



Opinia Rady Przejrzystości
nr 200/2023 z dnia 18 grudnia 2023 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje
czynne immunoglobuliny we wskazaniu: leczenie chorych
w zespole sztywności uogólnionej, w ramach programu
lekowego B.67 „Leczenie immunoglobulinami osób
z chorobami neurologicznymi”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne immunoglobuliny we wskazaniu pozarejestacyjnym: leczenie chorych w zespole sztywności uogólnionej, w ramach programu lekowego B.67 „Leczenie immunoglobulinami osób z chorobami neurologicznymi”.

Uzasadnienie

W ramach programu lekowego B.67 aktualnie finansowane są następujące produkty lecznicze zawierające Immunoglobulinum humanum:

- immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg): Flebogamma DIF, Kiovig, Privige, Ig VENA;*
- immunoglobulina podawana podskórną (SCIg): Hizentra.*

Żaden z powyższych produktów leczniczych nie jest zarejestrowany w leczeniu zespołu sztywności uogólnionej.

Problem zdrowotny

Zespół sztywności uogólnionej (ang. Stiff person syndrome, SPS), znany również jako zespół sztywnego człowieka lub zespół Moerscha–Woltmana to rzadkie zaburzenie neurologiczne obejmujące zmienną sztywność tułowia i kończyn, bolesne skurcze mięśni, fobię zadaniową związaną z chodzeniem, przesadną reakcją zaskoczenia i często deformacje zeszywniające, takie jak utrwalona hiperlordoza lędźwiowa. Objawami, które pojawiają się zwykle u osób w wieku 20–50 lat, są: sztywność mięśni tułowia lub mięśni kończyn wynikająca z jednoczesnego napięcia mięśni agonistycznych i antagonistycznych oraz nałożone na ten obraz chorobowy epizodyczne kurcze przy braku wykładników zajęcia układu piramidowego i pozapiramidowego.

Szacowana chorobowość wynosi 1–2 przypadki/1 000 000, a zachorowalność 1 przypadek/1 000 000/rok. Kobiety chorują 2–3 razy częściej niż mężczyźni. Tylko 5% zachorowań przypada na wiek dziecięcy, dziewczynki i chłopcy chorują

równie często. Leczenie polega na: immunomodulacja, leczeniu objawowym, a także monitorowaniu, wykryciu i leczeniu skojarzonych chorób autoimmunologicznych lub nowotworowych.

Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

W wyniku wykonanego przeglądu odnaleziono:

- jedno podwójnie zaślepienie badanie RCT Dalakas 2021, którego celem była ocena skuteczności stosowania dożylnych immunoglobulin (IVIg) w leczeniu zespołu sztywności uogólnionej (SPS),
- dwa badania retrospektywne Bose 2021 i Yi 2022 dotyczące długoterminowej skuteczności stosowania IVIg u pacjentów z zespołem sztywności uogólnionej,
- jeden opis serii przypadków Aljarallah 2021 dotyczący zastosowania podskórnej immunoglobuliny (SCIg) w leczeniu zespołu sztywności uogólnionej.

W badaniu RCT Dalakas 2001 w grupie pacjentów, którzy początkowo otrzymywali immunoglobuliny, stwierdzono znaczny spadek w zakresie średniej rozkładu punktów sztywności mięśni ($p=0,02$), a wyniki w zakresie podwyższonej wrażliwości uległy zmniejszeniu.

W badaniu retrospektywnym Bose 2021 zauważono znaczącą poprawę sprawności funkcjonalnej (na podstawie zmodyfikowanej skali Rankina [mRS]) i jakości życia (QoL) po leczeniu IVIg w ciągu 4 do 10 tygodni, która utrzymywała się po 5 latach leczenia. Wyniki mRS u pacjentów regularnie otrzymujących IVIG były znamienne lepsze w porównaniu z pacjentami niepoddawanyymi immunomodulacji.

W badaniu retrospektywnym Yi 2022 wykazano, że comiesięczna dawka podtrzymująca IVIg zapewnia długoterminowe korzyści u 67% pacjentów z SPS z przeciwciałami anty-GAD, utrzymujące się około 3,3 lat.

Celem opisu serii przypadków Aljarallah 2021 była ocena profilu tolerancji podskórnej immunoglobuliny (SCIg) u pacjentów z SPS, którzy nie tolerują formy dożylnej (IVIg). SCIg były dobrze tolerowane, tylko jeden pacjent przerwał leczenie z powodu skutków ubocznych.

Działania niepożądane występujące bardzo często wg ChPL:

Immunoglobuliny dożylne:

- Flebogamma DIF: bóle głowy oraz gorączka.
- Ig VENA: ból głowy, senność, nudności, ból pleców, ból mięśni, astenia, uczucie zmęczenia, gorączka.
- Kiovig: nadciśnienie tętnicze, nudności, wysypka, odczyny miejscowe (np. ból w miejscu wlewu, obrzęk, odczyn/świąd), gorączka, zmęczenie,

- *Privigen: ból głowy (w tym zatokowy, ból głowy, migrena, dyskomfort dotyczący głowy, napięciowy ból głowy), ból (w tym ból pleców, ból kończyn, ból stawów, ból karku, ból twarzy), gorączka (w tym dreszcze), stan grypopodobny (w tym zapalenie nosa i krtani, ból gardła i krtani, pęcherze jamy ustnej i gardła, ucisk w gardle).*

Immunoglobuliny podskórne:

- *Hizentra: ból głowy, wysypka, reakcje w miejscu infuzji.*

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Szacunkowe wyniki analizy wskazują, iż miesięczny koszt leczenia w ramach PL B.67 1 pacjenta dla płatnika publicznego wyniesie ok. 23 tys. zł w przypadku immunoglobulin podawanych dożylnie oraz ok. 24,3 tys. zł dla immunoglobulin podawanych podskórnie (jest to koszt substancji czynnych, które będą rozliczane w programie lekowym).

Wg szacunków ekspertów klinicznych, rozpoczęcie refundacji leczenia immunoglobulinami chorych z zespołem sztywności uogólnionej w ramach programu lekowego. B.67 spowoduje zwiększenie populacji leczonej w ramach tego PL o od 8 (wariant minimalny) do 32 osób (wariant maksymalny). Szacunkowe obliczenia wskazują, że spowoduje to wzrost wydatków NFZ ponoszonych na refundację leków w ramach tego PL w zależności od rodzaju immunoglobulin i wariantu populacji od ok. 2,2 mln zł do 9,3 mln zł.

Jako ograniczenia analizy należy wymienić: niepewność związaną z oszacowaniem populacji docelowej, wątpliwości odnośnie dawkowania i długości terapii technologii, a także brak uwzględnienia w kosztach pozostałych wydatków związanych z programem lekowym (kosztu podania, monitorowania leczenia, hospitalizacji, itp.).

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono wytyczne pięciu instytucji: francuskie PND 2022, irlandzkie HSE 2022, amerykańskie AANEM 2023, kanadyjskie IHE Alberta 2022 i australijskie NBA 2023. Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie immunoglobulin podawanych dożylnie (IVIg) u pacjentów z zespołem sztywności uogólnionej. Wytyczne irlandzkie HSE 2022, kanadyjskie IHE Alberta 2022 i australijskie NBA 2023 ograniczają populację do pacjentów ze znacznym upośledzeniem funkcjonowania. Dodatkowo według zaleceń HSE 2022 IVIg powinny być stosowane w przypadku nieskuteczności leczenia lekami wpływającymi na receptor dla GABA (należą tu m.in. benzodwiazepiny i baklofen) lub przeciwwskazań do takiego leczenia. Podobny zapis znajduje się w australijskich wytycznych NBA 2023, w których IVIg zaleca się, jeśli odpowiedź na benzodiazepiny, baklofen i gabapentynę jest niewystarczająca.

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących stosowania w zespole sztywności uogólnionej immunoglobulin podawanych podskórnie (SCIg).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono angielską rekomendację refundacyjną NHS England 2021 oraz szkocką NHS Scotland 2021, obie dotyczyły stosowania immunoglobulin w celach terapeutycznych, m.in. w zespole sztywności uogólnionej. Według odnalezionych rekomendacji głównym kryterium kwalifikacji do leczenia immunoglobulinami podawanymi dożylnie (IVIg) jest: diagnoza SPS lub wariantu choroby (kończynowa postać SPS, PERM - postępujące zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego ze sztywnością i miokloniami, itd.) potwierdzona przez neurologa. Kryteria pomocnicze: obecność przeciwciał anty-GAD, anty-DPPX, anty-amfifizyna, anty-gefiryne lub innych przeciwciał towarzyszących i/lub w elektromiografii (EMG) występowanie ciągłej aktywności jednostki motorycznej w mięśniach agonistycznych i antagonistycznych. Przed podjęciem leczenia wymagana jest wcześniejsza zgoda panelu ekspertów.

Opinie ekspertów

Według wszystkich ekspertów wprowadzenie leczenia immunoglobulinami do programu lekowego mogłoby poprawić sytuację pacjentów z zespołem sztywności uogólnionej (SPS).

Główne argumenty decyzji:

- stosowanie leków zawierających substancje czynne immunoglobuliny we wskazaniu: leczenie chorych w zespole sztywności uogólnionej jest skuteczne i bezpieczne;
- oceniana terapia jest rekomendowana przez towarzystwa naukowe i ekspertów;
- immunoglobuliny w tym wskazaniu są finansowane w ramach hospitalizacji, a przeniesienie ich do programu lekowego ograniczy koszty związane ze zbędną hospitalizacją.

Uwaga Rady:

Wskazane jest obniżenie ceny leków zawierających substancję czynną – Immunoglobulinum humanum stosowanych w ramach programu lekowego B.67 „Leczenie immunoglobulinami osób z chorobami neurologicznymi”.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.1.39.2023 „Immunoglobuliny we wskazaniu: leczenie chorych w zespole sztywności uogólnionej, w ramach programu lekowego B.67 „Leczenie immunoglobulinami osób z chorobami neurologicznymi”; data ukończenia opracowania 14.12.2023 r.