



Rekomendacja nr 241/2014

z dnia 17 listopada 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych:

Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 2,5g/50 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762514; Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 5g/100 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762513; Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 10g/200 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762512; Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 20 ml, kod EAN: 5909990763863; Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990763870; Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 100 ml, kod EAN: 5909990763887; Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 200 ml, kod EAN: 5909990763894; w ramach programu lekowego: „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 2,5g/50 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762514;



- Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 5g/100 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762513;
- Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 10g/200 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762512;
- Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 20 ml, kod EAN: 5909990763863;
- Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990763870;
- Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 100 ml, kod EAN: 5909990763887;
- Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 200 ml, kod EAN: 5909990763894;,

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

Uzasadnienie rekomendacji

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

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

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

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

Prezes Agencji pragnie zaznaczyć, że przetaczanie immunoglobulin stanowiło już przedmiot pozytywnej Rekomendacji nr 164/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, wydanej na podstawie Stanowiska Rady Przejrzystości nr 243/2013, zalecającej zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”,

które w większości pokrywają się ze wskazaniami uwzględnionymi w opiniowanym obecnie programie lekowym. Prezes Agencji zwraca uwagę na fakt, że w stosunku do wspomnianej powyżej wcześniejszej oceny Agencji, uzgodniony program lekowy nie obejmuje wymienianej wówczas postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego.

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

Przedmiot wniosku

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

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

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

Niniejsza rekomendacja odnośnie finansowania ze środków publicznych immunoglobuliny ludzkiej, dotyczy leku Octagam, dla którego podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją, zaproponował ceny zbytu netto w wysokości:

- Octagam, roztwór do infuzji, 2,5g/50 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762514 [redacted],
- Octagam, roztwór do infuzji, 5g/100 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762513 [redacted],
- Octagam, roztwór do infuzji, 10g/200 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762512 - [redacted],
- Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 20 ml, kod EAN: 5909990763863 [redacted],
- Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990763870 [redacted],
- Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 100 ml, kod EAN: 5909990763887 [redacted],

- Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 200 ml, kod EAN: 5909990763894 -

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

Problem zdrowotny

Problemy zdrowotne objęte uzgodnionym programem lekowym i określone kodami ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2 stanowią zespół schorzeń neurologicznych o podłożu immunologicznym. Należą do nich:

- Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna;
- Wieloogniskowa neuropatia ruchowa;
- Miastenia;
- Zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa;
- Miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe;
- Zespół Guillain-Barré;
- Choroba Devica;
- Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym.

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

Częstość CIDP szacuje się na 1 na 100 000 osób.

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

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

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

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

Leczenie z wyboru w MMN stanowią immunoglobuliny dożylnie (IVIg). Leczenie IVIg łagodzi objawy i spowalnia postęp choroby, ale nie prowadzi do wyleczenia MMN. Podawanie IVIg zaleca się u wszystkich chorych z MMN z istotną niepełnosprawnością. Leczenie należy kontynuować tak długo,

jak długo leczenie pozostaje bezpieczne i skuteczne. Nie jest zalecana terapia kortykosteroidami oraz plazmafereza, gdyż mogą zaostrzyć objawy choroby.

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

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

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

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

Jeżeli ogniskowe lub uogólnione objawy są niewielkie, stosuje się inhibitory cholinesterazy (ChEI) (pirydostygmina, neostygmina, ambenonium, distygmina), które zwalniają rozkład acetylocholino, zwiększając tym samym jej stężenie w obrębie złącza nerwowo-mięśniowego i dostępność dla receptora. Jeśli leczenie inhibitorami ChE nie przynosi poprawy należy rozważyć leczenie immunosupresyjne. Najczęściej stosowanymi lekami są: prednizon i azatiopryna, w przypadku braku ich skuteczności stosowane są cyklofosfamid i cyklosporyna A, metotreksat lub mykofenolan mofetylu. W przypadku uogólnionej miastenii, głównie u kobiet w wieku 20–40 lat wskazane jest leczenie operacyjne.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zespoły paranowotworowe uwzględnione w ocenianym programie lekowym to:

1. Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona - choroba autoimmunologiczna wywołana przez autoprzeciwciała skierowane przeciwko zależnym od napięcia kanałom wapniowym w błonie presynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego. Objawy choroby to osłabienie mięśni ksobnych, głównie kończyn dolnych, ból mięśni, męczliwość, zniesienie odruchów kolanowych oraz

wyraźne zaburzenia wegetatywne (hipotensja ortostatyczna, suchość w ustach, zaburzenia czynności zwieraczy, impotencja).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Opis wnioskowanego świadczenia

Mechanizm działania immunoglobuliny ludzkiej normalnej nie został w pełni wyjaśniony, prawdopodobnie obejmuje efekty immunomodulacyjne. Immunoglobulina ludzka normalna zawiera

głównie immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym. Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG obecne w normalnej populacji. Ma ona rozkład podklas immunoglobulin G ściśle proporcjonalny do występującego w naturalnym osoczu ludzkim. Dostatecznie duże dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nienormalnie małe stężenie immunoglobulin G do prawidłowego zakresu.

Zarejestrowane wskazania dla leku Octagam stanowią:

- a) Leczenie substytucyjne u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (0-18 lat) w przypadku:
 - Zespołów pierwotnych niedoborów odporności z upośledzonym wytwarzaniem 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 pneumokokom.
 - Hipogammaglobulinemii u pacjentów po allogenicznym przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. haematopoietic stem cell transplantation, HSCT).
 - Wrodzonego zespołu AIDS z nawracającymi infekcjami bakteryjnymi.
- b) Immunomodulacja u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (0-18 lat) w następujących przypadkach:
 - Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu zwiększenia ilości płytek krwi.
 - Zespół Guillain Barré
 - Choroba Kawasaki

Wnioskowanym wskazaniem do objęcia refundacją jest stosowanie immunoglobuliny ludzkiej w chorobach neurologicznych zgodnie z uzgodnionym programem lekowym „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”. Spośród wymienionych, tylko zespół Guillaina-Barré stanowi zarejestrowane wskazanie do stosowania leku Octagam. Pozostałe: przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP), wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN), miastenia (MG), zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa; miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe; choroba Devica (NMO) oraz zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym stanowią wskazania pozarejestacyjne.

Kryteria włączenia do programu przewidują, że wszystkie powyższe rozpoznania muszą być potwierdzone odpowiednimi badaniami bądź występowaniem specyficznych dla nich objawów.

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

Alternatywna technologia medyczna

Za odpowiednie komparatory dla immunoglobulin w ocenianych wskazaniach uznano plazmaferezę, kortykosteroidy, leki immunosupresyjne oraz rytuksymab.

Skuteczność kliniczna

Przedstawione przez wnioskodawcę analizy (i tym samym kryteria włączenia/wykluczenia do przeglądu piśmiennictwa) odnosiły się tylko do jednego ze wskazań ujętych w uzgodnionym i zaakceptowanym programie lekowym (zespół Guillain-Barré).

Wobec powyższego Agencja zdecydowała o przedstawieniu dodatkowo własnych wyników analizy klinicznej.

Wyniki analizy wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił analizę tylko dla wskazania zespół Guillain-Barré na podstawie 5 badań randomizowanych, porównujących immunoglobuliny z plazmaferezą (*Diener 2001, El-Bayoumi 2011, Nomura 2001, Hughes 1997* [w analizie wnioskodawcy - PSGBS 1997], *van der Meche 1992*).

W ramach odpowiedzi na leczenie przedstawiono wyniki odnoszące się do: poprawy w skali mierzącej poziom niesprawności; liczby pacjentów z poprawą w skali niesprawności; czasu do uzyskania poprawy o 1 stopień w skali niesprawności; czasu do uzyskania poprawy o 2 stopnie w skali niesprawności; czasu do zakończenia mechanicznej wentylacji; czasu do uzyskania zdolności do samodzielnego chodzenia; czasu do uzyskania wyniku 1 w skali niesprawności; długości hospitalizacji oraz czasu do powrotu do pracy.

Punkty końcowe analizowane w ramach braku skuteczności terapii obejmowały: liczbę pacjentów bez zdolności do samodzielnego chodzenia; liczbę pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji oraz utraty z okresu obserwacji z powodu braku skuteczności leczenia.

Istotne statystycznie różnice na korzyść IVIg zaobserwowano tylko w badaniu *van der Meche 1992* dla następujących punktów końcowych: średniej poprawy w skali mierzącej poziom niesprawności; odsetku pacjentów z poprawą w skali niesprawności; czasu do uzyskania poprawy o 1 stopień w skali niesprawności oraz powikłań mnogich. Przeprowadzona meta-analiza dla: średniej poprawy w skali mierzącej poziom niesprawności oraz liczby pacjentów z poprawą w skali niesprawności nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

W badaniu *El-Bayoumi 2011* zaobserwowano istotną statystycznie na korzyść plazmaferezy dla czasu do zakończenia mechanicznej wentylacji.

Meta-analiza wyników odnośnie zakończenia terapii przedterminowo niezależnie od przyczyn wykazała istotną statystycznie przewagę na korzyść IVIg w porównaniu do plazmaferezy.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych.

Wyniki analizy Agencji

Przewlekła polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)

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

W randomizowanym, otwartym badaniu *Dyck 1994* oceniano skuteczność IVIg względem plazmaferezy (PE) u dorosłych pacjentów z postępującą lub nawracającą CIDP. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena efektu leczenia na podstawie zmiany stopnia niepełnosprawności (wg skal: NDS i NDS-W). Wyniki terapii po 6 tyg. okresie obserwacji nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy ocenianymi interwencjami. W obu grupach odnotowano istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych ocenianą zarówno w skali NDS w grupie IVIg i PE ($p < 0,001$) oraz w skali NDS-W ($p < 0,001$). Nie odnotowano istotnych różnic między grupami także dla drugorzędowych punktów końcowych.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu *Hughes 2001* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w porównaniu z prednizolonem u pacjentów z CIDP. Badanie przeprowadzono w schemacie grup naprzemiennych, a pacjenci otrzymywali prednizolon w dawce 60 mg/d zmniejszanej do 10 mg/d w ciągu 6 tygodni lub immunoglobuliny podawane dożylnie w dawce 2 g/kg

mc. w ciągu 1–2 dni. W badaniu obejmującym 32 pacjentów (24 pacjentów ukończyło obie fazy leczenia), pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana w całkowitym wyniku niepełnosprawności według skali INCAT. Po okresie obserwacji wynoszącym 6 tyg., nie odnotowano wystąpienia różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami, dla wszystkich analizowanych punktów końcowych.

Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie *Nobile-Orazio 2012* oceniające skuteczność IVIg w porównaniu z metyloprednizolonem u pacjentów CIDP przeprowadzono w schemacie grup równoległych. W badaniu obejmującym 46 pacjentów, pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, braku skuteczności terapii lub nietolerancji leku. Po okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, ryzyko przerwania leczenia po 15 dniach, 2 i 6 miesiącach z powodu wystąpienia działań niepożądanych, braku skuteczności lub nietolerancji leku było istotnie statystycznie wyższe w grupie MPRED niż w grupie IVIg. Odnotowano istotną statystycznie różnicę między stosowanymi interwencjami w ocenie wskaźnika czucia wibracji – kostka przyśrodkowa prawa ($p < 0,0001$) na korzyść IVIg. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla pozostałych punktów końcowych, jednak stwierdzono pozytywny trend na korzyść IVIg.

Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)

Do przeglądu systematycznego włączono 5 pierwotnych badań z randomizacją, porównujących immunoglobulinę ludzką z placebo (*Azulay 1994, Federico 2000, Leger 2001, van den Berg 1995, Hahn 2013*). Dawkowanie IVIg zawierało się w przedziale 0,4 - 2,5 g/kg m.c./miesiąc. Analiza objęła łącznie 90 pacjentów. Raportowane w badaniach pierwszorzędowe punkty końcowe były zróżnicowane i obejmowały: zmianę siły mięśni, maksymalną siłę uścisku ręki, stopień niesprawności kończyn górnych, odpowiedź na leczenie. Oceniano również zmianę nasilenia objawów/ogólnej sprawności, konieczność wcześniejszej zmiany leczenia, zmianę w bloku przewodzenia w dotkniętych nerwach, parametry elektrofizjologiczne, miano przeciwciał anti-GM1 oraz profil bezpieczeństwa. Z uwagi na znaczne różnice w zakresie populacji uwzględnionej w badaniach, metodyce badań, różnic w okresach obserwacji i ocenianych punktach końcowych, nie przeprowadzono ilościowej analizy wyników.

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

Miastenia

Do przeglądu systematycznego włączono 4 pierwotne badania z randomizacją, porównujące immunoglobulinę ludzką z plazmaferezą (*Ronager 2001*), placebo (*Wolfe 2002, Zinman 2007*) oraz badanie porównujące różne dawki IVIg (*Gajdos 2005*). Badania różniły się w odniesieniu do schematu podawania leku, jednak skumulowana dawka IVIg przyjęta przez pacjentów wyniosła 2 g/kg m.c. Tylko w 1 badaniu pacjenci przyjęli dodatkową infuzję IVIg po 22 dniach od rozpoczęcia badania.

Analiza objęła łącznie 252 pacjentów. Średni wiek chorych wynosił od 20 do 80 lat, a średni czas od rozpoznania miastonii mieścił się w przedziale od 0 do 25,5 lat. Stopień niepełnosprawności pacjentów przed rozpoczęciem badania raportowano we wszystkich pracach, przy czym stosowano różne skale. Raportowane w badaniach pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę stanu klinicznego w oparciu o zmianę wyniku: skali QMS (Quantitative Myasthenia Gravis Score for Disease Severity) (2 badania), QMGS (Quantified Myasthenia Gravis clinical score) (1 badanie) i MMS (myasthenic muscular score) (1 badanie), w odniesieniu do wartości wyjściowych. Badania różniły się okresem obserwacji. Z uwagi na znaczne różnice w zakresie populacji uwzględnionej w badaniach, metodyce badań, różnic w okresach obserwacji i ocenianych punktach końcowych, nie przeprowadzono ilościowej analizy wyników.

Autorzy badania *Ronager 2001* wnioskuje, iż dla okresu obserwacji wynoszącego 1 i 4 tygodnie, nie ma istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy porównywanymi interwencjami, biorąc pod uwagę średnią redukcję w wyniku skali QMGS.

Badanie *Wolfe 2002* przeprowadzone w układzie naprzemiennym na grupie 15 pacjentów, nie wykazało istotnych statystycznie różnic dla wszystkich ocenianych parametrów pomiędzy grupami IVIg i placebo. Wyniki fazy otwartej tego badania wskazują na pozytywny trend odnoszący się do skuteczności IVIg u pacjentów z miastenią.

W badaniu *Zinman 2007* przeprowadzonym w układzie równoległym, wykazano istotną statystycznie korzyść stosowania IVIg (n=24) nad placebo (n=27) dla odsetka pacjentów z poprawą (skala QMS) w 14 dniu obserwacji oraz odsetka pacjentów w stanie nie pogorszonej. Analiza wyników w podgrupach uwzględniających stan pacjentów wykazała IS przewagę terapii IVIg nad placebo w grupie pacjentów z chorobą o cięższym przebiegu (QMG > 10,5).

Wyniki badania *Gajdos 2005* raportującego porównanie dwóch różnych dawek IVIg (1 vs 2 g/kg/m.c.) wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi wyższej dawki IVIg podanej w ciągu jednego dnia u pacjentów z zaostrzeniem miastenii. Zaobserwowano nieznaczny trend w stronę przewagi dawki 2 g/kg/m.c. (skala MMS).

Zespoły paranowotworowe - Zespół Eatona-Lamberta

Do przeglądu systematycznego włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją, porównujące immunoglobulinę ludzką z placebo (*Bain 1996*). W badaniu uczestniczyło 10 pacjentów z diagnozą zespołu Eatona-Lamberta. Pacjenci przyjmowali IVIg w dawce 1 g/kg m.c. przez 2 kolejne dni. Raportowane w badaniu punkty końcowe obejmowały zmianę siły mięśni oddechowych i opuszkowych oraz mięśni kończyn; pojemność życiową płuc, czas wypicia płynu oraz pomiary bio- i fizykochemiczne (stężenie immunoglobulin w osoczu, miano przeciwciał kanału sodowego, amplitudę złożonego potencjału czynnościowego).

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

Miopatie zapalne

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

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

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

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

Zauważalną poprawę stanu pacjentów stwierdzono po 15 dniach od pierwszej infuzji immunoglobulin. Kolejne infuzje (druga i trzecia) potwierdziły pozytywny wpływ terapii IVIg.

U 8 pacjentów stwierdzono ustąpienie aktywnej, siennej wysypki lub przewlekłych, łuszczących wykwitów na skórze kostek, które poprzedzało lub zbiegło się z poprawą siły mięśni.

Zespół Guillain-Barré

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

Populację docelową włączonych badań stanowili pacjenci ze zdiagnozowanym GBS o umiarkowanym lub znacznym nasileniu: co najmniej 2 pkt w skali niesprawności GBS (*Bril 1996*), brak możliwości samodzielnego poruszania się (*Hughes 1997*) lub niezdolność do samodzielnego przejścia 10 m (*van der Meche 1992*). Do badania *El-Bayoumi 2011* kwalifikowano pacjentów o większym stopniu nasilenia choroby w porównaniu z pozostałymi badaniami. Okres obserwacji wynosił od 6 do 12 miesięcy. Stopień niesprawności (pierwszorzędowy punkt końcowy) we wszystkich badaniach oceniano po 4 tyg. od randomizacji. W badaniu *El-Bayoumi 2011* populację docelową stanowiły dzieci (wiek około 8,5 lat). Średnia wieku chorych w pozostałych badaniach wynosiła ok. 50 lat - 48,7 roku w grupie IVIg oraz 49,6 roku w grupie PE. Badania zostały ocenione na 2 do 3 pkt w skali Jadad.

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

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

Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym

Do przeglądu systematycznego włączono 12 pierwotnych badań, w tym jedno kohortowe badanie obserwacyjne (*Titulaer 2013*) oraz 11 opisów przypadków, w których jako interwencję stosowano immunoglobuliny. Nie odnaleziono badań o większej wiarygodności.

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

Choroba Devica

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

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

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

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Octagam, podczas stosowania normalnej ludzkiej immunoglobuliny do podawania dożylnego sporadycznie mogą wystąpić takie objawy uboczne jak: dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, bóle stawów, obniżenie ciśnienia krwi oraz umiarkowany ból pleców. Dodatkowo, działania niepożądane występujące najczęściej ($>1/100$ $<1/10$) obejmują: ból głowy, zaczerwienienie twarzy, wymioty, nudności, osłabienie, dreszcze i gorączkę.

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

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

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W związku z konstrukcją uzgodnionego programu, która nie wskazuje na konkretny produkt immunoglobuliny ludzkiej, a co z tego wynika pozostawia lekarzowi możliwość dowolnego wyboru i ewentualnej zmiany preparatu w trakcie leczenia pacjenta oraz faktem, iż wnioskodawca nie przedstawił analizy ekonomicznej dla wszystkich ocenionych wskazań klinicznych, w Agencji przygotowano wspólny wariant analizy ekonomicznej uwzględniający wszystkie oceniane wskazania i wszystkie produkty immunoglobulin.

Analiza wnioskodawcy

Celem analizy była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego immunoglobulin w podaniu dożylnym (IVIg) w leczeniu zespołu Guillain-Barré (GBS), zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w Charakterystyce Produktów Leczniczych Octagam oraz Octagam 10%.

Ze względu na stwierdzenie braku różnic w efektywności klinicznej między ocenianymi interwencjami, zastosowano technikę minimalizacji kosztów. W analizie porównano terapię immunoglobulinami i.v. w ramach proponowanego programu lekowego z leczeniem przetoczeniami immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego oraz z plazmaferezą w ramach leczenia szpitalnego, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z perspektywy wspólnej (tożsamej), w horyzoncie trwania

leczenia. Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszt hospitalizacji (w tym koszt diagnostyki i kwalifikacji do leczenia oraz koszt podania i monitorowania terapii), koszt immunoglobulin, koszt plazmaferezy leczniczej.

W ramach wyników analizy minimalizacji kosztów przedstawiono uzyskane koszty pojedynczego kursu leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Octagam / Octagam 10% w dwóch wariantach finansowania: aktualnym, w ramach dedykowanego świadczenia z zakresu leczenia szpitalnego, i wnioskowanego, obejmującego refundację na zasadzie stosowania Octagam / Octagam 10% w nowym programie lekowym.

W oszacowaniu wnioskodawcy w scenariuszu aktualnym koszty kursu leczenia IVIg przy takim samym dawkowaniu wynosi 45 760,00 zł. W scenariuszu nowym koszty kursu leczenia IVIg przy takim samym dawkowaniu miałyby wynieść 26 603,50 zł.

Zgodnie oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku obydwu rozważanych perspektyw: płatnika publicznego oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta całkowity koszt zastosowania scenariusza nowego wynosi 26 603,50 zł, a koszt scenariusza aktualnego jest równy 45 760,00 zł. Różnica między porównywanymi interwencjami wynosi -19 156,50 zł.

Niemniej jednak, model analizy ekonomicznej wnioskodawcy nie obejmował wszystkich wskazań opisanych załączonym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym. Nie przedstawiono również oszacowania ceny progowej. Ponadto zdaniem Agencji niewystarczająco dokładnie zostały oszacowane koszty diagnostyki w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w szczególności w odniesieniu do kosztów ponoszonych w ramach leczenia szpitalnego – np. w odniesieniu do kosztów badania płynu mózgowo-rdzeniowego, które wykonywane jest u części chorych.

Analiza Agencji

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

Horyzont czasowy ustalano indywidualnie dla każdego wskazania, zazwyczaj obejmował on jeden cykl leczenia i był krótszy od 1 roku. W przypadku rozpoznania MMN zastosowano dłuższy horyzont czasowy analizy ze względu na zmiany w dawkowaniu leku. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty kwalifikacji pacjentów do leczenia z zastosowaniem Ig (program lekowy)/ PE (leczenie szpitalne), koszty monitorowania terapii Ig/PE.

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

IVIg (program lekowy) vs IVIg (leczenie szpitalne)

Zastosowanie IVIg finansowanego w ramach programu lekowego w porównaniu z finansowaniem IVIg w ramach leczenia szpitalnego wiąże się z oszczędnościami dla płatnika publicznego, niezależnie od rodzaju zastosowanego preparatu immunoglobuliny. Oszczędności sięgają od ok. 12 tys. zł do ok. 25 tys. zł w przypadku wskazań: GBS, CIDP, MG, LEMS, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, choroba Devica, zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom

neuronalem w horyzoncie 1 cyklu leczenia (1 miesiąc). W przypadku MMN oszczędności są jeszcze większe i sięgają od ok. 13 tys. do ok. 180 tys. zł w pierwszym roku finansowania.

Oszczędności wynikające ze zmiany finansowania immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego na finansowanie w ramach programu lekowego wynikają głównie z obniżenia kosztów 1g substancji czynnej. W przypadku finansowania terapii immunoglobulinami w ramach leczenia szpitalnego koszty leku rozliczane są w ramach wyceny punktowej, która jest niezależna od ceny detalicznej danego leku. W przypadku immunoglobulin, koszt 1g substancji czynnej obliczany na podstawie wyceny punktowej NFZ wynosi 312,00 zł i jest wyższy od kosztu 1g substancji stosowanej w ramach programu lekowego, który zależnie od producenta immunoglobuliny wynosi od 170,10 do 258,55 zł. W związku z tym, że koszty substancji czynnej stanowią ponad 90% kosztów leczenia pacjentów we wnioskowanych wskazaniach, znacząco wpływają one na generowanie oszczędności.

IVIg (program lekowy) vs plazmafereza (leczenie szpitalne)

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

Niezależnie od porównania i opcji analizy, największy wpływ na wyniki analizy miały założenia dotyczące następujących parametrów: masa ciała pacjenta; dawkowanie Ig; liczba cykli terapii inicjującej (MMN); przerywanie terapii Ig (MMN). W żadnym wariancie obliczeń zmiany parametrów nie wpłynęły na zmianę wnioskowania. Wykazano wysoką stabilność wyników.

Należy mieć na uwadze ograniczenia przeprowadzonych oszacowań związane z koniecznością przyjęcia określonych założeń w zakresie uwzględnionych kosztów, zużycia leków i innych świadczeń towarzyszących i in.

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

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

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

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

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W związku z konstrukcją uzgodnionego programu, która nie wskazuje na konkretny produkt immunoglobuliny ludzkiej, a co z tego wynika pozostawia lekarzowi możliwość dowolnego wyboru i ewentualnej zmiany preparatu w trakcie leczenia pacjenta oraz faktem, iż wnioskodawca nie przedstawił analizy wpływu na budżet dla wszystkich ocenionych wskazań klinicznych, w Agencji przygotowano wspólny wariant analizy finansowej uwzględniający wszystkie oceniane wskazania i wszystkie produkty immunoglobulin.

Analiza wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie przyszłych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego immunoglobulin do podania dożylnego (produkty lecznicze Octagam oraz Octagam 10%) w leczeniu pacjentów z zespołem Guillain-Barré, zarówno dorosłych jak również dzieci, zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (utworzenie nowego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”).

Populację pacjentów, u których będą stosowane IVIg, oszacowano na 508 osób rocznie, w tym 95 osób otrzymałoby Octagam (56 Octagam i 39 Octagam 10%).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika publicznego (PPP), wydatki ponoszone na leczenie dożylnymi immunoglobulinami, w latach 2015-2016, w scenariuszu aktualnym wyniosły 23,25 mln zł rocznie (w sumie 46,50 mln zł), natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: 13,51 mln zł rocznie (w sumie 27,02 mln zł).

Niemniej jednak, model analizy wpływu na budżet wnioskodawcy nie obejmował wszystkich wskazań opisanych załączonym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym. Nie przedstawiono pełnego oszacowania populacji docelowej opisanej we wnioskowanym programem lekowym. Ponadto, podobnie jak w przypadku analizy ekonomicznej, zdaniem Agencji niewystarczająco dokładnie zostały oszacowane koszty diagnostyki w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy w szczególności w odniesieniu do kosztów ponoszonych w ramach leczenia szpitalnego – np. w odniesieniu do kosztów badania płynu mózgowo-rdzeniowego, które wykonywane jest u części chorych.

Analiza Agencji

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

Populację docelową analizy stanowią pacjenci ze wskazaniami zgodnymi z załączonym do wniosków programem lekowym (wybrane choroby neurologiczne), a roczną liczbę pacjentów oszacowano na 1230 osób (510 – 2 070).

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

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej oszczędności płatnika publicznego wynikające ze zmiany sposobu finansowania immunoglobulin w podaniu dożylnym będą sięgały ok 17 mln zł (7–29 mln zł) rocznie, przy założeniu, że finansowaniem ze środków publicznych objęte zostaną wszystkie preparaty immunoglobulin (IgVena, Octagam, Sandoglobulin P, Kiovig, Gammagard S/D, Privigen oraz Flebogamma DIF) i ok 16 mln zł (7–27 mln zł) rocznie przy założeniu, że

fiansowaniem ze środków publicznych objęte zostaną wybrane preparaty immunoglobulin (IgVena, Octagam, Sandoglobulin P, Kiovig, Gammagard S/D, Privigen).

Ograniczenia powyższych oszacowań związane są przede wszystkim z szacowaniem wielkości populacji docelowej (duży udział opinii eksperckich), zużyciem leków i innych świadczeń, równym podziałem rynku między poszczególne preparaty Ig, uwzględnionymi kategoriami i wielkościami kosztów.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

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

Uwagi do zapisów programu lekowego

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

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

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

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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

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

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

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

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

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Octagam jest finansowany w 23 krajach UE i EFTA. Lek zazwyczaj jest finansowany w 100%, wyjątek stanowią: Czechy (92%), Estonia (94%) i Wielka Brytania (16%). W niektórych krajach istnieją specjalne warunki refundacji leku Octagam: Francja, Niemcy, Słowenia, Szwajcaria, Wielka Brytania, Włochy, jednakże wnioskodawca nie przedstawił szczegółowych informacji dotyczących specyfiki tych ograniczeń. Nigdzie nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka;

Rozpatrywany produkt leczniczy finansowany jest w 2 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita: w Estonii - z poziomem refundacji 94%, na Słowacji - w 100%.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.09.2014r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-4610-24(2)/DJ/14, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 2,5 g/50 ml, 1 but. a 50 ml, EAN 5909990762514; Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 5 g/100 ml, 1 but. a 100 ml, EAN 5909990762613; Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 10 g/200 ml, 1 but. a 200 ml, EAN 5909990762712; Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but. a 20 ml, EAN 5909990763863; Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but. a 50 ml, EAN 5909990763870; Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but. a 100 ml, EAN 5909990763887; Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but. a 200 ml, EAN 5909990763894; w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8 Inne określone polineuropatie, G63.1 Polineuropatia w przebiegu chorób nowotworowych, G70 Miastenia i inne zaburzenia nerwowo-mięśniowe, G04.8 Inne zapalenie mózgu, rdzenia kręgowego oraz mózgu i rdzenia kręgowego, G73.1 Zespół Eatona-Lamberta, G73.2 Inne zespoły miasteniczne w przebiegu chorób nowotworowych, G72.4 Miopatia zapalna niesklasyfikowana gdzie indziej, G61.0 Zespół Guillaina-Barrégo, G36.0 Zapalenie rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych [zespół Devica], M33.0 Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe, M33.1 Inne zapalenia skórno-mięśniowe, M33.2 Zapalenie wielomięśniowe), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisk Rady Przejrzystości nr 327/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Octagam (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) (EAN 5909990762514) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2”); nr 328/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Octagam (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) (EAN: 5909990762513) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2”); nr 329/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Octagam (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) (EAN: 5909990762512) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2”); nr 330/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Octagam 10% (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) (EAN: 5909990763863) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2”); nr 331/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Octagam 10% (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) (EAN: 5909990763870) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0,

G36.0, M33.0, M33.1, M33.2”; nr 332/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Octagam 10% (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) (EAN: 5909990763887) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2”; nr 333/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Octagam 10% (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) (EAN: 5909990763894) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 327/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Octagam (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) (EAN 5909990762514) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2”.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 328/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Octagam (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) (EAN: 5909990762513) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2”.
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 329/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Octagam (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) (EAN: 5909990762512) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2”.
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 330/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Octagam 10% (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) (EAN: 5909990763863) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2”.
5. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 331/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Octagam 10% (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) (EAN: 5909990763870) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2”.
6. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 332/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Octagam 10% (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) (EAN: 5909990763887) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2”.
7. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 333/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Octagam 10% (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) (EAN: 5909990763894) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2”.
8. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-RK-4351-7/2014. Wniosek o objęcie refundacją leków Octagam i Octagam 10% we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych.
9. Aneks Nr: AOTM-RK-4351-7-11/2014 do analiz weryfikacyjnych: Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych. Aktualizacja 14.11.06.