyłstowego zapalenia płuc, zatorowości płucnej lub zaburzeń wegetatywnych układu krążenia. [4]

4.6. Rozpoznanie

Badaniami pomocniczymi przy stawianiu diagnozy GBS są badania laboratoryjne oraz EMG. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego obserwuje się zwiększenie stężenia białka do 2,0 g/l przy prawidłowej liczbie komórek w 1 μ l (tzn. rozszczepienie białkowo-komórkowe; występuje dopiero po kilku lub kilkunastu dniach od pierwszych objawów neurologicznych). W badaniu EMG występuje natomiast znaczne zwolnienie szybkości przewodzenia w nerwach obwodowych (głównie we włóknach ruchowych, ale często również czuciowych), wydłużenie latencji końcowej i wieloogniskowy blok przewodzenia. [4]

Kryteria rozpoznania GBS są następujące:

- postępujący niedowład >1 kończyny,
- osłabienie lub zniesienie odruchów głębokich,

- narastanie objawów od kilku dni do 4 (postać ostra) lub 6 tygodnia (postać podostra),
- nieprawidłowości w EMG (typowo stwierdza się zmiany świadczące o demielinizacji, uszkodzenie aksonów – w wariantcie aksonalnym),
- rozszczepienie białkowo-komórkowe w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Objawy kliniczne wyprzedzają wystąpienie zmian w EMG niekiedy o kilka, a nawet kilkanaście dni. [4]

4.7. Leczenie

Wymiana osocza (plazmafereza) jest wskazana u chorych, którzy:

- nie są w stanie chodzić samodzielnie, a od wystąpienia objawów upłynęło mniej niż 4 tygodnie,
- chodzą samodzielnie, a od wystąpienia objawów upłynęło mniej niż 2 tygodnie.

Wykonuje się najczęściej 5-krotną wymianę jednej objętości osocza (50 ml/kg m.c.) w ciągu 1-2 tygodni.

Dożylnie preparaty immunoglobulin (IVIg; 0,4 g/kg/dzień przez 5 kolejnych dni) są zalecane u chorych, którzy nie są w stanie chodzić samodzielnie i zgłaszają się w ciągu 2 (maksymalnie 4) tygodni od zachorowania. Skuteczność plazmaferezy i IVIG jest podobna. Nie zaleca się leczenia skojarzonego (tzn. wymiany osocza, a następnie podania immunoglobulin) ani stosowania glikokortykosteroidów. [4]

4.8. Kryteria odpowiedzi na leczenie

Do oceny skuteczności leczenia immunoglobulinami pacjentów z GBS w badaniach klinicznych wykorzystywano 7-stopniową skalę niesprawności (skala Hughes'a), gdzie 0 oznacza osobę zdrową, bez oznak i objawów GBS; 1 – niewielkie oznaki lub objawy GBS oraz zdolność biegania; 2 – zdolność przejścia 5 m po otwartej przestrzeni bez pomocy; 3 - zdolność przejścia 5 m po otwartej przestrzeni z pomocą jednej osoby oraz balkonika, kuli/laski lub kul; 4 - osobę unieruchomioną w łóżku lub na wózku inwalidzkim, bez zdolności poruszania się opisanych w punkcie 3; 5 – osobę wymagającą mechanicznej wentylacji (przez co najmniej część dnia lub nocy); natomiast 6 – zgon. [9]

Do oceny skuteczności leczenia immunoglobulinami pacjentów z GBS w badaniach klinicznych wykorzystywano również bardzo podobną, do opisanej powyżej skali, 7-stopniową skalę oceniającą funkcje motoryczne, gdzie 0 oznacza osobę zdrową; 1 – niewielkie oznaki lub objawy GBS, jednak pełna zdolność pracy manualnej; 2 – zdolność przejścia ≥ 10 metrów bez pomocy; 3 – zdolność

przejścia ≥ 10 metrów z pomocą innej osoby lub sprzętu pomocniczego; 4 - osobę unieruchomioną w łóżku lub na wózku inwalidzkim, bez zdolności poruszania się opisanych w punkcie 3; 5 - osobę wymagającą mechanicznej wentylacji (przez co najmniej część dnia); natomiast 6 – zgon. [10]

4.9. Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna i postępowanie w Polsce

Poniższe zalecenia dotyczące leczenia GBS w Polsce oparto na rekomendacjach i wytycznych klinicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu literatury (rozdział 8). Podsumowanie zaleceń i wytycznych postępowania w leczeniu GBS przedstawiono w rozdziale 8.

Odnaleziono dwa polskie opracowania poglądowe dotyczące terapii zespołu Guillaina-Barrégo, w których autorzy opisują sposoby leczenia GBS, powołując się na opublikowane badania kliniczne i przeglądy systematyczne oraz opisane poniżej zagraniczne wytyczne [27, 28]. Odnaleziono także zalecenia polskie dotyczące częstości podawania, dawki oraz czasu leczenia z zastosowaniem IVIG w chorobach neurologicznych, w tym GBS, oparte również na wytycznych zagranicznych i dostępnych badaniach klinicznych [29, 30] oraz stanowisko grupy ekspertów polskich dotyczące stosowania dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego, w tym GBS [31].

W pracy Siemiński 2012 autor wskazuje, że u znacznego odsetka pacjentów z GBS może dojść do niewydolności oddechowej i poważnych zaburzeń autonomicznych. Z tego względu chorzy powinni być hospitalizowani do momentu ustabilizowania się stanu klinicznego. Hospitalizacja pozwala także na prowadzenie działań zapobiegających powikłaniom. U pacjentów z GBS należy monitorować rytm serca i ciśnienie tętnicze, saturację krwi, pojemność życiową płuc i ewentualne zaburzenia połykania. U części pacjentów, ze względu na osłabienie mięśni oddechowych, konieczna może być wentylacja mechaniczna. Chorzy z zaburzeniami autonomicznymi mogą wymagać terapii nadciśnienia tętniczego i zaburzeń rytmu serca. U pacjentów z objawami opuszkowymi wskazane jest prowadzenie żywienia przez zgłąbnik nosowo-żołądkowy, by uniknąć aspiracji treści pokarmowej. U osób unieruchomionych konieczna jest profilaktyka przeciwzakrzepowa (podawanie heparyny drobnocząsteczkowej). Niektórzy chorzy wymagają leczenia bólu neuropatycznego (podawanie leków przeciwpadaczkowych lub opioidów). Wskazana jest wczesna i zindywidualizowana rehabilitacja. [27]

Wnioski dotyczące skuteczności dostępnych terapii w leczeniu GBS oparto przede wszystkim na wynikach przeglądów systematycznych opracowanych przez The Cochrane Collaboration. Skutecznymi metodami leczenia przyczynowego w GBS są podawanie dożylnych immunoglobulin i plazmafereza, co zostało potwierdzone w randomizowanych badaniach klinicznych i opracowaniach wtórnych, w tym metaanalizach przeprowadzonych przez The Cochrane Collaboration. PE jest skuteczna w terapii GBS, prowadząc do istotnego skrócenia czasu, po jakim pacjenci odzyskują możliwość chodzenia, oraz do skrócenia czasu prowadzenia wentylacji mechanicznej. Jednocześnie

metoda ta zwiększa prawdopodobieństwo powrotu siły mięśniowej. Zauważono ponadto, że w porównaniu z grupą poddaną leczeniu objawowemu i profilaktycznemu, u pacjentów poddanych zabiegom PE częściej dochodzi do nawrotu choroby. Nie stwierdzono różnicy w zakresie liczby zgonów pomiędzy tymi terapiami. W odniesieniu do kortykosteroidów stwierdzono, że przyspieszają one proces zdrowienia, jednak wyniki niektórych badań klinicznych wskazują, iż terapia kortykosteroidami może prowadzić do opóźnienia powrotu sprawności pacjentów. Pozostałe metody lecznicze (interferon beta 1a, mózgowy czynnik wzrostu, filtracja płynu mózgowo-rdzeniowego i poliglikozyd tripterygium - chiński lek ziołowy) nie przynoszą natomiast istotnych korzyści terapeutycznych u pacjentów z GBS. [27]

W odniesieniu do efektywności IVIG w terapii GBS, autor opracowania powołuje się m. in. na wyniki przeglądu The Cochrane Collaboration. W metaanalizie tej wskazano, że leczenie immunoglobulinami nieznacznie korzystniej wpływa na poprawę sprawności pacjentów w porównaniu z PE, ale różnica ta nie była istotna statystycznie. Badacze odnotowali większą liczbę zgonów w łącznej populacji chorych leczonych PE w porównaniu z chorymi otrzymującymi IVIG. W dwóch spośród pięciu analizowanych badań obserwacja dotyczyła także nawrotów choroby — w grupie leczonej IVIG stwierdzono mniejszą częstość nawrotów. Autorzy metaanalizy zwrócili także uwagę na fakt, że w grupach poddanych terapii IVIG zgłaszano mniej działań niepożądanych. Kolejnym analizowanym aspektem była częstość przerywania terapii. W grupie leczonej PE obserwowano istotnie więcej przypadków przedwczesnego zakończenia leczenia. Jako możliwe wyjaśnienie zaproponowano znaczną łatwość podawania immunoglobulin dożylnie w porównaniu ze stosowaniem PE. [27]

W pracy Siemiński 2012 podkreśla się, na podstawie wyników badania RCT, że podawanie immunoglobulin pacjentom poddanym uprzednio PE nie wpływa istotnie na przebieg leczenia. W przypadku nieuzyskania satysfakcjonującej poprawy po zastosowaniu standardowej dawki immunoglobulin korzystne może być powtórne podanie dawki IVIG. Immunoglobuliny pozostają także jedyną alternatywą u pacjentów, u których występują przeciwwskazania do zastosowania PE. Dotyczy to 4–10% chorych, a jej przyczynami mogą być ciężkie zaburzenia układu krzepnięcia, niestabilność hemodynamiczna lub ciężka posocznica. [27]

Podsumowując, zarówno immunoglobuliny, jak i PE, stanowią bezpieczną i skuteczną formę leczenia GBS, jednak ocenia się, iż ze względu na łatwość podania oraz korzystny profil bezpieczeństwa IVIG stają się zdecydowanie częściej wybieraną metodą terapeutyczną. Nie bez znaczenia pozostaje również fakt, że według aktualnych szacunków terapia IVIG jest tańsza niż zastosowanie PE. Aby maksymalnie poprawić rokowania pacjentów, należy jak najbardziej usprawnić proces diagnostyczny prowadzący do właściwego rozpoznania oraz skrócić czas do włączenia leczenia modyfikującego przebieg choroby. [27]

W pracy Drac 2009 autorka stwierdza, że każda osoba z podejrzeniem GBS wymaga skierowania do szpitala, ponieważ nie można przewidzieć postępu nasilenia objawów choroby. Pierwszą skuteczną metodą leczenia była plazmafereza. Pacjent z łagodną formą GBS przy przyjęciu do szpitala powinien otrzymać dwie PE, zaś stan osób z umiarkowaną i ciężką formą choroby powinien się poprawiać po dalszych dwóch PE. Warunkiem skuteczności PE jest wymiana odpowiedniej objętości osocza (40-50 ml/kg m.c.). Zabiegi wykonuje się co drugi dzień. Leczenie należy wprowadzić w ciągu pierwszych 2 tygodni choroby. Konieczna jest kontrola morfologii przed zabiegiem i po nim, a po zabiegach — oznaczenie stężenia IgG. Plazmafereza jest leczeniem inwazyjnym; przeciwwskazaniami są nasilone zaburzenia autonomiczne i elektrolitowe oraz konieczność zachowania stałego poziomu leków stosowanych przez pacjenta z powodu innych chorób. Równoważnym leczeniem w GBS do PE są immunoglobuliny podawane dożylnie. Na podstawie wyników przeprowadzonych dotąd badań klinicznych autorka opracowania wskazuje, że IVIG i PE to równoważne sposoby leczenia, a połączenie obu metod nie przynosi dodatkowych korzyści. Steroidy nie są natomiast stosowane w leczeniu GBS (w wybranych przypadkach dopuszcza się zastosowanie metyloprednizolonu, po leczeniu wlewami immunoglobulin). Doświadczenia wynikające ze stosowania PE i immunoglobulin w GBS wynikają z leczenia pacjentów z cięższą postacią choroby, nieporuszających się samodzielnie, zagrożonych niewydolnością oddechową — są to podstawowe wskazania do rozpoczęcia terapii. W odniesieniu do osób z łagodnym przebiegiem choroby (chorzy poruszający się samodzielnie) z opracowań wynika, że leczenie nie jest konieczne u osób, które chodzą bez pomocy w 2. tygodniu choroby. U około 10% chorych po poprawie lub stabilizacji związanej z leczeniem objawy się nasilają. Należy wówczas powtórzyć terapię (u części z tych pacjentów rozwija się przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna). [28]

Spośród innych metod leczenia GBS w pracy Drac 2009 wymienia się filtrację płynu mózgowo-rdzeniowego i immunoabsorpcję. Wyniki leczenia za pomocą tych metod były zbliżone do PE, aczkolwiek pochodzą one z badań przeprowadzonych na małej liczbie próbie. Sporadycznie w terapii GBS stosowano także leki hamujące cyklooksigenazę 2, linomid, czynniki neurotroficzne oraz czynniki wzrostu. Zaburzenia autonomiczne występujące w GBS wymagają leczenia objawowego (nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia czynności zwieraczy). U wszystkich chorych z niedowładem stosuje się fizjoterapię i rehabilitację ruchową kończyn. W leczeniu bólu (występuje u ok. 70% chorych) stosuje się: niesteroidowe leki przeciwzapalne, karbamazepinę, gabapentynę, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, imipramina), czasem opioidy. W leczeniu objawów zespołu zmęczenia, występującego nawet u 80% chorych, stosowano amantadynę. [28]

Zespół Millera-Fishera zwykle przebiega łagodnie i nie wymaga leczenia. W cięższych przypadkach można rozważyć podanie immunoglobulin lub zastosowanie PE. Aksonalne postaci GBS rzadko występują w krajach europejskich; stosuje się leczenie jak w klasycznym, demielinizacyjnym GBS. GBS

występujący u kobiet w ciąży i u dzieci leczy się tak jak u dorosłych chorych (ze względu na łatwość zastosowania, u dzieci częściej podaje się immunoglobuliny niż wykonuje PE). [28]

W pracy Korsak 2011 i Korsak 2005 także stwierdzono, że skuteczność terapii IVIG w leczeniu GBS została potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych i jest ona równie skuteczna jak PE. IVIG należy stosować w umiarkowanej i ciężkiej postaci GBS w dawce 0,4 g/kg m.c. przez 5 dni (siła wskazania: IA – na podstawie wytycznych klinicznych EFNS oraz AANEM). Leczenie powinno być rozpoczęte w okresie 2 tygodni od wystąpienia objawów. [29, 30]

Zgodnie ze stanowiskiem grupy ekspertów, opartym na wytycznych EFNS z 2008 roku oraz zaleceniach AANEM z 2009 roku, a także wynikach wiarygodnych badań klinicznych i doświadczeniu osób opracowujących stanowisko, IVIG mają taką samą skuteczność jak plazmafereza. Leczenie z zastosowaniem IVIG jest proste i bezpieczniejsze dla chorego. W przypadku współistniejących zaburzeń hemodynamicznych leczenie z zastosowaniem PE staje się przeciwwskazane. Dożylnie wlewy immunoglobulin są także leczeniem szerzej dostępnym w szpitalach niż zabiegi PE. Nie ma wystarczających danych pozwalających na ustalenie optymalnej dawki IVIG i czasu trwania leczenia. EFNS zaleca podawanie IVIG w dawce 0,4 g/kg m.c. przez 5 dni (siła zaleceń IA). Dożylnie wlewy immunoglobulin zalecane są w średniociężkiej i ciężkiej postaci GBS, zwłaszcza u chorych niezdolnych do chodzenia (stopień niesprawności >2). Leczenie należy rozpocząć niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania, najlepiej w ciągu pierwszych dwóch tygodni. Skuteczność leczenia IVIG po dłuższym czasie trwania choroby nie była oceniana. Nie wszyscy chorzy odpowiadają na leczenie IVIG. W przypadkach pogarszania się stanu klinicznego należy rozważyć zastosowanie PE. Stosowanie IVIG po PE nie przynosi istotnych dodatkowych korzyści w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie PE. Nawroty choroby po leczeniu z zastosowaniem IVIG lub PE odnotowuje się u około 5% chorych. Częstość występowania nawrotów po IVIG oraz po PE jest jednakowa. Badania porównawcze PE i IVIG wskazują na brak różnic w zakresie wyników długoterminowych. Nie ma wystarczających dowodów, by zalecać stosowanie IVIG w zespole Millera Fishera, ale ta metoda leczenia może zostać użyta jako leczenie alternatywne (zasada dobrej praktyki). [31]

Zgodnie z zaleceniami EFNS IVIG w dawce 0,4 g/kg m.c. przez 5 dni lub PE są równoległymi metodami leczenia z wyboru w GBS (siła zalecenia A). Leczenie IVIG wywołuje mniej reakcji niepożądanych niż PE (siła zalecenia B). Leczenie IVIG po PE nie przynosi dodatkowych korzyści i nie może być standardowo stosowane (poziom B). W przypadku nawrotów choroby u chorych, którzy odnieśli korzyści z pierwszego leczenia, powinno być zastosowane ponowne leczenie IVIG (zasada dobrej praktyki). W piśmiennictwie brakuje dowodów wskazujących na dodatkowe korzyści wynikające z powtarzanych cykli leczenia IVIG u chorych, u których obserwowano poprawę po pierwszym podaniu leku (zasada dobrej praktyki). Dożylnie wlewy immunoglobulin mogą być stosowane także u chorych zagrożonych unieruchomieniem (lub niezdolnych do chodzenia). [31]

4.10. Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna i postępowanie na świecie

Poniższe zalecenia dotyczące leczenia GBS na świecie oparto na rekomendacjach i wytycznych klinicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu literatury (rozdział 8). Podsumowanie zaleceń i wytycznych postępowania w leczeniu GBS przedstawiono w rozdziale 8.

Zgodnie z wytycznymi *The European Federation of Neurological Societies (EFNS)* z 2008 roku dotyczącymi stosowania dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób neurologicznych IVIG w dawce 0,4 g/kg m.c./dzień przez 5 dni albo plazmafereza mogą być stosowane jako leczenie pierwszego rzutu w terapii GBS i są uważane za równie skuteczne (poziom rekomendacji: A). IVIG charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa niż PE, a to przemawia bardziej za stosowaniem IVIG niż PE (poziom B). Zastosowanie terapii IVIG po PE, jako standardowej terapii kombinowanej, nie powoduje istotnych dodatkowych korzyści i nie może być zalecane (poziom B). Zastosowanie terapii skojarzonej w postaci wysokiej dawki metyloprednizolonu dożylnie z IVIG może przynieść krótkoterminową korzyść (poziom C). U dzieci, które mają zwykle lepsze rokowanie, należy stosować IVIG jako terapię pierwszego rzutu (poziom C). U pacjentów z odpowiedzią po IVIG, u których następuje nawrót, powinno się zastosować ponowną terapię z wykorzystaniem IVIG (zasada dobrej praktyki klinicznej). U pacjentów, którzy wydają się nie reagować na pierwszy rzut IVIG, drugi rzut IVIG może być zastosowany, aczkolwiek brak dowodów naukowych na poparcie tej strategii terapeutycznej (zasada dobrej praktyki klinicznej). W przypadku pacjentów z łagodnymi objawami GBS (pacjent może się poruszać samodzielnie) oraz u pacjentów z zespołem Millera Fishera rekomendacja w zakresie stosowania IVIG nie może natomiast zostać wydana z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych. [14]

Pozostałe odnalezione europejskie wytyczne postępowania dotyczące terapii pacjentów z GBS są zgodne z powyżej opisanymi rekomendacjami EFNS. Kraje europejskie, w tym Polska, w postępowaniu terapeutycznym u pacjentów z GBS najczęściej opierają się na zaleceniach opracowanych przez EFNS (zalecenia chorwackie [25], zalecenia włoskie [26] oraz rekomendacje polskie [27-31]).

W rekomendacjach *American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM)* dotyczących stosowania dożylnych immunoglobulin w chorobach nerwowo-mięśniowych wskazuje się na dowody klasy I wspierające rekomendację terapii IVIG w leczeniu pacjentów z GBS. Brak randomizowanych badań klinicznych porównujących IVIG z placebo u dorosłych z GBS ze względu na fakt, iż przed wprowadzeniem IVIG do terapii GBS, skuteczność PE w tym wskazaniu była już potwierdzona. Na podstawie badań klinicznych porównujących IVIG z PE stwierdzono, że terapia IVIG jest co najmniej równie skuteczna jak PE w leczeniu pacjentów z GBS. IVIG jest terapią rekomendowaną u dorosłych pacjentów z GBS, w szczególności u tych wymagających pomocy przy poruszaniu się (niepełnosprawność w stopniu ≥ 2) w okresie 2 tygodni od wystąpienia objawów.

Terapia łączona PE+IVIG nie jest bardziej efektywna niż monoterapia IVIG czy PE. Istnieją dowody klasy II i klasy III potwierdzające skuteczność IVIG w przyspieszeniu powrotu do zdrowia u dzieci z GBS w porównaniu z leczeniem objawowym. Brak dowodów naukowych wspierających powtórne zastosowanie IVIG u pacjentów z nawrotem choroby. Istniejące dane są niewystarczające, by określić optymalną dawkę czy czas terapii IVIG u pacjentów GBS, choć zastosowanie IVIG w dawce 0,4 mg/kg m.c./dobę przez 5 dni jest uzasadnione na podstawie dostępnych danych. Skuteczności IVIG nie badano u pacjentów, u których GBS zdiagnozowano później niż 2 tygodnie przed rozpoczęciem infuzji. [15]

Podobne rekomendacje wydała **American Academy of Neurology (AAN)**. W rekomendacjach tych wskazuje się, że podanie IVIG jest równie skuteczne jak PE i obie te terapie powinny być dostępne w leczeniu dorosłych pacjentów z GBS (poziom A). Dostępne dane naukowe są niewystarczające, aby potwierdzić lub wykluczyć skuteczność immunoglobulin podawanych dożylnie u dzieci chorych na GBS (siła zalecenia U). Pomimo braku badań z randomizacją potwierdzających skuteczność immunoglobulin podawanych dożylnie u dzieci z GBS większość ekspertów uważa taką opcję leczenia za uzasadnioną ze względu na jej skuteczność u pacjentów dorosłych. Terapia IVIG w połączeniu z plazmaferezą (poziom B) lub metyloprednizolonem (poziom U) nie powinna być stosowana w leczeniu GBS (zbyt słabe dowody naukowe). Większość badań wskazuje, że ciężkie działania niepożądane związane z terapią IVIG występowały rzadko. [16, 17, 18, 19]

W wytycznych kanadyjskich wskazaniem do terapii IVIG objęto również pacjentów z GBS o niższym nasileniu objawów (mogących się poruszać bez pomocy), u których obserwuje się progresję nasilenia objawów. Uznano także, że rekomendacje zawarte w wytycznych mają zastosowanie również w przypadku zespołu Miller Fishera oraz innych wariantów GBS. IVIG może być rozważone jako opcja terapeutyczna u pacjentów z GBS, którzy odpowiedzieli na terapię IVIG i u których wystąpił nawrót choroby. W oparciu o konsensus panelu eksperckiego uznano, że IVIG powinno się podawać w całkowitej dawce 2 g/kg m.c. w ciągu 2 do 5 dni u dorosłych i przez 2 dni u dzieci. [20, 21]

Wytyczne indyjskie również wskazują, że zarówno IVIG, jak również PE są skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu GBS u dorosłych i u dzieci, jeśli zastosowane są w pierwszych tygodniach choroby. Decyzja o zastosowaniu PE lub IVIG musi brać pod uwagę wiele czynników. Łatwość zastosowania i korzystniejszy profil bezpieczeństwa mogą przemawiać za IVIG jako pierwszej linii leczenia, jednakże PE może być używana z równą skutecznością przy niższych kosztach leczenia. Korzyści terapeutyczne PE odnotowano u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką postacią GBS. Zabieg PE jest zwykle powtarzany pięciokrotnie w okresie 1-2 tygodni. Wymagania odnośnie objętości wymienianego osocza u dzieci młodszych niż 12 lat nie są znane. Immunoabsorpcja to alternatywna technika do PE. Na podstawie aktualnych dowodów naukowych należy stwierdzić, że nie ma różnic w skuteczności zabiegu immunoabsorpcji, plazmaferezy czy plazmaferezy wykonywanej

metodą podwójnej filtracji. Uważne leczenie objawowe jest równie ważne w zmniejszaniu chorobowości i śmiertelności w przypadku GBS. [22]

5. Charakterystyka ocenianej interwencji

Poniżej w tabeli (Tabela 3) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące ocenianej interwencji – immunoglobulina ludzka normalna do podania dożylnego (Octagam® / Octagam 10%®), opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. Zestawiono także najważniejsze informacje z ChPL dotyczące pozostałych immunoglobulin w podaniu dożylnym, które są dostępne w Polsce (Tabela 4, Tabela 5). W Tabela 6 przedstawiono podsumowanie i zestawienie wskazań do stosowania wszystkich immunoglobulin w podaniu dożylnym dostępnych w Polsce.

Tabela 3. Zestawienie dotyczące charakterystyki produktu leczniczego – oceniana interwencja: Octagam / Octagam 10%

Cecha	Octagam / Octagam 10% [35, 36]
Nazwa produktu leczniczego	Octagam 50 mg/ml, roztwór do infuzji Octagam 10%, roztwór do infuzji
Skład jakościowy i ilościowy	<p>Octagam 50 mg/ml, roztwór do infuzji Immunoglobulina ludzka normalna do podania dożylnego (IVIg) 1 ml roztworu zawiera: Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg)* 50 mg/ml (*odpowiadająca zawartości białka całkowitego, z czego co najmniej 95% stanowi ludzka immunoglobulina G). Maksymalna zawartość IgA: 200 mikrogramów/ml Każda butelka po 50 ml zawiera 2,5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej Każda butelka po 100 ml zawiera 5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej Każda butelka po 200 ml zawiera 10 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej Wytwarzany z osocza ludzkiego pochodzącego od dawców.</p> <p>Octagam 10%, roztwór do infuzji Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg)* 100 mg/ml (*odpowiadająca zawartości białka całkowitego, z czego co najmniej 95% stanowi ludzka immunoglobulina G). Maksymalna zawartość IgA: 400 mikrogramów/ml Każda fiolka po 20 ml zawiera 2 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej Każda fiolka po 50 ml zawiera 5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej Każda fiolka po 60 ml zawiera 6 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej Każda fiolka po 100 ml zawiera 10 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej Każda fiolka po 200 ml zawiera 20 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej Wytwarzany z osocza ludzkiego pochodzącego od dawców.</p> <p>Rozkład podklas IgG: IgG₁ około 60% IgG₂ około 32% IgG₃ około 7% IgG₄ około 1%</p>
Postać farmaceutyczna	<p>Octagam, 50 mg/ml - Roztwór do infuzji. Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący.</p> <p>Octagam 10% - Roztwór do infuzji. Przezroczysty lub lekko opalizujący roztwór, bezbarwny lub lekko żółty. Wartość pH roztworu wynosi 4,5 – 5,0; jego osmolalność wynosi ≥ 240 mOsmol/kg.</p>
Wskazania do stosowania	<p>Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zespołów pierwotnego niedoboru odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał, • Hipogammaglobulinemii i nawracających infekcji bakteryjnych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których antybiotykoterapia profilaktyczna nie dała zadowalających wyników, • Hipogammaglobulinemii i nawracających infekcji bakteryjnych u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na immunizację przeciwko

Cecha	Octagam / Octagam 10% [35, 36]
	<p>pneumokokom,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipogammaglobulinemii u pacjentów po allogenicznym przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. haematopoietic stem cell transplantation; HSCT), • Wrodzonego zespołu AIDS z nawracającymi infekcjami bakteryjnymi. <p>Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi, • Zespół Guillain Barré, • Choroba Kawasaki.
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Dawkowanie Dawka i sposób dawkowania są zależne od wskazania. Poniższe schematy dawkowania są wskazówkami.</p> <p>Zespół Guillain Barré 0,4 g/kg mc. dziennie przez okres 5 dni.</p> <p>Dzieci i młodzież Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0-18 lat) nie różni się od dawkowania u dorosłych, ponieważ dla każdego ze wskazań jest ono określone na podstawie masy ciała i dostosowane do odpowiedzi klinicznych w stanach wymienionych powyżej.</p> <p>Sposób podawania Do podania dożylnego. <u>Lek Octagam</u> powinien być podawany dożylnie w postaci infuzji z szybkością początkową 1 ml/kg mc./godzinę przez 30 minut. W przypadku dobrej tolerancji szybkość podawania może być stopniowo zwiększona, maksymalnie do 5 ml/kg mc./godzinę. <u>Lek Octagam 10%</u> powinien być podawany dożylnie w postaci infuzji z szybkością początkową 0,01 ml/kg mc. na minutę przez 30 minut. W przypadku dobrej tolerancji szybkość podawania może być stopniowo zwiększona, maksymalnie do 0,12 ml/kg/ mc. na minutę.</p>
<p>Właściwości farmakodynamiczne</p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: Surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny ludzkie normalne do podawania donaczyniowego kod ATC: J06BA02</p>
<p>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>Octapharma (IP) Limited</p>
<p>Data wydania i numer pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</p>	<p><u>Octagam:</u> Data pierwszego wpisu do rejestru: 27.03.1998 r. Data przedłużenia okresu wpisu do rejestru: 04.04.2013 r. Numery pozwoleń: 7625-7627 <u>Octagam 10%:</u> Data wydania pierwszego pozwolenia: 09.02.2010 r. Numer pozwolenia: 16423</p>

Cecha	Octagam / Octagam 10% [35, 36]
Dostępność i stan finansowania w Polsce	Obecnie produkty lecznicze Octagam® i Octagam 10%® są dostępne w Polsce (3 kody EAN i 4 kody EAN odpowiednio) i finansowane ze środków publicznych (wszystkie dostępne kody EAN) w leczeniu dzieci z PNO w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci” (załącznik B.17 do Obwieszczenia MZ). Dodatkowo immunoglobuliny i.v. są finansowane ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego.

Tabela 4. Zestawienie dotyczące charakterystyki produktu leczniczego – inne immunoglobuliny i.v. dostępne w Polsce (1): Flebogamma DIF, Gammagard S/D, Gamunex 10% i Ig Vena

Cecha	Flebogamma DIF [37]	Gammagard S/D [38]	Gamunex 10% [39]	Ig Vena [40]
Nazwa produktu leczniczego	Flebogamma DIF 50 mg/ml roztwór do infuzji Flebogamma DIF 100 mg/ml roztwór do infuzji	GAMMAGARD S/D 50 mg/ml 0,5g; 2,5 g; 5 g; 10 g proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	Gamunex 10% 100 mg/ml, roztwór do infuzji	Ig VENA, 50 g/l, roztwór do infuzji
Skład jakościowy i ilościowy	Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg) Flebogamma DIF 50 mg/ml Jeden ml roztworu zawiera: Immunoglobulina ludzka normalna 50 mg (co najmniej 97% stanowi IgG) Każda fiolka 10 ml zawiera: 0,5 g IVIg Każda fiolka 50 ml zawiera: 2,5 g IVIg Każda fiolka 100 ml zawiera: 5 g IVIg Każda fiolka 200 ml zawiera: 10 g IVIg Każda fiolka 400 ml zawiera: 20 g IVIg Rozkład podklas IgG wynosi (wartości przybliżone): IgG ₁ 66,6% IgG ₂ 28,5% IgG ₃ 2,7% IgG ₄ 2,2% Maksymalna zawartość IgA to 50 mikrogramów/ml. Flebogamma DIF 100 mg/ml Jeden ml roztworu zawiera: Immunoglobulina ludzka normalna 100 mg (co najmniej 97% stanowi IgG) Każda fiolka 50 ml zawiera: 5 g IVIg	Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg) Gammagard S/D występuje w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do infuzji, zawierającego 0,5 g; 2,5 g; 5 g; 10 g normalnej ludzkiej immunoglobuliny (IVIg) na fiolkę, w tym co najmniej 90% białka stanowi immunoglobulina G (IgG). Skład podklas IgG: IgG ₁ ≥56,9% IgG ₂ ≥16,0% IgG ₃ ≥3,3% IgG ₄ ≥0,3% Maksymalna zawartość immunoglobuliny A (IgA): nie więcej niż 3 mikrogramy na ml w 5% roztworze. Produkt leczniczy wytwarzany z ludzkiego osocza dawców. Substancje pomocnicze: albumina ludzka, glicyna, sodu chlorek, glukoza jednowodna.	Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg): 1 ml produktu leczniczego Gamunex 10% zawiera 100 mg białka, w tym IgG stanowi co najmniej 98% (zawartość IgA: średnio 0,059 mg/ml; maksymalnie 0,084 mg/ml; n=5)	Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg). Jeden ml zawiera: Immunoglobulina ludzka normalna 50 mg (w tym co najmniej 95% immunoglobuliny G). Każda fiolka po 20 ml zawiera 1 g IVIg Każda fiolka po 50 ml zawiera 2,5 g IVIg Każda fiolka po 100 ml zawiera 5 g IVIg Każda fiolka po 200 ml zawiera 10 g IVIg Rozkład podklas IgG (wartości średnie): IgG ₁ 62,1% IgG ₂ 34,8% IgG ₃ 2,5% IgG ₄ 0,6% Maksymalna zawartość IgA wynosi 50 mikrogramów/ml. Produkt wytworzono z osocza dawców krwi. Substancje pomocnicze: produkt zawiera 100 mg maltozy w 1 ml. Ten produkt leczniczy zawiera 3 mmol/l (69 mg) sodu. Należy wziąć to pod

Cecha	Flebogamma DIF [37]	Gammagard S/D [38]	Gamunex 10% [39]	Ig Vena [40]
	<p>Każda fiolka 100 ml zawiera: 10 g IVIg Każda fiolka 200 ml zawiera: 20 g IVIg Rozkład podklas IgG wynosi (wartości przybliżone): IgG1 66,6% IgG2 27,9% IgG3 3,0% IgG4 2,5% Maksymalna zawartość IgA to 100 mikrogramów/ml. Produkt leczniczy wytworzony z osocza ludzkiego. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 1 ml roztworu zawiera 50 mg D-sorbitolu.</p>			uwagę w przypadku pacjentów na diecie ubogosodowej.
Postać farmaceutyczna	<p>Roztwór do infuzji Roztwór jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub bledożółty. Flebogamma DIF to roztwór izotoniczny, którego osmolarność wynosi od 240 do 370 mOsm/kg</p>	<p>Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do infuzji. Gammagard S/D to liofilizowany, biały lub bledożółty proszek/ zbity substancja, zasadniczo nie zawiera obcych cząstek widocznych gołym okiem.</p>	<p>Roztwór do infuzji</p>	<p>Roztwór do infuzji. Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub jasnożółty.</p>
Wskazania do stosowania	<p>Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (2-18 lat) w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwotnych niedoborach immunologicznych, w których występują zaburzenia wytwarzania przeciwciał, • Hipogammaglobulinemii z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną, u których profilaktyczna antybiotykoterapia okazała się być nieskuteczna, • Hipogammaglobulinemii z nawracającymi zakażeniami 	<p>Leczenie substytucyjne dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w następujących stanach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zespoły pierwotnych niedoborów odporności (PNO) z zaburzeniem wytwarzania przeciwciał, • Hipogammaglobulinemii i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których zawiodło profilaktyczne leczenie antybiotykami, • Hipogammaglobulinemii i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie zareagowali na 	<p>Leczenie substytucyjne w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zespołach pierwotnych niedoborów odporności takich jak: wrodzona agammaglobulinemia i hipogammaglobulinemia, pospolity zmienny niedobór odporności ciężkie złożone niedobory odporności zespół Wiskotta–Aldricha • Szpiczak mnogi lub przewlekła białaczka limfatyczna z ciężką wtórną hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami. • Dzieci z wrodzonym AIDS i nawracającymi ciężkimi zakażeniami bakteryjnymi. 	<p>Leczenie substytucyjne u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (0-18 lat):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w zespołach pierwotnych niedoborów odporności z upośledzonym wytwarzaniem przeciwciał, • w hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeniach bakteryjnych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną, u których profilaktyka antybiotykowa była nieskuteczna, • w hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeniach bakteryjnych u pacjentów w fazie

Cecha	Flebogamma DIF [37]	Gammagard S/D [38]	Gamunex 10% [39]	Ig Vena [40]
	<p>bakteryjnymi u pacjentów w okresie plateau szpiczaka mnogiego, u których nie wystąpiła reakcja na szczepienie przeciwko pneumokokom,</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipogammaglobulinemii u pacjentów w stanie po transplantacji allogenicznych komórek macierzystych układu hemapoetycznego (HSCT), Nawracających zakażeniach bakteryjnych we wrodzonym niedoborze odporności (AIDS). <p>Leczenie immunomodulacyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (2-18 lat):</p> <ul style="list-style-type: none"> Immunologicznej plamicy małopłytkowej (ITP) u pacjentów o dużym ryzyku krwawienia lub przed zabiegiem operacyjnym, kiedy niezbędna jest korekcja liczby płytek, Zespole Guillain-Barré, Chorobie Kawasaki. 	<p>profilaktyczne uodparnianie przeciw pneumokokom,</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipogammaglobulinemia u pacjentów po alogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (HSCT), Wrodzone AIDS z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi. <p>Wcześnieiki z małą masą urodzeniową. Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w:</p> <ul style="list-style-type: none"> pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi zespole Guillain-Barré chorobie Kawasaki. <p>Alogeniczny przeszczep szpiku.</p>	<p>Leczenie immunomodulujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> Samoistna plamica małopłytkowa (ITP) u dorosłych i dzieci z dużym ryzykiem krwawień lub w celu skorygowania liczby płytek krwi przed zabiegiem chirurgicznym Zespół Guillain-Barré (GBS) Przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna (CIDP) Choroba Kawasaki (stosuje się w leczeniu skojarzonym z kwasem acetylosalicylowym) <p>Allogeniczne przeszczepianie szpiku kostnego.</p>	<p>plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na uodpornienie przeciw pneumokokom,</p> <ul style="list-style-type: none"> w hipogammaglobulinemii u pacjentów po przeszczepie allogenicznym macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT), u pacjentów z wrodzonym AIDS z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi. <p>Leczenie immunomodulujące u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży (0-18 lat):</p> <ul style="list-style-type: none"> w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia lub przed operacją w celu zwiększenia liczby płytek, w zespole Guillain-Barré, w przewlekłej demielinizacyjnej polineuropatii zapalnej (CIDP), w chorobie Kawasaki.
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie Dawki i schemat dawkowania zależą od wskazań. Zaleca się następujące schematy dawkowania. Zespół Guillain-Barré 0,4 g/kg masy ciała dziennie przez 5 dni. Dzieci i młodzież Produkt leczniczy Flebogamma DIF jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci w wieku 0 do 2 lat. Dawkowanie u dzieci i młodzieży (2-18 lat), nie różni się od dawkowania u dorosłych, we wszystkich wskazaniach</p>	<p>Dawkowanie Wielkość dawki i sposób dawkowania są zależne od wskazania. Poniższe schematy dawkowania podane są jako wskazówki. Zespół Guillain Barré: 0,4 g/kg mc./dobę przez 5 dni. Dzieci i młodzież Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0–18 lat) nie różni się od dawkowania u dorosłych, ponieważ w przypadku każdego ze wskazań, dawkowanie jest określone na podstawie masy ciała i dostosowane do odpowiedzi klinicznej w</p>	<p>Wielkość dawki i odstępy między dawkami zależą od wskazań do stosowania preparatu. Zaleca się stosowanie następujących dawek: Zespół Guillain-Barré (GBS): 0,4 g/kg mc. (4 ml/kg mc.) przez 3 do 7 kolejnych dni. Leczenie powinno się rozpocząć w ciągu 14 dni od pojawienia się objawów. Doświadczenie z zastosowaniem dożylnych immunoglobulin u dzieci z zespołem Guillain-Barré jest niewielkie. Dawka została ustalona na podstawie</p>	<p>Dawkowanie Dawka i schemat dawkowania zależą od wskazań. Poniższe sposoby dawkowania podano jako wskazówkę. Zespół Guillain – Barré 0,4 g/kg/dobę przez dłużej niż 5 dni. Szczególne populacje Doświadczenie dotyczące pacjentów w wieku 65 lat i więcej jest ograniczone. Dawkowanie u dzieci i młodzieży Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0-18 lat) nie różni się od tego stosowanego u dorosłych, ponieważ dawkowanie w</p>

Cecha	Flebogamma DIF [37]	Gammagard S/D [38]	Gamunex 10% [39]	Ig Vena [40]
	<p>polega na przeliczaniu na masę ciała i jest dostosowywane do odpowiedzi klinicznej.</p> <p>Sposób podawania Podanie dożylnie. Produkt Flebogamma DIF 50 mg/ml należy podawać w infuzji dożylnej dożylnie przez pierwsze 30 minut z szybkością 0,01-0,02 ml/kg masy ciała na minutę. Jeśli infuzja tej dawki jest dobrze tolerowana, szybkość można stopniowo zwiększyć maksymalnie do 0,1 ml/kg/min.</p> <p>Produkt Flebogamma DIF 100 mg/ml należy podawać w infuzji dożylnej dożylnie przez pierwsze 30 minut z szybkością 0,01 ml/kg masy ciała na minutę. Jeśli infuzja tej dawki jest dobrze tolerowana, szybkość można zwiększyć przez następne 30 minut do 0,02 ml/kg/min. Następnie, gdy produkt jest nadal dobrze tolerowany, szybkość można zwiększyć przez kolejne 30 minut do 0,04 ml/kg/min. Przy dalszej dobrej tolerancji prędkość infuzji można zwiększać o dalsze 0,02 ml/kg/min w odstępach 30 minutowych do maksymalnie 0,08 ml/kg/min.</p> <p>Z dostępnych doniesień wynika, że częstość występowania działań niepożądanych spowodowanych IVIg zależy od szybkości infuzji. Z tego powodu, początkowa prędkość infuzji powinna być wolna. Następnie, jeżeli nie występują reakcje niepożądane, szybkość infuzji można stopniowo zwiększać aż do uzyskania zalecanej szybkości maksymalnej. U pacjentów, u</p>	<p>stanach wymienionych powyżej.</p> <p>Sposób podawania Do podawania dożylnego.</p> <p>Jeśli jest to możliwe, zaleca się podawanie 10% roztworów gammaglobulin do żył zgięcia łokciowego. Może to zmniejszyć prawdopodobieństwo dyskomfortu, odczuwanego przez pacjenta w miejscu podania.</p> <p>Gammagard S/D w postaci 5% roztworu (50 mg/ml) należy podawać dożylnie z początkową szybkością 0,5 ml/kg mc./godzinę. Ogólnie zaleca się, aby u pacjentów rozpoczynających leczenie produktem Gammagard S/D lub przy zmianie immunoglobuliny jednego wytwórcy na produkt innego wytwórcy, rozpoczynać podawanie z najmniejszą szybkością, a następnie zwiększając ją do szybkości maksymalnej, jeśli pacjenci tolerują kilka wlewów podanych ze średnią szybkością.</p> <p>Gammagard S/D może być rekonstruowany w wodzie do wstrzykiwań do uzyskania 5% (50 mg/ml) lub 10% (100 mg/ml) roztworu białka.</p> <p>Jeżeli wlew jest dobrze tolerowany, szybkość podawania można stopniowo zwiększać do wartości maksymalnej 4,0 ml/kg mc./godzinę. W przypadku pacjentów, którzy dobrze tolerują podawanie 5% roztworu Gammagard S/D z szybkością 4 ml/kg/godzinę, można rozpocząć podawanie roztworu 10% z początkową szybkością 0,5 ml/kg mc./godzinę. Jeżeli nie wystąpią żadne</p>	<p>dawk stosowanych w przeprowadzonych badaniach klinicznych produktu Gamunex 10%.</p> <p>Decyzja w sprawie kontynuacji leczenia powyżej 48 tygodni należy do lekarza i powinna być oparta na wynikach leczenia, również długoterminowych.</p> <p>Może istnieć konieczność dostosowania dawkowania do indywidualnego przebiegu choroby.</p> <p>Należy podawać przejrzyste roztwory. Przed infuzją, należy doprowadzić Gamunex 10% do temperatury pokojowej lub do temperatury ciała (w miarę możliwości w kąpieli wodnej w temperaturze nie wyższej niż 37°C).</p> <p>Zalecana początkowa prędkość podawania preparatu Gamunex 10% wynosi 0,01-0,02 ml/kg mc. na minutę (co odpowiada ok. 0,75-1,5 ml na minutę u pacjenta ważącego 75 kg). Jeśli preparat jest dobrze tolerowany, po ok. 30 minutach można stopniowo zwiększać prędkość do 0,08-0,14 ml/kg mc. na minutę (co odpowiada 6 - 10,5 ml na minutę u pacjenta ważącego 75 kg). Należy uważnie obserwować pacjentów otrzymujących preparat ze zwiększoną prędkością (0,14 ml/kg). U dzieci lub pacjentów z ryzykiem niewydolności nerek, maksymalna prędkość infuzji nie powinna przekroczyć 0,08 ml/kg mc. na minutę.</p> <p>Nie wolno mieszać preparatu Gamunex 10% z innymi roztworami do infuzji ani</p>	<p>poszczególnych wskazaniach określone jest na podstawie masy ciała i stanu klinicznego pacjenta odpowiednio do ww.</p> <p>Sposób podawania Do podawania dożylnego.</p> <p>Immunoglobulinę ludzką normalną należy podawać dożylnie z początkową z szybkością infuzji 0,46-0,92 ml/kg/godz. (10-20 kropli na minutę) przez 20-30 minut. Jeśli jest dobrze tolerowana, szybkość infuzji można stopniowo zwiększać maksymalnie do 1,85 ml/kg/godz. (40 kropli na minutę).</p>

Cecha	Flebogamma DIF [37]	Gammagard S/D [38]	Gamunex 10% [39]	Ig Vena [40]
	których występują działania niepożądane zaleca się zwolnienie szybkości infuzji do maksymalnej prędkości nie większej niż 0,04 ml/kg/min lub podawanie 5% roztworów IVIg.	objawy niepożądane Szybkość wlewu można stopniowo zwiększać, maksymalnie do 8 ml/kg mc./godzinę.	innymi produktami leczniczymi. Jeżeli konieczne jest rozcieńczenie preparatu przed podaniem, należy użyć do tego celu 5% roztworu glukozy. Gamunex 10% wykazuje niezgodność z roztworem soli.	
Właściwości farmakodynamiczne	Grupa farmakoterapeutyczna: Surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny, ludzka immunoglobulina normalna do stosowania dożylnego kod ATC: J06BA02	Grupa farmakoterapeutyczna: Surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny, normalne ludzkie, do podawania dożylnego kod ATC: J06BA02	Grupa farmakoterapeutyczna: ludzka normalna immunoglobulina do podawania dożylnego. Kod ATC: J06BA02	Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny, ludzkie normalne, do stosowania dożylnego kod ATC: J06BA02
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Instituto Grifols, S.A.	Baxter Polska Sp. z o.o.	Pharma Innovations Sp. z o.o.	Kedrion S.p.A.
Data wydania i numer pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania: 23 sierpnia 2007 r. Numery pozwoleń: EU/1/07/404/001-005 EU/1/07/404/006-008	Data wydania: 22.03.1988 r. Numery pozwoleń: 7560-7563	Data wydania: 05.04.2007 r. Numer pozwolenia: 12750	Data wydania: 11.05.2007 r. Numer pozwolenia: 12908
Dostępność i stan finansowania w Polsce	Obecnie produkt leczniczy Flebogamma DIF® jest dostępny w Polsce (8 kodów EAN) i finansowany ze środków publicznych (7 kodów EAN) w leczeniu dzieci z PNO w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci” (załącznik B.17 do Obwieszczenia MZ). Dodatkowo immunoglobuliny i.v. są finansowane ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego.	Obecnie produkt leczniczy Gammagard S/D® jest dostępny w Polsce (4 kody EAN) i finansowany ze środków publicznych (1 kod EAN) w leczeniu dzieci z PNO w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci” (załącznik B.17 do Obwieszczenia MZ). Dodatkowo immunoglobuliny i.v. są finansowane ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego.	Obecnie produkt leczniczy Gamunex 10%® jest dostępny w Polsce (4 kody EAN), jednak nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu dzieci z PNO w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci” (załącznik B.17 do Obwieszczenia MZ). Immunoglobuliny i.v. są finansowane ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego.	Obecnie produkt leczniczy Ig Vena® jest dostępny w Polsce (4 kody EAN) i finansowany ze środków publicznych (4 kody EAN) w leczeniu dzieci z PNO w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci” (załącznik B.17 do Obwieszczenia MZ). Dodatkowo immunoglobuliny i.v. są finansowane ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego.

Tabela 5. Zestawienie dotyczące charakterystyki produktu leczniczego – inne immunoglobuliny i.v. dostępne w Polsce (2): Intratect, Kiovig, Pentaglobin, Privigen i Sandoglobulin P

Cecha	Intratect [41, 42]	Kiovig [43]	Pentaglobin [44]	Privigen [45]	Sandoglobulin P [46]
Nazwa produktu leczniczego	Intratect 50 g/l, roztwór do infuzji Intratect 100 g/l, roztwór do infuzji	Kiovig 100 mg/ml, roztwór do infuzji	Pentaglobin 0,05 g/ml; roztwór do wlewu i.v.	Privigen 100 mg/ml roztwór do infuzji	Sandoglobulin P, 3g; Sandoglobulin P, 6g
Skład jakościowy i ilościowy	<p>Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg) Intratect 50 g/l Jeden ml zawiera: Immunoglobulina ludzka normalna 50 mg (o czystości co najmniej 96% IgG) Każda fiolka po 20 ml zawiera 1 g białka, Każda fiolka po 50 ml zawiera 2,5 g białka, Każda fiolka po 100 ml zawiera 5 g białka, Każda fiolka po 200 ml zawiera 10 g białka. Maksymalna zawartość IgA wynosi 2000 mikrogramów/ml. Intratect 100 g/l Jeden ml zawiera: Immunoglobulina ludzka normalna 100 mg (o czystości nie mniejszej niż 96% IgG) Każda fiolka po 10 ml zawiera 1 g białka, Każda fiolka po 50 ml zawiera 5 g białka, Każda fiolka po 100 ml zawiera 10 g białka, Każda fiolka po 200 ml zawiera 20 g białka. Maksymalna zawartość IgA wynosi 1800 mikrogramów/ml. Rozkład podklas IgG (wartości przybliżone):</p>	<p>Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg) Jeden ml zawiera: Immunoglobulina ludzka normalna 100 mg (czystość co najmniej 98% IgG) Każda fiolka 10 ml zawiera: 1 g IVIg Każda fiolka 25 ml zawiera: 2,5 g IVIg Każda fiolka 50 ml zawiera: 5 g IVIg Każda fiolka 100 ml zawiera: 10 g IVIg Każda fiolka 200 ml zawiera: 20 g IVIg Każda fiolka 300 ml zawiera: 30 g IVIg Rozkład poszczególnych podklas IgG (wartości przybliżone): IgG1 ≥ 56,9% IgG2 ≥ 26,6% IgG3 ≥ 3,4% IgG4 ≥ 1,7% Maksymalna zawartość IgA wynosi 140 mikrogramów/ml. Wytworzono z osocza od dawców ludzkich.</p>	<p>Immunoglobulina ludzka nieswoista 1 fiol. 50 ml - 50 mg/ml (2,5 g/50 ml) 1 fiol. 100 ml - 50 mg/ml (5 g/100 ml) 1 amp. 10 ml - 50 mg/ml (500 mg/10 ml)</p>	<p>Immunoglobulina ludzka normalna (Ig iv.) Jeden ml zawiera: Immunoglobulina ludzka normalna 100 mg (którego co najmniej 98% stanowi IgG) Każda fiolka z 25 ml roztworu zawiera: 2,5 g Ig i.v. Każda fiolka z 50 ml roztworu zawiera: 5 g Ig i.v. Każda fiolka z 100 ml roztworu zawiera: 10 g Ig i.v. Każda fiolka z 200 ml roztworu zawiera: 20 g Ig i.v. Każda fiolka z 400 ml roztworu zawiera: 40 g Ig i.v. Rozkład podklas IgG (wartości przybliżone): IgG1 67,8% IgG2 28,7% IgG3 2,3% IgG4 1,2% Maksymalna zawartość IgA wynosi 25 mikrogramów/ml. Wyprodukowano z osocza ludzkiego. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Privigen zawiera około 250 (od 210 do 290) mmol L-proliny na litr.</p>	<p><i>Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum</i></p> <p>Sandoglobulin P występuje w postaci proszku do sporządzenia roztworu do infuzji, po 3 g lub 6 g. W skład produktu wchodzi białko osocza ludzkiego, w tym co najmniej 96% IgG.</p> <p>Rozkład podklas IgG: IgG1 57,7% IgG2 35,1% IgG3 3,1% IgG4 4,1%</p> <p>Zawartość IgA wynosi nie więcej niż 40 mg/g białka</p>

Cecha	Intratect [41, 42]	Kiovig [43]	Pentaglobin [44]	Privigen [45]	Sandoglobulin P [46]
	IgG1 57% IgG2 37% IgG3 3% IgG4 3% Otrzymywana z osocza dawców krwi.				
Postać farmaceutyczna	Roztwór do infuzji. Roztwór jest przezroczysty lub słabo opalizujący, bezbarwny lub jasnożółty	Roztwór do infuzji. Roztwór jest przejrzysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub jasnożółty	Roztwór do wlewu i.v.	Roztwór do infuzji. Roztwór jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do bładożółtego. Privigen jest roztworem izotonicznym, a jego przybliżona osmolalność wynosi 320 mOsmol/kg.	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji. Sandoglobulin P to liofilizowany, drobnoziarnisty proszek o barwie białej lub jasnożółtej
Wskazania do stosowania	<u>Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w:</u> <ul style="list-style-type: none"> Zespołach pierwotnych niedoborów odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał, Hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeniach bakteryjnych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną, u których stosowanie profilaktycznych antybiotyków zakończyło się niepowodzeniem, Hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeniach bakteryjnych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w fazie plateau, u których szczepienie przeciwko pneumokokom zakończyło się niepowodzeniem, Hipogammaglobulinemii u pacjentów po allogenicznym przeszczepie hematopoetycznych 	<u>Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):</u> <ul style="list-style-type: none"> Zespoły pierwotnych niedoborów odporności z upośledzeniem 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 reagowali na profilaktyczną immunizację pneumokokową, Hipogammaglobulinemia u pacjentów po allogenicznym 	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie zakażeń bakteryjnych przy równoczesnym stosowaniu antybiotyków. Substytucja immunoglobuliny u pacjentów poddanych immunosupresji oraz w przypadku ciężkich nabytych niedoborów przeciwciał (pacjentów o osłabionym układzie immunologicznym i z ograniczoną obroną immunologiczną). 	<u>Leczenie zastępcze u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w następujących przypadkach:</u> <ul style="list-style-type: none"> Zespoły pierwotnego niedoboru odporności (PID) z zaburzeniem produkcji przeciwciał, Hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których profilaktyczna antybiotykoterapia była nieskuteczna, Hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w fazie plateau, którzy nie reagują na szczepionkę pneumokokową, 	<u>Leczenie substytucyjne:</u> <ul style="list-style-type: none"> Pierwotne niedobory odporności: <ul style="list-style-type: none"> wrodzona agammaglobulinemia lub hipogammaglobulinemia, pospolity zmienny niedobór odporności, ciężkie złożone niedobory odporności, zespół Wiskotta-Aldricha. Szpiczak mnogi lub przewlekła białaczka limfatyczna z ciężką wtórną hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami, Dzieci z wrodzonym AIDS i nawracającymi zakażeniami. <u>Modulacja odpowiedzi immunologicznej:</u> <ul style="list-style-type: none"> Samoistna plamica małopłytkowa (ITP) u dorosłych i dzieci z wysokim

Cecha	Intratect [41, 42]	Kiovig [43]	Pentaglobin [44]	Privigen [45]	Sandoglobulin P [46]
	<p>komórek macierzystych,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wrodzonym nabytym zespołem braku odporności (AIDS) z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi. <p><u>Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) z:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu podwyższenia liczby płytek krwi, • Zespołem Guillain-Barre, • Chorobą Kawasaki. 	<p>przeszczepie komórek macierzystych (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT),</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wrodzony AIDS i nawracające zakażenia. <p><u>Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawień albo przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi, • Zespół Guillain-Barré, • Choroba Kawasaki, • Wielogniskowa neuropatia ruchowa (<i>multifocal motor neuropathy</i> – MMN). 		<ul style="list-style-type: none"> • Hipogammaglobulinemia u pacjentów po zabiegu przeszczepienia allogenicznych komórek macierzystych (HSCT), • Wrodzony AIDS z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi. <p><u>Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w następujących przypadkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu zwiększenia liczby płytek krwi, • Zespół Guillaina-Barrégo, • Choroba Kawasaki, • Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP). Dostępne jest tylko ograniczone doświadczenie w stosowaniu dożylnych immunoglobulin u dzieci z CIDP. 	<p>ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu zwiększenia ilości płytek krwi,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zespół Guillain Barré, • Choroba Kawasaki. <p><u>Allogeniczne przeszczepienie szpiku</u></p> <p><u>Sandoglobulin P może być również stosowany w:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka i leczenie zakażeń u chorych z wtórnymi zespołami odporności (przewlekła białaczka limfatyczna, AIDS, biorcy przeszczepów szpiku, itp.), • Leczenie ciężkich zakażeń bakteryjnych (posocznice) i wirusowych w skojarzeniu z leczeniem przeciwbakteryjnym i przeciwwirusowym, • Profilaktyka – zapobieganie zakażeniom u wcześniaków i noworodków z niską wagą urodzeniową, • Leczenie chorób o podłożu immunologicznym (autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna neutropenia, małopłytkowości pochodzenia

Cecha	Intratect [41, 42]	Kiovig [43]	Pentaglobin [44]	Privigen [45]	Sandoglobulin P [46]
					<p>immunologicznego taka jak potransfuzyjna płamica małopłytkowa i małopłytkowość immunologiczna noworodków, przewlekła zapalna demielinizująca polinueropatia, miastenia),</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wywoływanie stanu tolerancji immunologicznej u chorych na hemofilię A z krążącym antykoagulantem i u chorych z nabytym inhibitorem czynnika VIII w przebiegu innych chorób, • Zapobieganie nawracającemu poronieniu samoistnemu.
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie: Dawkowanie i schemat dawkowania zależą od wskazań. Zaleca się poniższe dawkowanie: <u>Zespół Guillain Barre</u> Intratect 50 g/l 8 ml (0,4 g)/kg masy ciała dziennie przez 5 dni. Intratect 100 g/l 4 ml (0,4 g)/kg masy ciała dziennie przez 5 dni. Dzieci i młodzież Dawkowanie u dzieci i młodzieży (w wieku 0-18 lat) nie różni się od dawkowania u dorosłych, ponieważ dawkowanie w każdym wskazaniu jest określone na podstawie masy ciała i dostosowane do wyników klinicznych w powyższych chorobach.</p>	<p>Dawkowanie Dawka oraz schemat dawkowania zależą od wskazań do stosowania produktu leczniczego. Poniższe schematy dawkowania podano jako wskazówkę. <u>Zespół Guillain-Barré</u> 0,4 g/kg/dobę przez okres 5 dni. Dzieci i młodzież Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0-18 lat) nie różni się od dawkowania u dorosłych, ponieważ dla każdego ze wskazań jest określone na podstawie masy ciała i dostosowane do odpowiedzi klinicznej w stanach wymienionych powyżej.</p>	<p><u>Leczenie zakażeń bakteryjnych przy równoczesnym stosowaniu antybiotyków:</u> Noworodki, niemowlęta, dzieci i dorośli. 0,25 g (5 ml)/kg mc./d przez 3 kolejne dni. Dalsze podawanie identycznych dawek zależnie od stanu klinicznego pacjenta.</p> <p><u>Substytucja immunoglobuliny u pacjentów poddanych immunosupresji oraz w przypadku ciężkich nabytych niedoborów przeciwciał (pacjentów o</u></p>	<p>Dawkowanie Dawka i schemat dawkowania zależą od wskazania do stosowania produktu leczniczego. W leczeniu zastępczym może być konieczne indywidualne dostosowanie dawki dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej. Poniższe schematy dawkowania podane są jako ogólne wytyczne. <u>Zespół Guillain-Barrégo</u> 0,4 g/kg mc. na dobę przez 5 dni. Dzieci i młodzież Dawkowanie u dzieci i</p>	<p>Dawkowanie Dawkowanie i sposób podawania uzależnione jest od wskazania. Zaleca się podane poniżej dawkowanie produktu leczniczego. <u>Zespół Guillain-Barre</u> 0,4 g/kg m.c. /dzień przez 3 do 5 dni. Dane kliniczne dotyczące leczenia dzieci są ograniczone. Sposób podawania: Sandoglobulin P należy podawać dożylnie, w infuzji za pomocą osobnego zestawu do podawania. Przygotowanie do podania polega na rozpuszczeniu proszku w 0,9% NaCl, wodzie do</p>

Cecha	Intratect [41, 42]	Kiovig [43]	Pentaglobin [44]	Privigen [45]	Sandoglobulin P [46]
	<p>Sposób podawania: Do podawania dożylnego. Intratect powinien być podawany dożylnie z początkową prędkością infuzji nie większą niż 1,4 ml na kg masy ciała na godzinę przez 30 minut. Jeśli preparat jest dobrze tolerowany, prędkość infuzji można stopniowo zwiększyć do maksymalnie 1,9 ml/kg masy ciała/godz. aż do zakończenia infuzji.</p>	<p>Sposób podawania Do stosowania dożylnego. Normalną immunoglobulinę ludzką należy podawać we wlewie dożylnym z początkową prędkością wynoszącą 0,5 ml/kg/godz. przez 30 minut. Przy dobrej tolerancji prędkość podawania można stopniowo zwiększać maksymalnie do wartości 6 ml/kg/godz. Dane kliniczne uzyskane od ograniczonej liczby pacjentów wskazują ponadto, że pacjenci dorośli z pierwotnym niedoborem odporności (PNO) mogą tolerować szybkość podawania aż do 8 ml/kg/godz. Dodatkowe środki ostrożności dotyczące stosowania.</p> <p>Jeżeli wymagane jest rozcieńczenie przed wlewem, to KIOVIG można rozcieńczyć 5% roztworem glukozy do docelowego stężenia 50 mg/ml (5% immunoglobulina). W przypadku jakichkolwiek działań niepożądanych zależnych od wlewu należy spowolnić szybkość wlewu dożylnego lub należy przerwać wlew.</p>	<p><u>osłabionym układzie immunologicznym i z ograniczoną obroną immunologiczną</u>: Dzieci i dorośli. 0,15-0,25 g (3-5 ml)/kg mc. W razie potrzeby wskazane jest powtarzanie dawek w odstępach 1 tyg. Noworodki i niemowlęta. 0,25 g (5 ml)/kg mc./d przez 3 kolejne dni. Dalsze podawanie identycznych dawek zależnie od stanu klinicznego pacjenta.</p> <p>Podawać i.v., we wlewie. Noworodki i niemowlęta z szybkością 1,7 ml/kg mc./h za pomocą pompy infuzyjnej, dzieci i dorośli 0,4 ml/kg mc./h.</p>	<p>młodzieży (0- 18 lat) nie różni od dawkowania u osób dorosłych, ponieważ dawkowanie jest zależne od masy ciała i dostosowane do odpowiedzi klinicznej uzyskiwanej w wymienionych wyżej schorzeniach.</p> <p>Sposób podawania Do podawania dożylnego. Immunoglobulina ludzka normalna powinna być podawana w infuzji dożylniej z początkową szybkością infuzji wynoszącą 0,3 ml/kg mc./godz. przez około 30 minut. Jeżeli pacjent dobrze toleruje infuzję, szybkość podawania może być stopniowo zwiększona maksymalnie do 4,8 ml/kg mc./godz. U pacjentów z PID, którzy dobrze tolerowali infuzję leku z szybkością 4,8 ml/kg mc./godz., szybkość infuzji można stopniowo zwiększyć maksymalnie do 7,2 ml/kg mc./godz. Jeśli przed infuzją konieczne jest rozcieńczenie, Privigen może zostać rozcieńczony 5% roztworem glukozy do końcowego stężenia 50 mg/ml (5%).</p>	<p>wstrzykiwań lub 5% glukozie, w takiej objętości, aby stężenie Sandoglobulin P wynosiło od 3% do 12%. Aby uzyskać roztwór 3% należy rozpuścić proszek odpowiednio 3g w 100 ml, 6g w 200 ml w jednym z wymienionych wyżej rozpuszczalników. 3% roztwór Sandoglobulin P jest hypotoniczny (192 mOsm/kg). Czas rozpuszczenia wynosi około 20 minut.</p> <p><u>Szybkość podawania:</u> Podczas pierwszego podania 0,5-1,0 ml/min (10-20 kropli/min.). Jeżeli podczas 15 minut nie występują reakcje niepożądane szybkość wlewu można stopniowo zwiększyć do 2,5 ml/min (50 kropli/min).</p> <p><u>Podawanie u małych dzieci należy rozpoczynać od szybkości 1-2 mg/kg/mc/min.</u> U pacjentów otrzymujących produkt regularnie i dobrze go tolerujących można podawać stężenia wyższe (maksymalnie do 12%), jednak infuzja powinna zawsze być rozpoczynana od małej szybkości i stopniowo zwiększana przy ciągłym monitorowaniu stanu pacjenta.</p>
Właściwości farmakodynamiczne	Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny: normalna	Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny: normalne	Brak danych	Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny:	Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny:

Cecha	Intratect [41, 42]	Kiovig [43]	Pentaglobin [44]	Privigen [45]	Sandoglobulin P [46]
	immunoglobulina ludzka do stosowania dożylnego kod ATC: J06BA02	immunoglobuliny ludzkie do podawania donaczyniowego, kod ATC: J06BA02		immunoglobuliny ludzkie normalne do podawania donaczyniowego, kod ATC: J06BA02	immunoglobuliny normalne, ludzkie, do podawania dożylnego. Kod ATC: J06BA02
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Biotest Pharma GmbH	Baxter AG	Biotest	CSL Behring GmbH	Imed Poland Sp.z o.o.
Data wydania i numer pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania: 15.02.2006 r. Numer pozwolenia: 12115	Data wydania: 19.01.2006 r. Numery pozwoleń: EU/1/05/329/001-006	Brak danych	Data wydania: 25.04.2008 r. Numery pozwoleń: EU/1/08/446/001-007	Data wydania: 31.01.1995 r. Numery pozwoleń: 6171/R/3543 6170/R/3544
Dostępność i stan finansowania w Polsce	Obecnie produkt leczniczy Intratect® jest dostępny w Polsce (8 kodów EAN), jednak nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu dzieci z PNO w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci” (załącznik B.17 do Obwieszczenia MZ). Immunoglobuliny i.v. są finansowane ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego.	Obecnie produkt leczniczy Kiovig® jest dostępny w Polsce (6 kodów EAN) i finansowany ze środków publicznych (6 kodów EAN) w leczeniu dzieci z PNO w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci” (załącznik B.17 do Obwieszczenia MZ). Dodatkowo immunoglobuliny i.v. są finansowane ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego.	Obecnie produkt leczniczy Pentaglobin® jest dostępny w Polsce (3 kody EAN), jednak nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu dzieci z PNO w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci” (załącznik B.17 do Obwieszczenia MZ). Immunoglobuliny i.v. są finansowane ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego.	Obecnie produkt leczniczy Privigen® jest dostępny w Polsce (6 kodów EAN) i finansowany ze środków publicznych (4 kody EAN) w leczeniu dzieci z PNO w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci” (załącznik B.17 do Obwieszczenia MZ). Dodatkowo immunoglobuliny i.v. są finansowane ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego.	Obecnie produkt leczniczy Privigen® jest dostępny w Polsce (2 kody EAN) i finansowany ze środków publicznych (1 kod EAN) w leczeniu dzieci z PNO w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci” (załącznik B.17 do Obwieszczenia MZ). Dodatkowo immunoglobuliny i.v. są finansowane ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego.

Tabela 6. Zestawienie dotyczące wskazań do stosowania - immunoglobuliny i.v. dostępne w Polsce

Produkt leczniczy	Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat)					Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat)			Inne
	Zespół pierwotnego niedoboru odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał	Hipogammaglobulinemia i nawracające infekcje bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których antybiotykoterapia profilaktyczna nie dała zadowalających wyników	Hipogammaglobulinemia i nawracające infekcje bakteryjne u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na immunizację przeciwko pneumokokom	Hipogammaglobulinemia u pacjentów po allogenicznym przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych	Wrodzony zespół AIDS z nawracającymi infekcjami bakteryjnymi	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi	GBS	Choroba Kawasaki	
Octagam	x	x	x	x	x	x	x	x	-
Octagam 10%	x	x	x	x	x	x	x	x	-
Flebogamma DIF #	x	x	x	x	x	x	x	x	-
Gammagard S/D	x	x	x	x	x	x	x	x	1
Gamunex 10%	x	x	x	-	x	x	x	x	2
Ig Vena	x	x	x	x	x	x	x	x	3
Intratect	x	x	x	x	x	x	x	x	-
Kiovig	x	x	x	x	x	x	x	x	4
Pentaglobin	-	-	-	-	-	-	-	-	5
Privigen	x	x	x	x	x	x	x	x	3
Sandoglobulin P	x	x	x	-	x	x	x	x	6

- niewskazany do stosowania u dzieci w wieku 0-2 lat;

- 1- wcześniaki z małą masą urodzeniową; allogeniczny przeszczep szpiku;
- 2- przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna (CIDP); allogeniczne przeszczepianie szpiku kostnego;
- 3- przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna (CIDP);
- 4- wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN);

- 5- leczenie zakażeń bakteryjnych przy równoczesnym stosowaniu antybiotyków; substytucja immunoglobuliny u pacjentów poddanych immunosupresji oraz w przypadku ciężkich nabytych niedoborów przeciwciał (pacjentów o osłabionym układzie immunologicznym i z ograniczoną obroną immunologiczną);
- 6- allogeniczne przeszczepienie szpiku; a także: Profilaktyka i leczenie zakażeń u chorych z wtórnymi zespołami odporności (przewlekła białaczka limfatyczna, AIDS, biorcy przeszczepów szpiku, leczenie immunosupresyjne, itp.); Leczenie ciężkich zakażeń bakteryjnych (posocznice) i wirusowych w skojarzeniu z leczeniem przeciwbakteryjnym i przeciwwirusowym; Profilaktyka – zapobieganie zakażeniom u wcześniaków i noworodków z niską wagą urodzeniową; Leczenie chorób o podłożu immunologicznym (autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, autoimmunologiczna neutropenia, małopłytkowości pochodzenia immunologicznego taka jak potransfuzyjna płamica małopłytkowa i małopłytkowość immunologiczna noworodków, przewlekła zapalna demielinizująca polineuropatia, miastenia); Wywoływanie stanu tolerancji immunologicznej u chorych na hemofilię A z krążącym antykoagulantem i u chorych z nabytym inhibitorem czynnika VIII w przebiegu innych chorób; Zapobieganie nawracającemu poronieniu samoistnemu.

6. Charakterystyka technologii opcjonalnej

Poniżej przedstawiono opis plazmaferezy leczniczej, technologii opcjonalnej finansowanej ze środków publicznych, która, obok leczenia przetoczeniami immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego, stanowi obecną praktykę kliniczną w ocenianym wskazaniu w Polsce.

Plazmafereza całkowita, będąca jednym z rodzajów hemaferazy, czyli usunięcia z krwi określonego składnika, polega na usunięciu 3-4 litrów osocza, zawsze z substytucją (tzw. wymiana osocza, *plasma exchange*). [4] W praktyce klinicznej plazmafereza stosowana jest od około 50 lat, zarówno jako metoda leczenia podstawowego, jak i element terapii uzupełniającej. W neurologii znalazła zastosowanie w chorobach autoimmunologicznych o przewlekłym i ciężkim przebiegu opornym na leczenie. Zespół Guillain-Barre jest jednym ze wskazań do plazmaferezy. [47]

Do hemaferazy służą tzw. separatory komórkowe. Krew pobierana z dościsca żylnego jest poddawana wirowaniu i po rozdzieleniu na erytrocyty i tzw. osocze bogatoskładnikowe, z którego następnie separowany jest określony składnik (krwinki, osocze i różne substancje, np. toksyny), pozostałe krwinki i osocze lub krwinki zawieszane w roztworze zastępującym osocze powracają do pacjenta przez drugie dościsce żyłne. Najczęściej do osiągnięcia efektu klinicznego koniecznych jest kilka zabiegów (szczególnie dotyczy to plazmaferezy), powtarzanych co 2-3 dni. [4]

Bezwzględny przeciwwskazaniem do wykonania hemaferazy, w tym plazmaferezy, jest wstrząs i skrajnie ciężki stan ogólny chorego. Chory kwalifikowany do hemaferazy powinien mieć stężenie hemoglobiny >8 g/dl, a liczba płytek krwi powinna wynosić co najmniej 30 000 μ l. [4] Przeciwwskazaniem do wymiany osocza są głównie niewydolność sercowo-krążeniowa, zaburzenia krzepnięcia krwi, alergia oraz zespół niedoboru przeciwciał. [47]

Powikłania związane z hemaferazą to powikłania związane z:

- wprowadzeniem cewnika do żyły centralnej – krwawienie, odma opłucnowa, zakażenie;
- stosowaniem antykoagulantu – cytrynian wiążący jony wapnia może wywołać tężyczkę;
- zastąpieniem osocza płynami niekoloidalnymi – hipowolemia, hipotensja, wstrząs;
- zmniejszeniem aktywności czynników krzepnięcia – skaza krwotoczna;
- zmniejszeniem stężenia immunoglobulin – zakażenia;
- wymianą osocza na preparat osoczopochodny – możliwość przeniesienia zakażenia wirusowego. [4]

7. Dostępność i finansowanie terapii immunoglobulinami oraz stan finansowania leczenia GBS w Polsce

Aktualnie w Polsce w analizowanym wskazaniu (chorzy z zespołem Guillain-Barre) nie funkcjonuje program lekowy. Pacjenci z GBS są leczeni w ramach leczenia szpitalnego. Zarówno leczenie przetoczeniami immunoglobulin, jak również plazmafereza lecznicza, znajdują się w katalogu świadczeń szpitalnych finansowanych ze środków publicznych. [48, 49] W tabeli poniżej (Tabela 7) zestawiono ogólne warunki, sposób i poziom finansowania tych świadczeń, natomiast szczegółowe dane odnośnie finansowania ze środków publicznych przedstawiono w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na system ochrony zdrowia, będących częścią raportu HTA dla ocenianej interwencji.

W Polsce dostępnych jest 12 produktów leczniczych zawierających immunoglobuliny ludzkie do podawania dożylnego (Tabela 8). Niektóre z nich są finansowane ze środków publicznych dodatkowo w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci” (załącznik B.17 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia). W tabelach poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji i wyłączenia pacjentów oraz schemat dawkowania leków w tym programie lekowym wraz z warunkami realizacji świadczeń (Tabela 9) oraz obecne warunki objęcia refundacją w Polsce produktów leczniczych zawierających immunoglobuliny ludzkie (Tabela 10) [34]). W przypadku dwóch immunoglobulin dożylnych (Gammagard S/D® oraz Kiovig®) Prezes AOTM w dniu 7 lipca 2014 r. wydał pozytywną rekomendację w odniesieniu do stosowania w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności u dorosłych (Tabela 8 oraz rozdział 9).

W Tabeli 11 przedstawiono proponowany program lekowy, którego zakres został ustalony przez Ministerstwo Zdrowia, dotyczący leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych, w tym w zespole Guillain-Barre.

Jedyną technologią opcjonalną, w tym refundowaną technologią opcjonalną, która jest stosowana obecnie i może zostać zastąpiona przez immunoglobuliny w podaniu dożylnym jest plazmafereza. Ze względu na to, iż immunoglobuliny dożylne są już obecnie finansowane ze środków publicznych, po podjęciu pozytywnej decyzji o ich refundacji w ramach programu lekowego, zmieni się wyłącznie sposób finansowania tego leczenia w Polsce. Profil pacjenta kwalifikowanego do tej pory do jednej z opcji terapeutycznych (plazmafereza vs immunoglobuliny i.v.) nie powinien się zmienić.

Tabela 7. Sposób i poziom finansowania leczenia przetoczeniami immunoglobulin oraz plazmaferezy leczniczej w ramach leczenia szpitalnego [48, 49]

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Tryb realizacji świadczeń			Uwagi	Możliwość sumowania		
			ambulatoryjny	jednodniowy	hospitalizacja		kat. 1a	kat. 1b	świadczenie dedykowane do sumowania dla określonego świadczenia
5.53.01.0001401	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	6		X	X	- za każdy 1 gram immunoglobulin; - zgodnie z ChPL (z wyłączeniem dzieci leczonych w ramach programu lekowego: Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci immunoglobulinami);	X		5.52.01.0001464 5.52.01.0001467
5.53.01.0000938	Plazmafereza lecznicza	71			X	substytucja do 3 000 ml	X	X	

Tabela 8. Zestawienie immunoglobulin i.v. dostępnych w Polsce [33, 34]

Nazwa	Nazwa międzynarodowa	Dawka	Opak. handl.	Kat. dost.	Podmiot odpow./ Importer równ.	EAN	Rekomendacja AOTM – PNO u dorosłych	Refundacja - PNO u dzieci
Flebogamma DIF	Immunoglobulinum humanum normale	0,05 g/ml	1 fiol.a 10ml	Rpz	INSTITUTO GRIFOLS S.A., HISZPANIA	5909990797851	-	-
			1 fiol.a 50ml			5909990797899	-	Tak
			1 fiol.a 100ml			5909990797868	-	Tak
			1 fiol.a 400ml			5909990797882	-	Tak
			1 fiol.a 200ml			5909990797875	-	Tak
		0,1 g/ml	1 fiol.a 200ml			5909990836062	-	Tak
			1 fiol.a 100ml			5909990836055	-	Tak
			1 fiol.a 50ml			5909990836079	-	Tak
Flebogamma IV	Immunoglobulinum humanum	-	1 but.a 200ml	Rp	INSTITUTO GRIFOLS S.A., HISZPANIA	5909990741045	-	-
		-	1 but.a 100ml			5909990741038	-	-
		-	1 but.a 50ml			5909990741021	-	-

Nazwa	Nazwa międzynarodowa	Dawka	Opak. handl.	Kat. dost.	Podmiot odpow./ Importer równ.	EAN	Rekomendacja AOTM – PNO u dorosłych	Refundacja - PNO u dzieci
		-	1 fl.a 10ml			5909990741014	-	-
		2,5 g/50ml	1 but.	Lz		-	-	-
Gammagard S/D	Immunoglobulinum humanum	10 g	1 fiol. (+1zest.)	Rp	BAXTER POLSKA SP. Z O. O., POLSKA	5909990756315	-	-
		0,5 g				5909990756018	-	-
		5 g				5909990756216	Tak	Tak
		2,5 g				5909990756117	-	-
Gamunex 10%	Immunoglobulinum humanum	0,1 g/ml	1 fiol.a 50ml	Rp	PHARMA INNOVATIONS SP. Z O.O., POLSKA	5909990043859	-	-
			1 fiol.a 200ml			5909990043873	-	-
			1 fiol.a 100ml			5909990043866	-	-
			1 fiol.a 10ml			5909990043842	-	-
Ig Vena	Immunoglobulinum hum.normal.ad usum intrav	0,05 g/ml	1 fiol.a 100ml	Lz	KEDRION S.P.A., WŁOCHY	5909990049875	-	Tak
			1 fiol.a 20ml			5909990049868	-	Tak
			1 fiol.a 50ml			5909990049851	-	Tak
			1 fiol.a 200ml			5909990049882	-	Tak
Intratect	Immunoglobulinum hum.normal.ad usum intrav	0,05 g/ml	1 fiol.a 20ml	Rp	BIOTEST PHARMA GMBH, NIEMCY	5909990571741	-	-
			1 fiol.a 50ml			5909990571758	-	-
			1 fiol.a 200ml			5909990571772	-	-
			1 fiol.a 100ml			5909990571765	-	-
	Immunoglobulinum humanum	100 g/l	1 fiol.a 10ml			5909991071806	-	-
			1 fiol.a 50ml			5909991071820	-	-
			1 fiol.a 100ml			5909991071837	-	-
			1 fiol.a 200ml			5909991071844	-	-
Kiovig	Immunoglobulinum	0,1 g/ml	1 fiol.a 300ml	Rp	BAXTER AG, NIEMCY	5909990782208	Tak	Tak

Nazwa	Nazwa międzynarodowa	Dawka	Opak. handl.	Kat. dost.	Podmiot odpow./ Importer równ.	EAN	Rekomendacja AOTM – PNO u dorosłych	Refundacja - PNO u dzieci
	humanum		1 fiol.a 200ml			5909990425181	Tak	Tak
			1 fl.a 50ml			5909990425167	Tak	Tak
			1 fiol.a 100ml			5909990425174	Tak	Tak
			1 fiol.a 25ml			5909990425150	Tak	Tak
			1 fiol.a 10ml			5909990425143	Tak	Tak
Octagam	Immunoglobulinum humanum	5 g/100ml	100 ml	Rp	OCTAPHARMA (IP) LTD, WIELKA BRYTANIA	5909990762613	-	Tak
		10 g/200ml	1 but.a 200ml			5909990762712	-	Tak
		2,5 g/50ml	1 but.a 50ml			5909990762514	-	Tak
Octagam 10%	Immunoglobulinum humanum normale	0,1 g/ml	50 ml (butelka)	Lz	OCTAPHARMA (IP) LTD, WIELKA BRYTANIA	5909990763870	-	Tak
			100 ml (butelka)			5909990763887	-	Tak
			200 ml (butelka)			5909990763894	-	Tak
			1 fiol.a 20ml			5909990763863	-	Tak
Pentaglobin	Immunoglobulinum humanum	0,05 g/ml	1 fiol.a 10ml	Rp	BIOTEST PHARMA GMBH, NIEMCY	5909990853274	-	-
			1 fiol.a 100ml			5909990066742	-	-
			1 fiol.a 50ml			5909990066735	-	-
Privigen	Immunoglobulinum humanum normale	0,1 g/ml	1 fiol.a 50ml	Rpz	CSL BEHRING GMBH, NIEMCY	5909990725786	-	Tak
			1 fiol.a 200ml			5909990725809	-	Tak
			1 fiol.a 100ml			5909990725793	-	Tak
			3 fiol.a 100ml			5909990725830	-	-
			3 fiol.a 200ml			5909990725847	-	-
			1 fiol.a 25ml			5909990725823	-	Tak
Sandoglobulin P	Immunoglobulinum humanum	6 g	1 fiol.s.subs.	Rp	IMED POLAND SP. Z O.O., POLSKA	5909990354412	-	Tak
		3 g				5909990354313	-	-

Rp – leki wydawane z przepisu lekarza; Rpz - leki wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania; Lz – leki stosowane wyłącznie w lecznictwie zamkniętym.

Tabela 9. Program lekowy „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci” (ICD-10 D 80, w tym: D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D 81 w całości; D 82, w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83, w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.3, D 83.8, D 83.9; D 89)

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie lekowym	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego
<p>1. Kryteria kwalifikacji 1) rozpoznanie pierwotnych zaburzeń odporności - według definicji WHO (World Health Organization na podstawie klasyfikacji IUIS: Frontiers in Immunology, 2011; 2: 54); 2) wykluczenie innych przyczyn zaburzeń odporności; 3) stężenie IgG poniżej 400mg/dl jest wskazaniem do rozpoczęcia terapii substytucyjnej; Kwalifikacja do programu przeprowadzana jest przez lekarza specjalistę immunologii klinicznej, a w uzasadnionych przypadkach trudnych klinicznie, po zasięgnięciu opinii konsultanta wojewódzkiego lub konsultanta krajowego w dziedzinie immunologii klinicznej.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia Ciężkie uogólnione reakcje nadwrażliwości na immunoglobuliny lub inny składnik preparatu. Towarzyszący niedoborowi IgG niedobór IgA z występowaniem przeciwciał przeciwko IgA wymaga leczenia w ośrodku z oddziałem intensywnej terapii.</p>	<p>1. Dawkowanie 1.1. Pierwsze podanie immunoglobulin w dawce 0,6-0,8 g/kg m.c. we wlewie iv. w celu znormalizowania poziomu stężenia IgG w surowicy (dawka może być podzielona na dwa wlewy w odstępie 24 godzin). 1.2. Kontynuacja leczenia wlewaniami w dawce do 0,6 g/kg m. c. w odstępach 3 do 5 tygodni. Modyfikacja dawki odpowiednio do udokumentowanego, osiągniętego ochronnego poziomu IgG w surowicy i stanu klinicznego pacjenta. Ewentualne dodatkowe przetoczenia przy ciężkich infekcjach. W szczególnych przypadkach dawkę można zwiększyć do 0,8 g/kg m.c.). W przypadku postaci farmaceutycznej do podań podskórnych preparat powinien umożliwić osiągnięcie stałego poziomu IgG. Świadczeniobiorca może wymagać podania dawki nasycającej co najmniej 0,2 do 0,5 g/kg m.c. w okresie tygodnia (0,1 do 0,15 g/kg masy ciała w okresie jednego dnia). Po osiągnięciu stałego poziomu skumulowanej dawki miesięcznej rzędu 0,4 do 0,8 g/kg m.c. należy oznaczyć stężenia minimalne w celu dostosowania dawek i odstępu pomiędzy dawkami. Dawkowanie preparatów gammaglobulin do podawania podskórnego: Podskórne preparaty gammaglobulin wydawane są przez szpital (Poradnia Immunologii lub Oddział Immunologii) do domu. Świadczeniobiorca samodzielnie lub z pomocą podaje je przez pompę infuzyjną nie częściej niż 1 raz w tygodniu. Zależnie od stanu pacjenta i poziomu IgG w surowicy system podawania może być modyfikowany w ten sposób, że podanie leku następuje 1 raz na 7 – 14 dni. Sumaryczna miesięczna dawka odpowiada dawkom preparatów dożylnych.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji: 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) AIAT; 3) AspAT; 4) oznaczanie subpopulacji limfocytów; 5) oznaczanie poziomu immunoglobulin i podklas IgG lub swoistych przeciwciał; 6) proteinogram; 7) badanie czynności fagocytarnych i neutralizacji patogenów; 8) badanie ekspresji cząstek adhezyjnych; 9) badanie składowych dopełniacza; 10) test stymulacji limfocytów.</p> <p>W przypadku preparatów gammaglobulin do podawania dożylnego lub podskórnego: badania wirusologiczne (zakażenia HBV, HCV) - przed włączeniem leczenia. O zestawie badań decyduje lekarz specjalista immunologii klinicznej podczas kwalifikacji do programu.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia 2.1 Immunoglobuliny dożylne Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem leku zgodnie z harmonogramem dawkowania: a) morfologia krwi z rozmazem, b) AIAT, c) AspAT, d) poziom IgG w surowicy. Raz na 3 miesiące (przed podaniem immunoglobulin); w przypadku braku komplikacji raz na pół roku: - oznaczanie stężenia immunoglobulin IgG i podklas IgG lub swoistych przeciwciał w surowicy krwi. W przypadku wskazań dodatkowo:</p>

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie lekowym	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego
		<p>a) IgA w surowicy krwi, b) IgM w surowicy krwi. Raz na 6 miesięcy: - USG jamy brzusznej. Powikłania infekcyjne stanowią wskazania do wykonania badań: a) oznaczanie stężenia immunoglobulin IgG i podklas IgG lub swoistych przeciwciał w surowicy krwi. b) IgA w surowicy krwi, c) IgM w surowicy krwi, d) USG jamy brzusznej.</p> <p>2.2 Immunoglobuliny podskórne Badania kontrolne są wykonywane standardowo co 4-6 miesięcy: a) badania efektywności leczenia (stężenie IgG i podklas IgG lub swoistych przeciwciał), b) morfologia krwi z rozmazem, c) AlAT, d) AspAT. Raz na 6 miesięcy: - USG jamy brzusznej. Raz na rok: - badania wirusologiczne (zakażenia HBV, HCV). O zestawie badań w trakcie monitorowania leczenia w ramach programu lekowego decyduje lekarz specjalista immunologii klinicznej.</p>

Tabela 10. Warunki objęcia refundacją w Polsce produktów leczniczych zawierających immunoglobuliny ludzkie (35 produktów leczniczych – immunoglobuliny i.v. oraz immunoglobuliny s.c. - refundowane w leczeniu PNO u dzieci) [34]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opak.	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji / okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Załącznik z opisem programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności / Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Immunoglobulinum humanum	FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 200 ml	5909990797875	2012-07-01 / 2 lata	1066.0, Immunoglobulinum humanum	1890	1984,5	1701	B.17. („Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci”)	bezpłatne / 0
	FLEBOGAMMA DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 400 ml	5909990797882			3780	3969	3402		
	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990797868			945	992,25	850,5		
	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990797899	472,5		496,13	425,25			
	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990836055	2014-01-01 / 2 lata		1890	1984,5	1701		
	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 200 ml	5909990836062			3780	3969	3402		
	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990836079			945	992,25	850,5		
	Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g	1 fiol.a 10 ml	5909990425143			205,2	215,46	170,1		
	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990425150			513	538,65	425,25		
	Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g	1 fiol.a 50 ml	5909990425167			1026	1077,3	850,5		
	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990425174			2052	2154,6	1701		
	Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g	1 fiol.a 200 ml	5909990425181			4104	4309,2	3402		
	Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g	1 fiol.a 300 ml	5909990782208			6156	6463,8	5103		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opak.	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji / okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Załącznik z opisem programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności / Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990725786			1053	1105,65	850,5		
	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990725793			2106	2211,3	1701		
	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 200 ml	5909990725809			4212	4422,6	3402		
	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990725823			526,5	552,83	425,25		
Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum	Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 g	1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik	5909990756216			1150,2	1207,71	850,5		
	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.a 50 ml + zest. do infuzji	5909990049851			499,5	524,48	425,25		
	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.a 20 ml	5909990049868			199,8	209,79	170,1		
	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.a 100 ml + zest. do infuzji	5909990049875			999	1048,95	850,5		
	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.a 200 ml + zest. do infuzji	5909990049882			1998	2097,9	1701		
	Octagam, roztwór do infuzji, 2,5 g/50 ml	1 but.a 50 ml	5909990762514			615,6	646,38	425,25		
	Octagam, roztwór do infuzji, 5 g/100 ml	1 but.a 100 ml	5909990762613			1231,2	1292,76	850,5		
	Octagam, roztwór do infuzji, 10 g/200 ml	1 but.a 200 ml	5909990762712			2462,4	2585,52	1701		
	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 but.a 20 ml	5909990763863			492,48	517,1	340,2		
	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 but.a 50 ml	5909990763870	1231,2	1292,76	850,5				

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opak.	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji / okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Załącznik z opisem programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności / Wysokość dopłaty świadczenia biorcy		
	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 but.a 100 ml	5909990763887			2462,4	2585,52	1701				
	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 but.a 200 ml	5909990763894			4924,8	5171,04	3402				
	Sandoglobulin P, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 6 g	1 but.a 6 g	5909990354412			972	1020,6	1020,6				
Immunoglobulinum humanum	Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990869541		1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum	227,88	239,27	239,27				
	Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990869572			455,76	478,55	478,55				
	Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990869657			911,52	957,1	957,1				
Immunoglobulinum humanum normale	Gammanorm, roztwór do wstrzykiwań, 165 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990729883			432	453,6	397,61				
	Subcuvia, roztwór do wstrzykiwań, 0,16 g/ml	10 ml	5909990420490			367,2	385,56	385,56				

Tabela 11. Proponowany zakres programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych” (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0) (zakres programu ustalony przez Ministerstwo Zdrowia)

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie lekowym	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego
<p>4. Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikowani są pacjenci, u których przeprowadzono diagnostykę w oparciu o ocenę stanu neurologicznego wg. ustalonych zasad oraz wykluczono inne przyczyny obserwowanych zaburzeń.</p> <p>4.1. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP): 1) potwierdzenie badaniami EMG co najmniej 4 nerwów.</p> <p>4.2. Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN): 1) potwierdzenie badaniem EMG co najmniej 6 nerwów; 2) postępująca niesprawność ruchowa określona w skali MRC⁺ w okresie ostatnich 3 miesięcy.</p> <p>4.3. Miastenia (MG): 1) ocena wydolności oddechowej; 2) narastanie zaburzeń oddechowych wymagających mechanicznej wentylacji lub narastający zespół opuszkowy.</p> <p>4.4. Zespoły paranowotworowe o ostrym i podoстрыm przebiegu klinicznym takie jak zespół miastenicznym Lamberta-Eatona, zapalenie limbiczne mózgu, polineuropatia ruchowa lub ruchowoczuciowa (2 z 3-ech) udokumentowane badaniami dodatkowymi: 1) poziom przeciwciał przeciwnowotworowych; 2) EMG; 3) RM.</p> <p>4.5. Zapalenie skórno-mięśniowe (DM): 1) nieskuteczne leczenie kortykosteroidami (terapia 2. rzutu).</p> <p>4.6. Miopatie zapalne: 1) nieskuteczne leczenie kortykosteroidami (terapia 2. rzutu).</p> <p>4.7. Zespół Guillain-Barre: 1) narastające objawy niesprawności ruchowej; 2) narastający niedowład mm. twarzy; 3) dyzartia; 4) dysfagia; 5) zaburzenia oddechowe.</p> <p>4.8. Zespół Devica potwierdzony badaniami: 1) RM mózgu i rdzenia kręgowego;</p>	<p>2. Dawkowanie</p> <p>1.1. Pierwsze podanie immunoglobulin w dawce 0,4 g/kg m.c. we wlewie iv., ogółem dawka leku 1-2 g/kg m.c. w ciągu 2-5 dni.</p> <p>1.2. Kontynuacja leczenia w zależności od stanu neurologicznego wlewaniami w dawce do 0,4 g/kg m.c. w odstępach 1-2 g/kg m.c. w ciągu 2-5 dni.</p> <p>W przypadku terapii podtrzymującej MMN dawkowanie ustala się indywidualnie.</p>	<p>3. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 11) morfologia krwi z rozmazem; 12) AIAT; 13) AspAT; 14) oznaczenie poziomu immunoglobulin i podklas IgA lub swoistych przeciwciał; 15) proteinogram; 16) EMG; 17) RM; 18) badanie płynu mózgowo-rdzeniowego; 19) poziom przeciwciał przeciwnowotworowych; 20) poziom przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4); 21) wzrokowe potencjały wywołane; 22) poziom przeciwciał anty-NMDA; 23) konsultacja ginekologiczna. <p>O zestawie badań decyduje lekarz specjalista podczas kwalifikacji do programu w zależności od zespołu klinicznego.</p> <p>4. Monitorowanie leczenia Badanie przeprowadzone przed każdym podaniem leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) AIAT; 3) AspAT; 4) proteinogram; 5) oznaczenie poziomu immunoglobulin i podklas IgA lub swoistych przeciwciał.

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie lekowym	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego
<p>2) potencjałów wzrokowych; 3) oznaczeniem przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4); 4) badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego.</p> <p>4.9. Zapalenie mózgu anty-NMDA potwierdzone: 1) RM mózgu; 2) badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego; 3) badaniem poziomu przeciwciał NMDA.</p> <p>Dodatkowo wymagana jest konsultacja ginekologiczna.</p> <p>5. Określenie czasu trwania leczenia w programie Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>6. Kryteria wyłączenia Nadwrażliwość na immunoglobuliny lub inny składnik preparatu.</p> <p>W przypadkach wyjątkowych, w których pomimo stwierdzenia obecności przeciwciał przeciwko IgA zachodzi bezwzględna konieczność leczenia immunoglobulinami terapia powinna być prowadzona w Oddziale Intensywnej Terapii.</p>		

8. Wytyczne, standardy i rekomendacje kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych, standardów i rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania u pacjentów z GBS, a także oceny aktualnej sytuacji dotyczącej tego wskazania w Polsce i na świecie przeszukano m.in. następujące bazy informacji medycznej:

- *National Guideline Clearinghouse (NGC),*
- *Trip Database,*
- *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH),*
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*

oraz strony internetowe instytucji zagranicznych (towarzystw naukowych i organizacji właściwych dla typu ocenianego świadczenia i wskazania klinicznego):

- *The European Academy of Neurology (EAN),*
- *American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM),*
- *American Academy of Neurology (AAN),*
- *The Association of British Neurologists (ABN),*
- *World Federation of Neurology (WFN),*
- *The Canadian Neurological Sciences Federation (CNSF),*
- *Child Neurology Society (CNS),*

oraz towarzystw krajowych:

- *Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN),*
- *Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND),*

a także wykorzystano wyszukiwarkę Google. Szczegółowe informacje odnośnie do wykorzystanych źródeł informacji medycznej, sposobu oraz okresu ich przeszukania zamieszczono w Analizie Klinicznej będącej częścią raportu HTA dla produktu leczniczego Octagam®/Octagam 10%® w ocenianym wskazaniu.

W ramach niniejszej analizy odnaleziono rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące terapii pacjentów z GBS, które zostały wydane przez następujące instytucje i organizacje:

- EFNS - *The European Federation of Neurological Societies* (Europa),
- AANEM - *American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine* (Stany Zjednoczone),
- AAN - *American Academy of Neurology* (Stany Zjednoczone),
- *The National Advisory Committee on Blood and Blood Products (NAC)* oraz *Canadian Blood Service* (Kanada),
- *Department of Neurology Nizam's Institute of Medical Sciences* (Indie),
- *Department of Health, UK* (Wielka Brytania).

Odnaleziono również stanowisko grupy ekspertów polskich dotyczące stosowania dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego oraz zalecenia polskie, które opierały się na wytycznych klinicznych powyżej wymienionych instytucji i organizacji (przede wszystkim EFNS oraz AANEM), a także randomizowanych badaniach klinicznych oraz przeglądach systematycznych opracowanych przez The Cochrane Collaboration.

Dodatkowo odnaleziono przegląd wytycznych dotyczących stosowania (w tym przygotowanie, sposób podania, bezpieczeństwo) immunoglobulin w podaniu dożylnym opracowany przez CADTH.

Szczegółowy opis poszczególnych zaleceń polskich oraz rekomendacji zagranicznych w ocenianym wskazaniu przedstawiono powyżej (rozdział 4.9 oraz rozdział 4.10), natomiast zestawienie wszystkich rekomendacji i wytycznych klinicznych przedstawiono poniżej (Tabela 12).

Odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące terapii pacjentów z GBS są spójne. We wszystkich z nich zaleca się podanie IVIG lub PE u pacjentów z GBS o znacznym nasileniu objawów. Można te terapie rozważać również w przypadku pacjentów mniej obciążonych (zasada dobrej praktyki). Poza wymienionymi wyżej terapiami brak innych alternatywnych opcji terapeutycznych, które mogłyby być standardowo stosowane w ocenianym wskazaniu. Większość odnalezionych wytycznych zaleca podawanie IVIG w dawce 0,4 g/kg m.c./dzień przez 5 dni (łącznie 2 g/kg m.c.). Liczba zabiegów PE powinna być natomiast dostosowana do nasilenia objawów choroby; u pacjentów z ciężką postacią GBS jest to zwykle 5 zabiegów.

Na podstawie przedstawionych zaleceń i wytycznych postępowania klinicznego ocenia się, iż jedyną opcją terapeutyczną rekomendowaną i stosowaną w leczeniu pacjentów z GBS, która może stanowić alternatywę dla immunoglobulin w podaniu dożylnym, jest plazmafereza lecznicza.

Tabela 12. Rekomendacje, standardy i wytyczne kliniczne odnośnie do stosowanego leczenia u pacjentów z GBS

Instytucja / organizacja lub autor	Terapie zalecane	Terapie niezalecane	Brak rekomendacji
EFNS 2008 [14, 25] (Europa)	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG lub PE • IVIG u dzieci z GBS 	<ul style="list-style-type: none"> • PE + IVIG 	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG po nawrocie choroby lub nieodpowiadający na leczenie (II rzut) (zasada dobrej praktyki klinicznej) • IVIG w łagodnej postaci GBS i zespole MF (brak dowodów naukowych)
AANEM 2009 [15] (Stany Zjednoczone)	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG (dorośli, dzieci) lub PE 	<ul style="list-style-type: none"> • PE + IVIG 	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG po nawrocie choroby (II rzut) • IVIG po >2 tyg. od wystąpienia objawów choroby
AAN 2012 [16, 17, 18, 19] (Stany Zjednoczone)	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG lub PE 	<ul style="list-style-type: none"> • PE + IVIG • IVIG + metyloprednizolon • steroidy 	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG u dzieci z GBS • IVIG w zespole MF
The National Advisory Committee on Blood and Blood Products (NAC) oraz Canadian Blood Service 2007 [20, 21] (Kanada)	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG lub PE • IVIG u pacjentów z łagodną postacią GBS z progresją objawów • IVIG w przypadku nawrotu po wcześniejszej odpowiedzi na IVIG • IVIG w terapii zespołu MF i innych wariantów GBS 	-	-
Department of Neurology Nizam's Institute of Medical Sciences 2012 [22] (Indie)	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG lub PE (dorośli, dzieci) • IVIG w przypadku nawrotu po wcześniejszej odpowiedzi na IVIG • IVIG u pacjentów z łagodną postacią GBS 	<ul style="list-style-type: none"> • PE + IVIG • steroidy 	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG i PE w zespole MF
Department of Health, UK 2011 [23, 24] (Wielka Brytania)	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG jest rekomendowany u pacjentów ze znaczną niepełnosprawnością (2g/kg m.c. zwykle w ciągu 5 dni; kolejna dawka może zostać rozważona) • PE jest technologią alternatywną dla IVIG <p>Leczenie powinno być rozpoczęte jak najszybciej, najlepiej w ciągu pierwszych 2 tygodni choroby.</p>	-	-

Instytucja / organizacja lub autor	Terapie zalecane	Terapie niezalecane	Brak rekomendacji
Siemiński 2012 [27] (Polska)	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG lub PE • ponownie IVIG w przypadku niesatysfakcjonującej odpowiedzi po IVIG • IVIG jako jedyna alternatywa u pacjentów z przeciwwskazaniami do PE 	<ul style="list-style-type: none"> • PE + IVIG • kortykosteroidy • interferon beta 1a • mózgowy czynnik wzrostu • filtracja płynu mózgowo-rdzeniowego • poliglikozyd tripterygium (chiński lek ziołowy) 	-
Drac 2009 [28] (Polska)	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG lub PE • powtórna terapia w przypadku nawrotu choroby • u osób z łagodnym przebiegiem choroby, w tym w zespole MF – brak leczenia przyczynowego • IVIG u dzieci i kobiet w ciąży 	<ul style="list-style-type: none"> • PE + IVIG • steroidy* (*w wybranych przypadkach dopuszcza się podanie metyloprednizolonu po leczeniu wlewami immunoglobulin) 	<ul style="list-style-type: none"> • filtracja płynu mózgowo-rdzeniowego • immunoabsorpcja • leki hamujące cyklooksygenazę 2 • linomid • czynniki neurotroficzne • czynniki wzrostu (interwencje stosowane jak dotąd bardzo rzadko, o nieudowodnionej skuteczności)
Korsak 2011 [29, 30] (Polska)	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG i PE 	-	-
Stępień 2011 [31] (Polska)	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG i PE • przy braku odpowiedzi na leczenie IVIG i pogarszaniu się stanu zdrowia – PE • przy przeciwwskazaniach do PE - IVIG • przy nawrotach - IVIG 	<ul style="list-style-type: none"> • PE + IVIG 	-
CADTH 2011 [32] (Kanada)	<p>Przegląd doniesień naukowych, w tym wytycznych dotyczących stosowania immunoglobulin w podaniu dożylnym.</p> <p>Uwzględniono 4 wytyczne postępowania dotyczące stosowania IVIG:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ontario Regional Blood Coordinating Network. Ontario intravenous immune globulin (IVIG) utilization guidelines. Toronto: ORBCN; 2009 - http://www.transfusionontario.org/media/IVIG%20GuidelinesFINAL.pdf • Shehata N, Palda V, Bowen T, Haddad E, Issekutz TB, Mazer B, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence-based practice guideline. Transfus Med Rev. 2010 Jan;24 Suppl 1:S28-S50. • Clinical guidelines for immunoglobulin use. London: Department of Health; 2008 - http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_085232.pdf • Royal College of Nursing. Standards for infusion therapy: the RCN IV therapy forum. London: Royal College of Nursing; 2010 - http://www.rcn.org.uk/_data/assets/pdf_file/0005/78593/002179.pdf. <p>Przedstawiono najważniejsze rekomendacje odnośnie do sposobu przygotowania preparatów, sposobu podania, a także monitorowania pacjenta, u którego stosuje się leczenie z zastosowaniem IVIG.</p>		

9. Rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji i agencji HTA odnośnie stosowania immunoglobulin i.v. w leczeniu GBS

W ramach niniejszej analizy poszukiwano rekomendacji oraz decyzji finansowych dotyczących stosowania immunoglobulin do podawania dożylnego, w tym produktu leczniczego Octagam® oraz Octagam 10%®, w leczeniu GBS, wydanych przez następujące instytucje i agencje HTA:

- AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych (Polska),
- NICE - *National Institute for Health and Clinical Excellence* (Wielka Brytania),
- SMC - *Scottish Medicines Consortium; NHS Scotland* (Szkocja),
- AWMSG - *All Wales Medicines Strategy Group* (Walia),
- CADTH - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Kanada),
- PBAC - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; Australian Government – Department of Health and Ageing* (Australia),
- HAS - *Haute Autorite de Sante* (Francja).

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji lub decyzji finansowych odnośnie stosowania immunoglobulin w podaniu dożylnym w leczeniu GBS wydanych przez AOTM, NICE, SMC, CADTH oraz PBAC. Odnaleziono natomiast rekomendacje / decyzje finansowe wydane przez AWMSG oraz HAS dotyczące leczenia pacjentów z GBS immunoglobulinami dożylnymi (Tabela 13).

Dodatkowo przedstawiono inne stanowiska, opinie i rekomendacje AOTM dotyczące ocenianej technologii medycznej (niezależnie od wskazania do stosowania) (Tabela 14). Nie odnaleziono żadnych rekomendacji/stanowisk/opinii AOTM dotyczących alternatywnych technologii medycznych (plazmafereza lecznicza) w leczeniu GBS.

Oceniane technologie medyczne (Octagam® / Octagam 10%®) nie były do tej pory przedmiotem oceny AOTM w zakresie wniosku refundacyjnego. 7 lipca 2014 r. Rada Przejrzystości AOTM wydała natomiast Stanowisko w sprawie oceny leku Kiovig, leku Gammagard S/D oraz leku Subcuvia we wskazaniu: leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych [53], a Prezes AOTM wydał Rekomendację w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Kiovig, Gammagard S/D oraz 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) [54]. (Tabela 14)

Tabela 13. Rekomendacje/decyzje finansowe wybranych instytucji dotyczące immunoglobulin w leczeniu GBS

Instytucja	Rekomendacja oraz uzasadnienie
AWMSG (Reference No. 1548) [55]	Stosowanie immunoglobuliny ludzkiej normalnej (Aragam®) w ramach finansowania przez NHS Wales w leczeniu substytucyjnym u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w m.in. PNO oraz immunomodulacji m.in. w GBS nie może być zaaprobowane. Leczenie to nie może być poparte, ponieważ do tej pory ani NICE ani AWMSG nie przeprowadziło oceny tej technologii medycznej. Interwencja nie powinna być dlatego przepisywana i stosowana rutynowo w ramach NHS Wales w ocenianych wskazaniach.
HAS [56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67]	Pozytywna rekomendacja dla następujących preparatów zawierających immunoglobulinę ludzką normalną: Nanogam, Octagam, Tegeline, Privigen, Flebogamma DIF, Clairyg, Sandoglobuline, Endobuline, Kiovig, Gammagard

Tabela 14. Rekomendacje/stanowiska/opinie AOTM dotyczące stosowania immunoglobulin ludzkich

Numer i data wydania dokumentu	Rekomendacja / Stanowisko / Opinia Rady Przejrzystości lub Prezesa AOTM	Uzasadnienie
Opinia Rady Przejrzystości nr 98/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r. o utworzeniu odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: immunoglobulinum ze względu na drogę podania [50]	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne utworzenie odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: immunoglobulinum ze względu na drogę podania.	Obecnym standardem leczenia substytucyjnego pierwotnych niedoborów odporności u dzieci są preparaty immunoglobulin podawane dożylnie, jak i podskórnie. Skutkuje to koniecznością utworzenia odrębnych grup limitowych immunoglobulin ze względu na drogę podania, w tym w szczególności, podawanych podskórnie, co jest zgodne z zapisami ustawy refundacyjnej. Stosowanie terapii podskórnymi preparatami immunoglobulin otworzyło nowe możliwości terapeutyczne, u niektórych pacjentów stanowi jedyną możliwą drogę podania tego preparatu, wpłynęło na poprawę jakości ich życia. Skuteczność przy podawaniu preparatów immunoglobulin drogą dożylną i podskórną jest porównywalna, podawana jest taka sama dawka miesięczna. Niektóre dane podają, iż to przy drodze podawania podskórnej obserwowano mniejszą liczbę zakażeń i mniejsze zużycie antybiotyków. Ponieważ przy podawaniu podskórnym vs droga dożylna immunoglobulin obserwowano mniejszą liczbę powikłań i większe bezpieczeństwo dla pacjentów, lekarze prowadzący leczenie w ramach programów lekowych powinni mieć możliwość indywidualnego doboru leczenia, w tym drogi podania leku, z możliwością jego refundacji.
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 [51]	Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIG)” jako świadczenia gwarantowanego, przy czym w przypadku stwierdzenia rozsianego powinna to być jedynie postać rzutowo-remisyjna.	Stanowisko Rady Przejrzystości nie dotyczyło leczenia GBS. Zakwalifikowanie leczenia przetoczeniami immunoglobulin (IVIG) w chorobach neurologicznych jako świadczenia gwarantowanego może być traktowane jako usankcjonowanie stanu faktycznego, gdyż technologia ta już obecnie jest finansowana przez płatnika publicznego w ramach świadczenia 5.53.01.0001401 z „Katalogu świadczeń do sumowania” (świadczenie 5.52.01.00011464 – hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych, w tym immunoglobulin, nie jest wymienione przez płatnika w sprawozdaniu za lata 2008-2013 w kontekście leczenia chorób neurologicznych we wskazaniach będących przedmiotem zlecenia). IVIG traktowane jest zależnie od wskazań jako postępowanie I, II lub III rzutu. Dwóch ekspertów uważa, że IVIG nie powinno być świadczeniem gwarantowanym jedynie w przypadkach stwierdzenia rozsianego. W pozostałych wskazaniach objętych zleceniem eksperti przewidują stosowanie IVIG w mniejszych lub mniejszych, ale znaczących procentowo grupach chorych, zależnie od ich sytuacji klinicznej, zgodnie zresztą z podobnymi wytycznymi i rekomendacjami EFNS oraz AANEM. Podobnie jak w innych wskazaniach, w których rozpatrywane świadczenie dotychczas nie było objęte finansowaniem, stosowanie IVIG w stwierdzeniu rozsianym wymaga jeszcze wypowiedzenia się od strony merytorycznej środowiska neurologów, gdyż jak wynika ze sprawozdania płatnika świadczenie to było zlecane w poszczególnych latach od roku

Numer i data wydania dokumentu	Rekomendacja / Stanowisko / Opinia Rady Przejrzystości lub Prezesa AOTM	Uzasadnienie
		<p>2010 porównywalnie często jak plazmafereza lecznicza w wyselekcjonowanych grupach chorych z MS. Jednocześnie w rekomendacjach EFNS wymienione są odpowiednie zalecenia dotyczące stosowania IVIG w wybranych przypadkach postaci rzutowo-remitującej stwardnienia rozsianego (RRMS).</p> <p>Dane epidemiologiczne, koszty leczenia w wymienionych wskazaniach, dawkowanie, a także krotność rozliczonych produktów oraz różnice w tym zakresie między danymi zawartymi w zleceniu, a danymi sprawozdawczymi ze strony płatnika wymagają uzgodnienia między zainteresowanymi stronami. Na podstawie sprawozdania płatnika za lata 2008-2012 (pominięto rok 2013 jako niepełny okres sprawozdawczy) można stwierdzić zbliżone z roku na rok proporcje zleceń IVIG między poszczególnymi wskazaniami oraz w obrębie tych samych wskazań zachowane proporcje między IVIG, a plazmaferezą leczniczą (kod świadczenia 5.53.01.0000938). Może to wskazywać na stosowanie stałych kryteriów kwalifikacji pacjentów do omawianych świadczeń przez świadczeniodawców.</p> <p>W latach 2010 – 2012 wzrosła liczba chorych, u których zlecano IVIG w porównaniu z latami 2008-2009, ale w okresie 2010-2012 utrzymuje się na względnie stałym poziomie. Może to z jednej strony przemawiać za przeliczaniem wskaźników epidemiologicznych ze strony podmiotu wnioskującego, ale z drugiej strony wymagałoby także oceny dostępności świadczenia z punktu widzenia ustalonych limitów i zasad kontraktowania świadczenia ze strony płatnika publicznego. W niczym jednak nie osłabia to opinii o zasadności włączenia IVIG w chorobach neurologicznych do grupy świadczeń gwarantowanych, co jest istotą zlecenia.</p>
<p>Rekomendacja nr 164/2013 z 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 [52]</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIG), jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nie dotyczyła leczenia GBS.</p> <p>Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Zakwalifikowanie leczenia przetoczeniami immunoglobulin (IVIG) we wnioskowanych wskazaniach pozwoli na poszerzenie opcji terapeutycznych dla pacjentów w pogarszającym się stanie zdrowia z nasilonymi objawami choroby, w tym niesprawnością ruchową czy zaburzeniami oddychania.</p> <p>Zasadność stosowania IVIG sankcjonują pozytywne rekomendacje kliniczne European Federation of Neurological Societies (EFNS 2008), American Academy of Neurology (AAN 2012) oraz American Association of Neuromuscular and Electrodagnostic Medicine (AANEM 2009), które na podstawie dostępnych dowodów naukowych umiejscawiają IVIG w schemacie postępowania terapeutycznego w przypadku przewlekłej polineuropatii demielinizacyjnej, zapaleń wielomięśniowych i skórno-mięśniowych, wieloogniskowej neuropatii ruchowej, miastonii oraz zespołów miastenicznych, w stwardnieniu rozsianym – postaci rzutowo-remitująca.</p> <p>Pozytywne opinie ekspertów klinicznych odnośnie finansowania ocenianej technologii wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii oraz zwracają uwagę na potrzebę kliniczną przetaczania immunoglobulin w populacji polskich pacjentów chorobami neurologicznymi u podłożu autoimmunologicznym.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 208-215/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. [53]</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją ocenianych produktów leczniczych (Kiovig (immunoglobulina ludzka normalna),</p>	<p>Umiarkowanej jakości dowody naukowe potwierdzają skuteczność immunoglobulin podawanych dożylnie i podskórnie w leczeniu PNO u pacjentów dorosłych. Zarówno dożylnie, jak i podskórne podanie immunoglobulin zapewnia ochronę przed ciężkimi infekcjami bakteryjnymi u pacjentów z PNO. Obie drogi podania charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Dostępne dowody naukowe nie pozwalają na wskazanie jednoznacznej przewagi jednej formy podania</p>

Numer i data wydania dokumentu	Rekomendacja / Stanowisko / Opinia Rady Przejrzystości lub Prezesa AOTM	Uzasadnienie
	<p>Gammagard s/d (immunoglobulina ludzka normalna), Subcuvia (immunoglobulina ludzka normalna) we wskazaniu: leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (...) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, w ramach proponowanego programu lekowego, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny leku.</p> <p>Rada uważa za zasadne udostępnienie w ramach programu lekowego, obejmującego osoby dorosłe, wszystkich immunoglobulin refundowanych w ramach programu lekowego dla dzieci.</p>	<p>leku nad drugą, poza opisywaną poprawą komfortu życia, związaną z możliwością podjęcia przez chorych terapii w warunkach domowych w przypadku podskórnego podawania leku. Narodowe i międzynarodowe towarzystwa naukowe rekomendują stosowanie immunoglobulin u chorych z PNO, uznając jednocześnie aktualnie dostępne preparaty immunoglobulin za równoważne. Lek jest refundowany w części krajów europejskich, jednak w tylko jednym o podobnym do Polski poziomie PKB per capita.</p> <p>Refundacja leku w Polsce wiąże się z dużymi wydatkami płatnika publicznego. Analizy farmakoekonomiczne wskazują na to, że refundacja leku w ramach programu lekowego będzie, w większości przyjętych scenariuszy, związana z istotnym zmniejszeniem wydatków ponoszonych przez płatnika.</p> <p>Należy jednak mieć na uwadze, że stanowiący punkt odniesienia koszt terapii zależał od stałej wyceny punktowej procedury (takiej samej dla wszystkich immunoglobulin). Tymczasem dostępne są immunoglobuliny ludzkie innych producentów, których cena za gram substancji jest niższa od proponowanej w ramach niniejszego programu. Tym samym, przy przyjęciu założenia, że koszty rozliczane są na podstawie rzeczywistych cen dostępnych leków, a nie, jak dotychczas, stałej wyceny punktowej, cena progowa będzie niższa od proponowanej przez wnioskodawcę.</p> <p>Dodatkowo wyniki opublikowanych zagranicznych analiz farmakoekonomicznych wskazują na znacząco niższą od preliminowanej cenę preparatu (roczne wydatki na lek) stosowanego u osób dorosłych – zarówno w przypadku immunoglobulin stosowanych dożylnie jak i podskórnie.</p>
<p>Rekomendacja nr 169/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Kiovig, Gammagard S/D oraz 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) [54]</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Kiovig, Gammagard S/D oraz Subcuvia w ramach grup limitowych: 1066.0, Immunoglobulinum humanum (dla postaci podawanych dożylnie) i 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum (dla postaci podawanej podskórnie), w programie lekowym „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)”. W ocenie Prezesa</p>	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe umiarkowanej jakości potwierdzają skuteczność immunoglobulin podawanych dożylnie i podskórnie w leczeniu PNO, u pacjentów dorosłych, ale nie wykazują jednoznacznej przewagi jednej formy podania leku nad drugą; poza opisywaną poprawą komfortu życia, związaną z możliwością podjęcia przez chorych terapii w warunkach domowych w przypadku podskórnego podawania leku. Zarówno dożylnie, jak i podskórnie podanie immunoglobulin zapewnia ochronę przed ciężkimi infekcjami bakteryjnymi u pacjentów z PNO. Obie drogi podania charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.</p> <p>Za refundowaniem wnioskowanej technologii przemawiają również odnalezione rekomendacje, które zalecają finansowanie i stosowanie immunoglobulin u chorych z PNO, uznając jednocześnie aktualnie dostępne preparaty immunoglobulin za równoważne.</p> <p>Prezes przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości dotyczącej udostępnienia w ramach programu lekowego obejmującego osoby dorosłe, wszystkich immunoglobulin refundowanych w ramach programu lekowego dla dzieci.</p>

Numer i data wydania dokumentu	Rekomendacja / Stanowisko / Opinia Rady Przejrzystości lub Prezesa AOTM	Uzasadnienie
	zasadnym jest obniżenie ceny wnioskowanych leków do ceny najtańszych immunoglobulin znajdujących się na wykazie leków refundowanych.	

10. Wybór komparatorów dla ocenianej technologii wraz z uzasadnieniem

Zgodnie z Wytycznymi AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka (sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię). Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami: najczęściej stosowaną, najtańszą, najskuteczniejszą oraz zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Wybrane komparatory mają odpowiadać warunkom polskim [1].

Dodatkowo zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r. w ramach analizy należy porównać ocenianą interwencję z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku), a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku) [2].

Na podstawie odnalezionych rekomendacji, zaleceń i wytycznych postępowania klinicznego ocenia się, iż jedyną opcją terapeutyczną, obok immunoglobulin w podaniu dożylnym, rekomendowaną przez wytyczne kliniczne i stosowaną w leczeniu pacjentów z GBS jest plazmafereza lecznicza. Leczenie przetoczeniami immunoglobulin oraz plazmafereza lecznicza, stosowane w leczeniu szpitalnym, to również jedyne terapie stosowane i finansowane ze środków publicznych w Polsce – istniejąca praktyka kliniczna, które mogą zostać zastąpione przez ocenianą technologię (terapia immunoglobulinami i.v. w ramach nowego programu lekowego). Obie opcje terapeutyczne charakteryzują się podobną skutecznością oraz profilem bezpieczeństwa.

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych immunoglobulin w podaniu dożylnym w ramach programu lekowego, terapia ta najprawdopodobniej zastąpi świadczenie „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin”, które jest finansowane ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego.

Zdecydowano, iż komparatorem dla immunoglobulin i.v. finansowanych w ramach programu lekowego w analizach HTA będzie plazmafereza lecznicza oraz leczenie przetoczeniami immunoglobulin finansowane w ramach leczenia szpitalnego. W analizie klinicznej zostaną przedstawione wyniki wszystkich badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, w których porównano immunoglobuliny w podaniu dożylnym względem plazmaferezy leczniczej

(założono, iż skuteczność leczenia immunoglobulinami i.v. w ramach leczenia szpitalnego oraz w ramach programu lekowego jest taka sama). W analizie ekonomicznej zostaną oszacowane koszty leczenia immunoglobulinami i.v. w ramach proponowanego programu lekowego, koszty leczenia przetoczeniami immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego oraz koszty plazmaferezy leczniczej. W analizie wpływu na system ochrony zdrowia przedstawione zostaną natomiast oszacowania dotyczące prognozowanych wydatków związanych z leczeniem pacjentów z GBS z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne, w tym wydatków płatnika publicznego w sytuacji braku finansowania immunoglobulin do podania dożylnego w ramach programu lekowego oraz w sytuacji wprowadzenia takiego programu lekowego.

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) - Wersja 2.1; Warszawa, kwiecień 2009;
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388); <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388>
3. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)
4. Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.
5. McGrogan A, Madle G.C, Seaman H.E, De Vries C.S. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide: A systematic literature review. *Neuroepidemiology* (2009) 32:2 (150-163).
6. Walling A.D, Dickson G. Guillain-Barré syndrome. *American Family Physician* (2013) 87:3 (191-197).
7. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011;36(2):123-33.
8. Szeszenia-Dąbrowska (red.); Podstawy epidemiologii; World Health Organization 1993.
9. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 1997 Jan 25;349(9047):225-30.
10. van der Meche FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*. 1992 Apr 23;326(17):1123-9.
11. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011 - www.cochrane-handbook.org.
12. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 - http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=70
13. ICD-10 version:2010 WHO - <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/D80-D89>
14. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol*. 2008 Sep;15 (9): 893-908.
15. Donofrio PD, Berger A, Brannagan TH 3rd, et al. Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions report of the AANEM ad hoc committee. *Muscle Nerve*. 2009 Nov;40(5):890-900.
16. Hughes RA, Wijdicks EF, Barohn R, et al. Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003 Sep 23;61(6):736-40.
17. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012 Mar 27;78(13): 1009-15.
18. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011 Jan 18;76(3): 294-300.
19. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. (tłumaczenie: Turaj W.); Wytyczne dotyczące stosowania immunoglobulin podawanych dożylnie w leczeniu chorób nerwowo-mięśniowych. *Artykuły specjalne. Medycyna Praktyczna – Neurologia* 5/2012: 21-29.

20. Feasby T, Banwell B, Benstead T, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev.* 2007 Apr;21(2 Suppl 1):S57-107.
21. Robinson P, Anderson D, Brouwers M, Feasby T.E, Hume H. Evidence-Based Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Hematologic and Neurologic Conditions. *Transfusion Medicine Reviews* (2007) 21:SUPPL. 1 (S3-S8).
22. Meena AK, Khadilkar SV, Murthy JMK. Treatment guidelines for Guillain–Barré Syndrome. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2011;14: 73-81.
23. Department of Health. Clinical guidelines for immunoglobulin use. London (UK); 2008 - <https://www.gov.uk/government/publications/clinical-guidelines-for-immunoglobulin-use-second-edition-update>.
24. Department of Health. Clinical guidelines for immunoglobulin use: update to second edition. London (UK); 2011 - <https://www.gov.uk/government/publications/clinical-guidelines-for-immunoglobulin-use-second-edition-update>.
25. Basic-Kes V, Kes P, Zavoreo I et al. Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neurological diseases. *Acta Clin Croat* 2012; 51:673-683.
26. Liembruno G, Bennardello F, Lattanzio A. et al. Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood Transfus* 2009; 7: 216-34.
27. Siemiński M. Immunoglobuliny w terapii zespołu Guillaina-Barrégo. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2012, tom 8, 3, 120-128.
28. Drac H. Ostra zapalna polineuropatia demielinizacyjna i aksonalna — zespół Guillaina-Barrégo. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2009, tom 5, 2, 61–67.
29. Korsak J. Racjonalne uwarunkowania immunoterapii dożylnymi immunoglobulinami w chorobach neurologicznych. *Pol Merk. Lek.* 2011 Jun;30 (180): 430-4.
30. Korsak J, Zaleska B, Orłowska E, Kotowicz J. Zastosowanie dużych dawek immunoglobulin dożylnych w chorobach neurologicznych. *Pol. Merk. Lek.* 2005, XIX, 109, 98-101.
31. Stępień A, Korsak J, Kozubski W et al. Stanowisko grupy ekspertów dotyczące stosowania dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2011; 45, 6: 525-535.
32. CADTH. Management and Patient Safety of IVIG Administration: A Review of Clinical Practice Guidelines. 28 February 2011 - http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/march-2011/L0245_IVIG_Administration_final.pdf
33. Informator o lekach. Ministerstwo Zdrowia - <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>
34. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. - <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
35. ChPL Octagam 10% - http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2013-06-24_20130430_spc_853_pl_08.07_pl_clean.pdf
36. ChPL Octagam - http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2013-08-30_20130802_spc_840_pl_05.04_pl.pdf
37. ChPL FlebogammaDIF - http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000781/WC500023473.pdf
38. ChPL Gammagard S/D - http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2011-12-29_gammagard_sd_chpl_n3v1.pdf
39. ChPL Gamunex 10% - http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2011-12-19_2011-10-20_gamunex_smpc_clean.pdf
40. ChPL IgVena - http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2013-04-29_igvena_chpl.pdf
41. ChPL Intratect50g/l - http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2014-04-28_spc-intratect-pl-4_8-2014march10_clean.final.pdf
42. ChPL Intratect100g/l - http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2013-05-20_spc-pl-intratect_10%25-clean.pdf
43. ChPL Kiovig - http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000628/WC500043416.pdf
44. ChPL Pentaglobin - <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=6341>

45. ChPL Privigen - http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000831/WC500043077.pdf
46. ChPL SandoglobulinP - http://www.imed.com.pl/file/Sandoglobulin_P_SPC_z_data_24_01_2012.pdf
47. Błaszczyk B, Jasińska E. Plazmaferesa w neurologii – doświadczenia własne. *Studia Medyczne* 2008; 11: 39-42
48. Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne - <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5855&szukana=89%2F2013%2FDSOZ>
49. Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne - <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6102>
50. 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
51. 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
52. Rekomendacja nr 164/2013 z 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
53. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 208-215/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. - <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2014/2708-zlecenie-107-2014>
54. Rekomendacja nr 169/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa AOTM – http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/107/REK/RP_169_2014_immunoglobuliny.pdf
55. AWMSG Aragam® - <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1548>
56. HAS. Nanogam - http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/ct_2277_nanogam_ang_2008-07-23_09-37-22_785.pdf
57. HAS. Octagam - http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/octagam_ct_10822.pdf
58. HAS. Tegeline - http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/tegeline_-_ct-7337.pdf
59. HAS. Tegeline - <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010357.pdf>
60. HAS. Privigen - http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13170_PRIVIGEN_QDINS_Avis1_CT13170.pdf
61. HAS. Privigen - http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/privigen_-_ct-5735.pdf
62. HAS. Flebogamma dif - http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/flebogammadif_-_ct-8791.pdf
63. HAS. Clairyg - http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/clairyg_-_ct-7523.pdf
64. HAS. Sandoglobuline - http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-2929_sandoglobuline.pdf
65. HAS. Endobuline - <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031781.pdf>
66. HAS. Kiovig - <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032681.pdf>
67. HAS. Gammagard - <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct020822.pdf>

12. Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie najważniejszych wyników badań RCT dla porównania IVIG vs PE	15
Tabela 2. Klasyfikacja ICD-10 – kod rozpoznania: G61 (polineuropatia zapalna) [12, 13].....	19
Tabela 3. Zestawienie dotyczące charakterystyki produktu leczniczego – oceniana interwencja: Octagam / Octagam 10%	32
Tabela 4. Zestawienie dotyczące charakterystyki produktu leczniczego – inne immunoglobuliny i.v. dostępne w Polsce (1): Flebogamma DIF, Gammagard S/D, Gamunex 10% i Ig Vena	34
Tabela 5. Zestawienie dotyczące charakterystyki produktu leczniczego – inne immunoglobuliny i.v. dostępne w Polsce (2): Intratect, Kiovig, Pentaglobin, Privigen i Sandoglobulin P	39
Tabela 6. Zestawienie dotyczące wskazań do stosowania - immunoglobuliny i.v. dostępne w Polsce.....	45
Tabela 7. Sposób i poziom finansowania leczenia przetoczeniami immunoglobulin oraz plazmaferezy leczniczej w ramach leczenia szpitalnego [48, 49]	49
Tabela 8. Zestawienie immunoglobulin i.v. dostępnych w Polsce [33, 34]	49
Tabela 9. Program lekowy „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci” (ICD-10 D 80, w tym: D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D 81 w całości; D 82, w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83, w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.3, D 83.8, D 83.9; D 89)	52
Tabela 10. Warunki objęcia refundacją w Polsce produktów leczniczych zawierających immunoglobuliny ludzkie (35 produktów leczniczych – immunoglobuliny i.v. oraz immunoglobuliny s.c. - refundowane w leczeniu PNO u dzieci) [34].....	54
Tabela 11. Proponowany zakres programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych” (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0) (zakres programu ustalony przez Ministerstwo Zdrowia)	57
Tabela 12. Rekomendacje, standardy i wytyczne kliniczne odnośnie do stosowanego leczenia u pacjentów z GBS	61
Tabela 13. Rekomendacje/decyzje finansowe wybranych instytucji dotyczące immunoglobulin w leczeniu GBS	64
Tabela 14. Rekomendacje/stanowiska/opinie AOTM dotyczące stosowania immunoglobulin ludzkich	64