



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Immunoglobuliny  
we wskazaniu:  
leczenie chorych w zespole  
sztywności uogólnionej,  
w ramach programu lekowego B.67  
„Leczenie immunoglobulinami osób  
z chorobami neurologicznymi”**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Nr: OT.422.1.39.2023

Data ukończenia: 15.12.2023 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Instituto Grifols, S.A., CSL Behring GmbH, Takeda Manufacturing Austria AG, Kedrion S.p.A.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Instituto Grifols, S.A., CSL Behring GmbH, Takeda Manufacturing, Austria AG, Kedrion S.p.A..

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AANEM</b>	American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine
<b>ABN</b>	Association of British Neurologists
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ANA</b>	American Neurological Association
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CIDP</b>	Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>EAN</b>	European Academy of Neurology
<b>EFNA</b>	European Federation of Neurological Association
<b>ELISA</b>	test immunoenzymatyczny
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ENMC</b>	European Neuromuscular Centre
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GBS</b>	Zespół Guillaina-Barre
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>IVIg</b>	dożylnie immunoglobuliny
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>MDS-ES</b>	International Parkinson and Movement Disorders Society, European Section
<b>MG</b>	miastenia
<b>MMN</b>	Wielogniskowa neuropatia ruchowa
<b>mRS</b>	Modified Rankin Scale
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NMO</b>	choroba Devica
<b>NORD</b>	National Organization for Rare Disorders
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PTCNM</b>	Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych

<b>PTN</b>	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SC</b>	podanie podskórnice
<b>SCIg</b>	podskórne immunoglobuliny
<b>SPS</b>	Zespół sztywności uogólnionej (ang. Stiff person syndrome)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 1938)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 1976)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	9
3.2. Charakterystyka ocenianej technologii.....	10
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	11
<b>4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>13</b>
4.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	13
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>14</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne .....</b>	<b>18</b>
6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	18
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	21
<b>7. Alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>23</b>
<b>8. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>24</b>
8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	24
8.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	24
8.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	26
8.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego.....	26
8.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	30
<b>9. Wpływ na budżet płatnika.....</b>	<b>32</b>
9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	32
9.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy .....	32
<b>10. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>36</b>
<b>11. Źródła.....</b>	<b>40</b>
<b>12. Załączniki.....</b>	<b>42</b>
12.1. Projekt programu lekowego .....	42
12.2. Wykaz refundowanych technologii medycznych.....	45
12.3. Strategie wyszukiwania publikacji .....	46

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

2023-11-22  
PLR2.4504.581.2023.RB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Immunoglobuliny we wskazaniu pozarejestacyjnym: leczenie chorych w zespole sztywności uogólnionej, w ramach programu lekowego B.67 „Leczenie immunoglobulinami osób z chorobami neurologicznymi”

Ocena możliwości stosowania we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2023 r., poz. 1976) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- Immunoglobuliny refundowane w ramach PL B.67 „Leczenie immunoglobulinami osób z chorobami neurologicznymi”

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną *Immunoglobulinum humanum*, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją w ramach programu lekowego B.67 zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Min. Zdr. z 2023 r. poz. 97) w ramach PL B.67:

**Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające *Immunoglobulinum humanum* refundowane w ramach PL B.67 zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20.10.2023 r.**

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	GTIN	Podmiot odpowiedzialny
Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990797868	Instituto Grifols, S.A.
Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 200 ml	5909990797875	
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990869572	CSL Behring GmbH
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990869657	
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990869541	
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 50 ml	5909991067380	
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	5909990425143	Takeda Manufacturing Austria AG
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 100 ml	5909990425174	
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 200 ml	5909990425181	
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 25 ml	5909990425150	
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 300 ml	5909990782208	
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 50 ml	5909990425167	
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990725793	CSL Behring GmbH
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 200 ml	5909990725809	
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990725823	
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990725786	
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 400 ml	5909991078676	
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 100 ml + zest. do infuzji	5909990049875	Kedrion S.p.A.
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 200 ml + zest. do infuzji	5909990049882	
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 50 ml + zest. do infuzji	5909990049851	

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 22 listopada 2023 r., znak PLR2.4504.581.2023.RB (data wpływu do AOTMiT 22.11.2023 r.), na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 1976), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie materiałów analitycznych oraz na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 1938), w związku z art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii Rady Przejrzystości oceniającej zasadność zastosowania immunoglobulin we wskazaniu pozarejestacyjnym:

- leczenie chorych w zespole sztywności uogólnionej, w ramach programu lekowego B.67 „Leczenie immunoglobulinami osób z chorobami neurologicznymi”.

Do zlecenia załączono projekt zmienionego programu lekowego B.67 (rozdz. 12.1) oraz opinię z dn. 28.04.2023 r. Prof. dr hab. n. med. Anny Kostery-Pruszczyk - Kierownika Katedry i Kliniki Neurologii UCK WUM<sup>1</sup>. Ponadto w zleceniu MZ znalazł się następujący zapis: „Proszę wziąć jednocześnie pod uwagę, efektywność kliniczną i kosztową stosowania tego wskazania mając na względzie, że dostępność w Polsce i na świecie tego produktu na wskazania on-label czasami jest niewystarczająca”<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> W opinii załączonej do zlecenia MZ, Prof. Kostera-Pruszczyk oprócz opisu problemu zdrowotnego, przytoczenia wytycznych klinicznych i dostępnych dowodów naukowych (Dalakas 2023, Dalakas 2001, Bose 2021) przedstawiła następujące stanowisko „uważam za w pełni zasadne wydanie decyzji o objęciu refundacją IVIg w leczeniu zespołu sztywności uogólnionej”.

<sup>2</sup> Wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 7 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zagrożonych brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, wszystkie immunoglobuliny obecnie refundowane w ramach PL B.67 znajdują się na liście leków zagrożonych niedostępnością (<https://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2023/110/>)



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Problem zdrowotny

**ICD-10:** G25.8 – Inne określone zaburzenia pozapiramidowe i zaburzenia czynności ruchowych

**ICD-10-CM:** G25.82 Zespół sztywności uogólnionej (*Stiff-man syndrome*)

##### Definicja

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 reakcję zaskoczenia i często deformacje zeszywniające, takie jak utrwalona hiperlordoza lędźwiowa. Objawami 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.

##### Klasyfikacja

Ze względu na patogenezę wyróżnia się postać paraneoplastyczną, autoimmunologiczną oraz kryptogenną.

Z punktu widzenia klinicznego wyróżnia się:

1. klasyczna postać SPS;
2. warianty SPS:
  - miejscowa/kończynowa lub segmentowa postać SPS,
  - miokloniczna (jerky/myoclonic) postać,
  - SPS PERM - postępujące zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego ze sztywnością i miokloniami): anti-GlyR+, 5.–6. dekada życia, zajęcie pnia, dysautonomia, w 20% przypadków związek z nowotworem, śmiertelność 40%, nie wszyscy pacjenci są anti-GAD-pozytywni,
  - SPS plus, np. ataksja, padaczka, polineuropatia,
  - SPS jako zespół paraneoplastyczny PSPS.

##### Epidemiologia

Szacuje się, że w populacji ogólnej chorobowość wynosi 1–2 przypadki/1 000 000, a zachorowalność 1 przypadek/1 000 000/rok. Kobiety chorują 2–3 razy częściej niż mężczyźni. Objawy pojawiają się zwykle u osób w wieku 20–50 lat. Tylko 5% zachorowań przypada na wiek dziecięcy, dziewczynki i chłopcy chorują równie często.

##### Rozpoznanie choroby

Objawy SPS można sprowadzić do dwóch głównych prezentacji klinicznych:

- 1) sztywności mięśni tułowia lub mięśni kończyn wynikającej z jednoczesnego napięcia mięśni agonistycznych i antagonistycznych,
- 2) nałożonych na ten obraz chorobowy epizodycznych kurczy/spazmów (spasms) – przy braku wykładników zajęcia układu piramidowego i pozapiramidowego.

Diagnozę klasycznej postaci SPS można postawić tylko na podstawie prezentacji klinicznej, a wykrycie przeciwciał anti-GAD lub/i przeciwko amfifizynie oraz dobra reakcja na benzodwiazepiny wspomagają rozpoznanie.

##### Leczenie

Terapia powinna przebiegać jednocześnie na trzech płaszczyznach:

- immunomodulacja,
- leczenie objawowe,
- monitorowanie, wykrycie i leczenie skojarzonych chorób autoimmunologicznych lub nowotworowych.

Źródło: (Jastrzębski 2019, Orphanet 2023)

### 3.2. Charakterystyka ocenianej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych zawierających immunoglobulinę ludzką normalną

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<b>Hizentra</b> , roztwór do wstrzykiwań 200 mg/m (fiol. 50 ml, kod EAN: 05909991067380, fiol. 20 ml, kod EAN: 05909990869657, fiol. 5 ml, kod EAN: 05909990869541, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909990869572)	<b>Kiovig</b> , roztwór do infuzji, 30 g/300 ml, (fiol. 10 ml: 5909990425143, fiol. 100 ml: 5909990425174, fiol. 200 ml: 5909990425181, fiol. 25 ml: 5909990425150, fiol. 300 ml: 5909990782208, fiol. 50 ml: 5909990425167)	<b>Privigen</b> 100 mg/ml roztwór do infuzji (fiol. 400 ml: 5909991078676, fiol. 100 ml: 5909990725793, fiol. 200 ml: 5909990725809, fiol. 25 ml: 5909990725823, fiol. 50 ml: 5909990725786)	<b>Flebogamma DIF</b> 50 mg/ml roztwór do infuzji (fiol. 100 ml: 5909990797868, fiol. 200 ml: 5909990797875)	<b>Ig VENA</b> , 50 g/l, roztwór do infuzji (1 fiol.po 100 ml + zest. do infuzji: 5909990049875, 1 fiol.po 200 ml + zest. do infuzji: 5909990049882, 1 fiol.po 50 ml + zest. do infuzji: 5909990049851)
<b>Kod ATC</b>	J06BA01	J06BA02			
<b>Substancja czynna</b>	immunoglobulina ludzka normalna				
<b>Wskazanie zarejestrowane*</b>	<p><u>Leczenie zastępcze u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pierwotnych zespołów niedoboru odporności z upośledzonym wytwarzaniem przeciwciał.</li> <li>- Wtórne niedobory odporności (SID) u pacjentów, u których występują ciężkie lub nawracające zakażenia, w przypadku których leczenie przeciwdrobnoustrojowe okazało się nieskuteczne oraz u których brak jest wykrywalnych swoistych przeciwciał (PSAF) lub stężenie IgG w surowicy wynosi &lt; 4 g/l.</li> </ul> <p><u>Leczenie immunomodulacyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Produkt Hizentra jest wskazany do leczenia pacjentów z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią (ang. chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP) jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą IVIg.</li> </ul>		<p><u>Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zespoły pierwotnych niedoborów odporności (ang. primary immunodeficiency syndromes, PID) z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał.</li> <li>• Wtórne niedobory odporności (ang. secondary immunodeficiencies, SID) u pacjentów, u których występują ciężkie lub nawracające zakażenia, w przypadku których leczenie przeciwdrobnoustrojowe okazało się nieskuteczne oraz u których brak jest wykrywalnych swoistych przeciwciał (ang. proven specific antibody failure, PSAF) lub stężenie IgG w surowicy wynosi &lt; 4 g/l.</li> </ul> <p><u>Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. primary immune thrombocytopenia, ITP) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawień albo przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi.</li> <li>• Zespół Guillain-Barré.</li> <li>• Choroba Kawasaki (w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym).</li> <li>• Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (ang. chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP).</li> <li>• Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (ang. multifocal motor neuropathy, MMN).</li> </ul>		
<b>Oceniane wskazanie</b>	Leczenie chorych w zespole sztywności uogólnionej, w ramach programu lekowego B.67 „Leczenie immunoglobulinami osób z chorobami neurologicznymi”				
<b>Droga podania</b>	Wstrzyknięcia podskórne	Do podawania dożylnego			
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Mechanizm działania we wskazaniach innych niż terapia zastępcza nie jest w pełni wyjaśniony, ale obejmuje także działanie immunomodulacyjne. Normalna immunoglobulina ludzka zawiera przeciwciała IgG występujące w normalnej populacji. Zwykle jest przygotowywana z puli osocza pochodzącego od co najmniej 1000 dawców. Jej rozkład podklas immunoglobuliny G jest zbliżony do tego występującego w osoczu zdrowego człowieka. Właściwe dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nieprawidłowe stężenie immunoglobulin G do wartości prawidłowych.				
<b>Dopuszczenie do obrotu</b>	14 kwietnia 2011 r., EMA	19 stycznia 2006 r., EMA	25 kwietnia 2008 r. EMA	23 sierpnia 2007 r., EMA	11 maj 2007 r.

\* Wg informacji zawartych na stronie cms.gov (amerykańska agencja federalna odpowiedzialna za administrowanie programami Medicare) leczenie zespołu sztywności uogólnionej (SPS) zostało zatwierdzone jako wskazanie pozarejestrycyjne dla immunoglobulin podawanych dożylnie, pod warunkiem: gdy standardowe leczenie diazepamem nie jest już skuteczne oraz 1) rozpoznanie potwierdzono badaniem przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GAD), 2) odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu (benzodiazepiną i/lub baklofenem) była niewystarczająca. Źródło: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/lcd.aspx?lcdid=39314&ver=7>

Źródło: ChPL Hizentra (aktual. 13.01.2022 r.), ChPL Kiovig (27.06.2022 r.), ChPL Privigen (11.10.2022 r.), ChPL ChPL Ig VENA (11.2020 r.), ChPL Flebogamma DIF (06.11.2023 r)

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono dane NFZ za lata 2019-2023, dotyczące liczby pacjentów, u których sprawozdano kod G25.8 jako rozpoznanie główne lub współwystępujące. Z otrzymanych danych wynika, że obecnie ok. 5 osób rocznie, u których występuje rozpoznanie G25.8 otrzymuje szpitalne leczenie immunoglobulinami.

**Tabela 3. Liczebność populacji docelowej wg danych NFZ**

Pacjenci (unikalne numery PESEL)	Parametr	2019	2020	2021	2022	2023*
U których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: G25.8	Ogółem	5465	5235	6356	7361	5316
	< 18 lat	134	87	103	103	54
	≥ 18 lat	5331	5149	6255	7261	5262
U których sprawozdano leczenie przetoczeniami immunoglobulin 5.53.01.0001401 i/lub hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin 5.52.01.0001464	Ogółem	8760	7991	8703	8229	5441
	U których jednocześnie sprawozdano kod główny lub współwystępujący G25.8	6	8	5	5	5

\*dane dotyczą I połowy 2023 roku

Dodatkowo w poniższej tabeli przedstawiono dane NFZ przekazane na prośbę AOTMiT pismem z dnia 11.12.2023 r. (NFZ-DGL.6611.47.2023\_2023.388089.MB). Dane dotyczyły liczebności pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) leczonych immunoglobulinami w ramach programu lekowego B.67 „Leczenie immunoglobulinami osób z chorobami neurologicznymi”.

**Tabela 4. Liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.67 (dane NFZ).**

Pacjenci leczeni w ramach PL B.67	2019	2020	2021	2022	2023*
Immunoglobulinami podawanymi dożylnie	1234	1284	1342	1422	1218
Immunoglobulinami podawanymi podskórnice	0	0	11	44	65

\*dane dotyczą I połowy 2023 roku

W ramach programu lekowego B.67: w 2022 roku leczonych było łącznie 1466 pacjentów (obejmujący jednostki chorobowe: G61.8 - Inne polineuropatie zakaźne, G62.8 - Inne określone polineuropatie, G63.1 - Polineuropatia w chorobach nowotworowych, G70 - Miastenia ciężka rzekomoporaźna, G04.8 - Inne zapalenia mózgu, rdzenia kręgowego oraz rdzenia kręgowego i mózgu, G73.1 - Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, G73.2 - Inne zespoły miasteniczne w przebiegu chorób nowotworowych, G72.4 - Miopatia zapalna niesklasyfikowana gdzie indziej, G61.0 - zespół Guillain-Barré, G36.0 - Zapalenie rdzenia i nerwów wzrokowych [zespół devica], M33.0 - Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe, M33.1 - Inne zapalenia skórno-mięśniowe, M33.2 - Zapalenie wielomięśniowe). Aktualnie w ramach tego programu refundowane są terapie immunoglobulinami podawanymi dożylnie (produkty lecznicze Flebogamma DIF, Kiovig, Privigen, Ig VENA) oraz podskórnice (Hizentra).

W ramach prac nad raportem otrzymano opinie od ekspertów klinicznych, prof. A. Kostera-Pruszczyk, Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii WUM, prof. A. Słowik, Konsultant Krajowej w dziedzinie neurologii oraz E. Emich-Widery, Konsultant Krajowej w dziedzinie neurologii dziecięcej.

Szczegóły opinii ekspertów klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczebność populacji wg stanowisk eksperckich

Pacjenci z zespołem sztywności uogólnionej	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją w ramach programu lekowego
<b>Prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk</b> <b>Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii UCK WUM</b> <b>Ośrodek Ekspercki Chorób Rzadkich Nerwowo-Mięśniowych ERN EURO-NMD</b>			
< 18 r.ż.	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>	<i>U dzieci kuzuistyka, ok. 5% chorych z SPS</i>
≥ 18 r.ż.	<i>Brak walidowanych danych. Szacunkowo 15-30 chorych</i>	<i>Brak danych. W moim ośrodku rozpoznajemy mniej niż 1 pacjenta rocznie</i>	<i>Średni wiek zachorowania ok. 40 lat. Szacowana prevalencja 1:1 mln – 1,25 mln; Ok. 50% chorych może wymagać leczenia IVIg</i>
<b>Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik</b> <b>Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</b>			
< 18 r.ż.	<i>Szacunkowo: 2</i>	<i>0,05</i>	<i>100%</i>
≥ 18 r.ż.	<i>Szacunkowo: 38</i>	<i>3</i>	<i>80%</i>
<b>Prof. dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera</b> <b>Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej</b>			
< 18 r.ż.	<i>To choroba rzadka. Zgodnie z danymi Juana Fernando Ortiza (na podstawie przeglądu ponad 100 publikacji) występuje z częstością jeden na milion. Ani ja osobiście, ani znani mi neurologzy dziecięcy nie widzieliśmy takiego pacjenta. Nie są mi znane polskie dane epidemiologiczne.</i>		
≥ 18 r.ż.			

## 4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Immunoglobuliny nie były dotychczas oceniane przez AOTMiT we wskazaniu leczenie chorych w zespole sztywności uogólnionej, w ramach programu lekowego B.67 „Leczenie immunoglobulinami osób z chorobami neurologicznymi”.

Immunoglobuliny były oceniane w ramach programu lekowego B.67 w innych wskazaniach:

- lek Privigen we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (zespół Guillaina-Barre (GBS), przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP), wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN), miastenia (MG), zespoły paranowotworowe, zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa; miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe; choroba Devica (NMO) oraz zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym) – zlecenie nr 196/2014 w BIP Agencji<sup>3</sup> otrzymując pozytywne stanowisko Rady przejrzystości nr 285/2014<sup>4</sup>, 286/2014<sup>5</sup>, 287/2014<sup>6</sup>, 288/2014<sup>7</sup>, 289/2014<sup>8</sup> z dnia 6.11.2014 r. oraz pozytywną rekomendację Prezesa Agencji nr 223/2014 z dnia 6.10.2014 r.,
- produkty lecznicze Kiovig<sup>9</sup> i Gammagard<sup>10</sup> S/D we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (zespół Guillain-Barre (GBS), wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN), przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP), miastenia (MG), zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa; miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe; choroba Devica (NMO) oraz zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym) – zlecenie nr 200/2014 w BIP Agencji<sup>11</sup> otrzymując pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 278/2014<sup>12</sup>, 279/2014<sup>13</sup>, 280/2014<sup>14</sup>, 281/2014<sup>15</sup>, 282/2014<sup>16</sup>, 283/2014<sup>17</sup>, 284/2014<sup>18</sup> z dnia 6 października 2014 r. oraz pozytywną rekomendację Prezesa Agencji nr 222/2014 z dnia 6.10.2014 r.<sup>19</sup>
- lek Hizentra we wskazaniu: „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP), wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN), miastenia (MG), zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa, Miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe w przypadku nieskutecznego leczenia kortykosteroidami, zespół Guillain-Barre, choroba Devica (NMO), zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym) (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)” – zlecenie nr 277/2019 w BIP Agencji<sup>20</sup>, otrzymując wówczas pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2020 z dnia 27.01.2020 r.<sup>21</sup> oraz pozytywną rekomendację Prezesa Agencji nr 10/2020 z dnia 29.01.2020 r.<sup>22</sup>

<sup>3</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/3258-196-2014-zlc>

<sup>4</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/196/SRP/U\\_35\\_577\\_141006\\_stanowisko\\_285\\_Privagen\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/196/SRP/U_35_577_141006_stanowisko_285_Privagen_w_ref.pdf)

<sup>5</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/196/SRP/U\\_35\\_577\\_141006\\_stanowisko\\_286\\_Privagen\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/196/SRP/U_35_577_141006_stanowisko_286_Privagen_w_ref.pdf)

<sup>6</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/196/SRP/U\\_35\\_577\\_141006\\_stanowisko\\_287\\_Privagen\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/196/SRP/U_35_577_141006_stanowisko_287_Privagen_w_ref.pdf)

<sup>7</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/196/SRP/U\\_35\\_577\\_141006\\_stanowisko\\_288\\_Privagen\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/196/SRP/U_35_577_141006_stanowisko_288_Privagen_w_ref.pdf)

<sup>8</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/196/SRP/U\\_35\\_577\\_141006\\_stanowisko\\_289\\_Privagen\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/196/SRP/U_35_577_141006_stanowisko_289_Privagen_w_ref.pdf)

<sup>9</sup> roztwór do infuzji

<sup>10</sup> proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, decyzja o dopuszczeniu, brak w obrocie

<sup>11</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3301>

<sup>12</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/200/SRP/U\\_35\\_574\\_141006\\_stanowisko\\_278\\_Kiovig\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/200/SRP/U_35_574_141006_stanowisko_278_Kiovig_w_ref.pdf)

<sup>13</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/200/SRP/U\\_35\\_574\\_141006\\_stanowisko\\_279\\_Kiovig\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/200/SRP/U_35_574_141006_stanowisko_279_Kiovig_w_ref.pdf)

<sup>14</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/200/SRP/U\\_35\\_574\\_141006\\_stanowisko\\_280\\_Kiovig\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/200/SRP/U_35_574_141006_stanowisko_280_Kiovig_w_ref.pdf)

<sup>15</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/200/SRP/U\\_35\\_574\\_141006\\_stanowisko\\_281\\_Kiovig\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/200/SRP/U_35_574_141006_stanowisko_281_Kiovig_w_ref.pdf)

<sup>16</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/200/SRP/U\\_35\\_574\\_141006\\_stanowisko\\_282\\_Kiovig\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/200/SRP/U_35_574_141006_stanowisko_282_Kiovig_w_ref.pdf)

<sup>17</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/200/SRP/U\\_35\\_574\\_141006\\_stanowisko\\_283\\_Kiovig\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/200/SRP/U_35_574_141006_stanowisko_283_Kiovig_w_ref.pdf)

<sup>18</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/200/SRP/U\\_35\\_575\\_141006\\_stanowisko\\_284\\_Gammagard\\_SD\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/200/SRP/U_35_575_141006_stanowisko_284_Gammagard_SD_w_ref.pdf)

<sup>19</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/200/REK/RP\\_222\\_2014\\_Kiovig-Gammagard.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/200/REK/RP_222_2014_Kiovig-Gammagard.pdf)

<sup>20</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6436-277-2019-zlc>

<sup>21</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/277/SRP/U\\_4\\_30\\_200127\\_s\\_10\\_Hizentra\\_immunoglobulinum\\_w\\_ref\\_zacz.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/277/SRP/U_4_30_200127_s_10_Hizentra_immunoglobulinum_w_ref_zacz.pdf)

<sup>22</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/277/REK/RP\\_10\\_2020\\_Hizentra\\_publ\\_kacja.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/277/REK/RP_10_2020_Hizentra_publ_kacja.pdf)



## 5. Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano trzy stanowiska eksperckie dotyczące stosowania immunoglobulin w zespole sztywności uogólnionej, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej..

Tabela 6. Stanowiska ekspertów ws. ocenianego wskazania

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii UCK WUM Ośrodek Ekspertki Chorób Rzadkich Nerwowo-Mięśniowych ERN EURO-NMD	Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	Prof. dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej
<b>Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem zespołu sztywności uogólnionej, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe</b>	<i>Choroba ma bardzo zróżnicowaną symptomatologię, może powodować znaczne zaburzenia chodu, aż po brak możliwości samodzielnego chodzenia, bardzo bolesne skurcze mięśni, o dowolnej lokalizacji, szczególnie dotyczące mięśni osiowych, mięśni tułowia i mięśni ksobnych kończyn. Skurcze mięśni mogą mieć stałe duże nasilenie powodując sztywność, mogą także występować jako gwałtowne nasilenie skurczu powodujące upadek, lub np. złamanie kości (żebra, innych). Znacznego stopnia dysfunkcja może wynikać zarówno ze sztywności/niesprawności kończyny lub kończyn, nawracających upadków z potencjalnie groźnymi skutkami, a także bardzo silnych bólów nie poddających się leczeniu o charakterze typowo przeciwbólowym.</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nasilenie sztywności (skala 0-6), im mniej tym lepiej.</li> <li>2. Częstość skurczów wynikających z nadwrażliwości na różnorodne bodźce (skala 1-7), im mniej tym lepiej.</li> <li>3. Jakość życia</li> </ol>	<p><i>Istotny klinicznie punkt końcowy:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak progresji choroby w badaniu klinicznym lub elektrofizjologicznym (EMG) pomimo zastosowania odpowiednich do oceny cykli leczenia</li> </ul> <p><i>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polepszenie jakości życia</li> </ul>
<b>Technologie opcjonalne, aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu</b>	<i>Benzodiazepiny, baklofen, gabapentyna, tyzanidyna, rytuksymab</i> <i>Wszystkie wymienione terapie stosowane są poza wskazaniami rejestracyjnymi. Ich zastosowanie wynika z jednej strony ze znajomości mechanizmu choroby, z drugiej z danych obserwacyjnych, gł. o charakterze opisów kazuistycznych lub małych serii pacjentów, w odniesieniu do IVIG małych badań kontrolowanych.</i>	<i>Benzodiazepiny, w tym np. diazepam, klonazepam (technologia najtańsza)</i> <i>Leki o ośrodkowym działaniu przeciwskurczowym (baklofen, tyzanidyna),</i> <i>Leki poprawiające transmisję GABA (gabapentyna, lewetiracetam, pregabalina)</i> <i>Immunoglobuliny (technologia najskuteczniejsza), rytuksymab, toksyna botulinowa, plazmafereza</i>	<i>Zgodnie z protokołem postępowania w pierwszej kolejności farmakoterapia GABAergiczna, w długiej –baklofen (doustnie) rituximab i tacrolimus. U pacjentów lekoopornych Baclofen dokanałowo, dożylnie immunoglobuliny lub plazmafereza</i>
<b>Czy immunoglobuliny są obecnie stosowane w warunkach polskich w leczeniu zespołu sztywności uogólnionej (linia leczenia, terapie wcześniej stosowane, ewentualne zawężenie</b>	<i>Tak, w wybranych przypadkach poza programem B.67. Druga linia po lekach objawowych.</i>	<i>Immunoglobuliny są stosowane w Polsce, ale dostęp dla pacjentów do tej terapii jest utrudniony, ponieważ leczenie nie jest finansowane w ramach Programu Lekowego, tylko ze środków przyznawanych na farmakoterapie w ramach kontraktu szpitala. Z tego powodu immunoglobuliny są stosowane w wielu przypadkach jako ostateczna forma</i>	-

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii UCK WUM Ośrodek Ekspertki Chorób Rzadkich Nerwowo-Mięśniowych ERN EURO-NMD	Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	Prof. dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej
wskazania lub populacji)?		terapii, choć zwykle powinny być stosowane znacznie wcześniej.	
Czy immunoglobuliny są refundowane w leczeniu zespołu sztywności uogólnionej (w ramach jakiego świadczenia)?	Świadczenie do sumowania z katalogu 1c. W ramach świadczenia Leczenie przetoczeniami immunoglobulin 5.53.01.0001401. Produkt 5.52.01.0001464 (Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin) lub rozliczenie z grupy JGP A35C: 5.51.01.0001039 (Choroby zwyrodnieniowe OUN)	Nie są refundowane w ramach Programu Lekowego; leczenie w tym wskazaniu jest rozliczane w ramach przyznanego kontraktu NFZ, co z racji wysokiej ceny leku znacznie obciąża ryczałt oddziałów.	-
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?	Zróżnicowane nasilenie objawów, brak jednolitego algorytmu terapeutycznego. U niektórych chorych brak odpowiedzi na leki o działaniu objawowym lub odpowiedź niewystarczająca, przy bardzo nasilonej dysfunkcji spowodowanej sztywnością mięśni, skurczami mięśni lub bólem.	Najbardziej skuteczna jest terapia immunoglobulinami, która w Polsce nie jest refundowana dotychczas w ramach Programu Lekowego. Brak refundacji tego leczenia powoduje bardzo utrudniony dostęp dla chorych do tej terapii. Badanie kliniczne (Dalakas 2001) przeprowadzone u chorych z obecnością przeciwciał anty-GAD wykazało istotną skuteczność u leczonych chorych z zespołem sztywności uogólnionej w zakresie: zmniejszenia sztywności, mniejszej liczby uporczywych skurczów mięśni, mniejszej liczby upadków, większej ruchomości mięśni, a także wykazało poprawę jakości życia. Badanie wykazało też większą sprawność w zakresie chodu, mniejszą potrzebę stosowania urządzeń wspomagających poprawiających jakość chodu.	-
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Możliwość leczenia pacjentów o ciężkim przebiegu SPS, którzy nie odpowiadają na leki o działaniu objawowym lub mają przeciwwskazania, istotne działania niepożądane po ich stosowaniu, terapii IVIg.	Wprowadzenie leczenia immunoglobulinami do Programu Lekowego.	Proponowane rozszerzenie o podaż immunoglobulin
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją	Choroba ultrazadka, ryzyko nadużyć uważam za niskie. Chory uzyskujący poprawę dzięki lekom podawanym doustnie nie jest zainteresowany leczeniem IVIg w warunkach szpitalnych, wraca do swoich codzienny aktywności (takie jest moje osobiste doświadczenie i doświadczenie naszego ośrodka).	brak	Nie widzę takich możliwości

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii UCK WUM Ośrodek Ekspertki Chorób Rzadkich Nerwowo-Mięśniowych ERN EURO-NMD	Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	Prof. dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej
immunoglobulin w omawianym wskazaniu?			
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Brak markerów pozwalających na określenie odpowiedzi na określone terapie, ocena wskazań jak i skuteczności jest wyłącznie empiryczna.	Pacjenci z obecnością przeciwciał GAD	Wystąpienie odczynów niepożądanych
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?		W badaniu obserwacyjnym Yi 2022 zaobserwowano znaczącą i długotrwałą poprawę pod wpływem przewlekłego leczenia immunoglobulinami u 67% pacjentów. Niestety nie zidentyfikowano przyczyn braku reakcji na leczenie u niektórych chorych.	-
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Choroba ultrazadka, włączenie SPS do programu B.67 nieznacznie wpłynie na ogólną dostępność IVIg.	Brak. W Polsce Program Leczenia chorób neurologicznych immunoglobulinami jest bardzo dobrze opracowany i wdrażany, dołączenie możliwości leczenia w ramach programu zespołu sztywności uogólnionej umożliwi pacjentom równy dostęp do tej skutecznej opcji leczenia.	-

Pani Profesor Anna Kostera-Pruszczyk w ramach dodatkowych pytań skierowanych przez analityków Agencji została zapytana jakie jest dawkowanie immunoglobulin i średni czas ich stosowania u pacjentów z zespołem sztywności uogólnionej. Pani Profesor wskazała: *Dawkowanie standardowe: zwykle 2 g/kg m.c jako dawka początkowa, dawka podtrzymująca ok. 1 g/kg mc co ok 4 tygodnie. Dawka podtrzymująca jest dawką średnią, o ile odstępy między wlewami IVIg są dłuższe niż 4 tyg, pacjent może wymagać wyższych dawek, generalnie zapis w punkcie 1. (1.1 i 1.2) jest właściwy także w tym wskazaniu (Dawkowanie immunoglobuliny dożylnnej:*

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.

1.2. Kontynuacja leczenia w zależności od stanu neurologicznego wlewami w dawce 0,4 g/kg m.c. - 2,0 g/kg m.c. na cykl, podanej w ciągu 2-5 dni.).

Pani Profesor Anna Kostera-Pruszczyk zapytano także od czego będzie zależał wybór konkretnego produktu leczniczego do stosowania u pacjentów z zespołem sztywności uogólnionej i czy któryś z produktów będzie preferowany (w ramach programu lekowego B. 67 finansowane są następujące produkty lecznicze:



Flebogamma DIF (roztwór do infuzji), Hizentra (roztwór do wstrzykiwań), Privigen (roztwór do infuzji), Kiovig (roztwór do infuzji), Ig VENA (roztwór do infuzji): *możliwe jest leczenie każdym z wymienionych preparatów. W naszej praktyce zależy to zwykle od dostępności określonego preparatu lub preparatów w aptece szpitalnej. W rzadkich, jednak możliwych klinicznie sytuacjach pacjent może indywidualnie tolerować dobrze jeden, ale nie inny preparat IVIg, ale jest to decyzja podejmowana empirycznie w czasie leczenia.*

#### Uwagi do zapisów programu lekowego

Profesor Kostera-Pruszczyk zgłosiła uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego B.67 Leczenie immunoglobulinami osób z chorobami neurologicznymi – dla wskazania zespół sztywności uogólnionej, przytoczone w tabeli poniżej. Prof. Słowik oraz Prof. Emich-Widera nie zgłosiły uwag do zapisów programu lekowego.

**Tabela 7. Zmiany w programie lekowym B.67 zaproponowane przez eksperta klinicznego**

Część programu lekowego	Prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii UCK WUM Ośrodek Ekspertki Chorób Rzadkich Nerwowo-Mięśniowych ERN EURO-NMD
Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	<i>Bez uwag.</i> [Pani Profesor nie zgłosiła uwag merytorycznych do tej części programu, natomiast naniosiła uwagi językowe i stylistyczne, poprawiła błędny zapis <i>dyzartia</i> na <i>dyzartria</i> oraz zaproponowała rozwinięcie skrótu NMO – <i>neuromyelitis optica</i> .]
Określenie czasu leczenia pacjenta w programie	<i>Bez uwag.</i>
Kryteria wyłączenia pacjenta z udziału w programie	<i>Punkt 3.3 (3.3 - wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą) Proszę o dopuszczenie w takiej sytuacji leczenia innym preparatem IVIg, U pojedynczych pacjentów przy zachowaniu skuteczności leczenia, możliwa jest lepsza tolerancja jednego niż innego/innych preparatów, szczególnie jeśli chodzi o substancje pomocnicze.</i> [Ponadto Pani Profesor wprowadziła korektę językową w zapisie uznając, że sformułowanie <i>badania kliniczne</i> może być mylące, <i>ocena kliniczna</i> dotyczy tego konkretnego pacjenta]
Dawkowanie leków w programie	<i>Bez uwag.</i>
Badania przy kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	<i>Proszę o uwzględnienie określenia stężenia kreatyniny w surowicy jako badania obligatoryjnego.</i> [Ponadto Pani profesor zaproponowała dodanie zapisu: <i>przy czym wykonanie badań wymienionych w punktach 1)-5) jest wymagane zawsze</i> ]
Badania w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia	<i>Proszę o uwzględnienie określenia stężenia kreatyniny w surowicy jako badania obligatoryjnego.</i> [Ponadto Pani Profesor zaproponowała usunięcie zapisu: <i>oznaczenie poziomu kinazy kreatyniny</i> , ponieważ nie ma ono zdaniem Pani Profesor uzasadnienia w większości wskazań]
Badania w celu monitorowania skuteczności leczenia	<i>Bez uwag.</i>

Ponadto Profesor Kostera-Pruszczyk dokonała korekty kodu ICD-10 znajdującego się w tytule omawianego programu lekowego, zmieniając zapis G25.82 na G25.8, w związku z tym, że „polskie systemy szpitalne nie pozwalają na kodowanie inaczej niż xx.x”.

Rozpoznanie G25.8 jest szersze niż oceniane wskazanie, obejmuje: Inne określone zaburzenia pozapiramidowe i zaburzenia czynności ruchowych, jednak rozpoznanie G25.82 nie było sprawozdawane w bazie NFZ.

## 6. Rekomendacje i wytyczne

### 6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Choroby neurologiczne i nerwowo-mięśniowe:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne <https://ptneuro.pl/>
- Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych, <https://www.ptchnm.org.pl/>
- European Federation of Neurological Association (EFNA), <https://www.efna.net/>
- European Academy of Neurology (EAN), <https://www.ean.org/>
- European Neuromuscular Centre (ENMC), <https://www.enmc.org/>
- Association of British Neurologists (ABN), <https://www.theabn.org/>
- American Neurological Association, <https://myana.org/>
- American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM), <https://www.aanem.org/>
- International Parkinson and Movement Disorders Society, European Section (MDS-ES), <https://www.movementdisorders.org/MDS-ES>

Choroby Rzadkie:

- Orphanet, <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=EN>
- National Organization for Rare Disorders (NORD), <https://rarediseases.org/>

Przeprowadzono również wyszukiwanie niesystematyczne przy wykorzystaniu wyszukiwarki internetowej.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 10.12.2023 r., ograniczając je do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat.

Odnaleziono wytyczne pięciu instytucji: francuskie PNDS 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. benzodwazepiny 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.

Według francuskich wytycznych PNDS 2022 w leczeniu objawowym SPS stosuje się benzodiazepiny i baklofen. Podstawowymi metodami leczenia, pomimo niskiego poziomu dowodów naukowych i częstych niepowodzeń terapeutycznych są terapie immunomodulacyjne (kortykosteroidy, **immunoglobuliny dożylne**, plazmafereza) lub immunosupresyjne (rytuksymab). Dla pewnej grupy pacjentów alternatywę stanowi przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

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

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PNDS 2022 (Francja)</b></p>	<p><u>Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych w chorobach autoimmunologicznych</u> Zespół sztywności uogólnionej</p> <p>W leczeniu objawowym stosuje się benzodiazepiny i baklofen. Podstawowymi metodami leczenia, pomimo niskiego poziomu dowodów naukowych i częstych niepowodzeń terapeutycznych są terapie immunomodulacyjne (kortykosteroidy, <b>immunoglobuliny dożylne</b>, plazmafereza) lub immunosupresyjne (rytuksymab). W związku z tym przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych stanowi pewną alternatywę dla pewnej grupy pacjentów spełniających określone:</p> <p>- zdiagnozowany zespół sztywności uogólnionej zgodnie z kryteriami Dalakas 2001</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>- wiek ≤ 65 lat</p> <p>- niepowodzenie leczenia objawowego i leków immunosupresyjnych</p> <p>- zespół sztywności uogólnionej upośledzający funkcjonowanie.</p>
<p><b>HSE 2022 (Irlandia)</b></p>	<p><u>Zalecenia stosowana immunoglobulin w schorzeniach neurologicznych</u></p> <p>Zespół sztywności uogólnionej</p> <p>Leczenie ratunkowe: tak</p> <p>Leczenie podtrzymujące: tak</p> <p>Kryteria włączenia do leczenia: <b>Immunoglobuliny podawane dożylnie</b> są rekomendowane w leczeniu pacjentów ze znacznym upośledzeniem funkcjonowania, po konsultacji z neurologiem.</p> <p>Kryteria wyłączenia z leczenia: Po 6 miesiącach należy ocenić skuteczność leczenia. Jeśli skuteczność nie została osiągnięta lub utrzymana i brak poprawy według wcześniej ustalonych kryteriów, leczenie należy przerwać. Stosowanie IVIg może być tymczasowo przerwane.</p> <p>Dawkowanie:</p> <p>Dawka początkowa: 2 g/kg m.c. podawane przez 2 do 5 dni;</p> <p>Dawka podtrzymująca: 1-2 g/kg m.c. co 4-6 tygodni</p> <p>Należy dostosować dawkę do najniższej dawki niezbędnej do utrzymania skuteczności klinicznej lub wydłużyć czas między podaniami.</p> <p>Monitorowanie leczenia:</p> <p>Kontynuowanie stosowania (IVIg) powinno opierać się na obiektywnej ocenie skuteczności według wcześniej ustalonych kryteriów. Skuteczność leczenia należy ocenić w ciągu sześciu miesięcy od jego rozpoczęcia, a następnie co najmniej raz w roku.</p> <p>Mierzenie efektu leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie fizykalne i kliniczne</li> <li>- zmodyfikowana skala Rankina</li> <li>- nasilenie sztywności</li> <li>- zdolność do samodzielnego chodzenia.</li> </ul> <p>Technologie alternatywne:</p> <p>Leczenie stosowane w przypadku nieskuteczności leczenia lekami wpływającymi na receptor dla GABA<sup>23</sup> lub przeciwwskazań do takiego leczenia.</p>
<p><b>AANEM 2023 (USA)</b></p>	<p><u>Aktualizacja konsensusu dotyczącego stosowania immunoglobulin podawanych dożylnie w leczeniu chorób nerwowo-mięśniowych</u></p> <p>W oparciu o dowody naukowe poziomu I (badanie RCT Dalakas 2001) <b>immunoglobuliny stosowane dożylnie (IVIg)</b> są rekomendowane w leczeniu zespołu sztywności uogólnionej (Stiff-person syndrome, SPS). Korzyści ze stosowania IVIg w leczeniu SPS potwierdzają także dowody naukowe poziomu IV (badanie retrospektywne Yi 2022).</p>
<p><b>IHE Alberta 2022 (Kanada)</b></p>	<p><u>Kryteria stosowania immunoglobulin</u></p> <p>Zespół sztywności uogólnionej (Stiff-person syndrome)</p> <p>Leczenie <b>immunoglobulinami podawanymi dożylnie (IVIg)</b> jest rekomendowane u pacjentów ze znacznym upośledzeniem funkcjonowania, po konsultacji z neurologiem.</p> <p>Dawkowanie:</p> <p>Dawka początkowa: 2 g/kg m.c. podawane przez 2 do 5 dni;</p> <p>Dawka podtrzymująca: 1-2 g/kg m.c. podawane przez 2 do 5 dni (maksymalnie 1 g/kg/dzień), co 3-6 tygodni.</p> <p>Po ustabilizowaniu się stanu pacjenta należy rozważyć dostosowanie dawki i/lub odstępów czasu między leczeniem do najniższej dawki niezbędnej do utrzymania skuteczności klinicznej.</p> <p>Monitorowanie leczenia:</p> <p>Kontynuowanie stosowania (IVIg) powinno opierać się na obiektywnej ocenie skuteczności według wcześniej ustalonych kryteriów. Skuteczność leczenia należy ocenić w ciągu sześciu miesięcy od jego rozpoczęcia, a następnie co najmniej raz w roku. W przypadku nieskuteczności leczenia należy je przerwać.</p> <p>Poziom dowodów naukowych: SR (G1), Siła rekomendacji: zalecane („do”).</p> <p>Siła rekomendacji: zalecane („d”) – zalecenia przyjęte w oparciu o wytyczne źródłowe, rekomendujące dane postępowanie lub określające je jako skuteczne / uzupełnienie rekomendacji lub stworzenie nowej w oparciu o opinie ekspertów (z lub bez dodatkowym wyszukiwaniem dowodów naukowych) uzasadniające podjęte działanie</p> <p>Poziom dowodów naukowych: SR – przegląd systematyczny.</p>

<sup>23</sup> Do leków wpływających na receptor GABA należą m.in. benzodwuzepiny i baklofen

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Źródło dowodów naukowych wykorzystane do przygotowania rekomendacji: G1 - National Blood Authority. Criteria for the clinical use of immunoglobulin in Australia (the Criteria). BloodSTAR Production v.3.5.0. Available from: <a href="http://www.blood.gov.au/igcriteria-version3">www.blood.gov.au/igcriteria-version3</a> (accessed 22 May 2021).
NBA 2023 (Australia)	<p><u>Kryteria stosowania immunoglobulin</u></p> <p>Zespół sztywności uogólnionej (Stiff-person syndrome)</p> <p>Poziom dowodów naukowych: Dowody prawdopodobnej skuteczności – potrzeba dodatkowych badań (kategoria 2a).</p> <p>Przegląd dowodów naukowych objął jedno badanie RCT (Dalakas 2001), w którym zaobserwowano znaczący efekt leczenia immunoglobulinami dożylnymi (IVIg), skutkujący zmniejszeniem sztywności pacjentów i punktacji w skali podwyższonej wrażliwości (<i>heightened sensitivity scores</i>).</p> <p>Zgodnie z konsensusem ekspertów, biorąc pod uwagę postępujące upośledzenie funkcjonowania w i przebieg u SPS, jako leczenie pierwszego rzutu należy zastosować dożylną immunoglobulinę (IVIg), jeśli odpowiedź na benzodiazepiny, baklofen i gabapentynę jest niewystarczająca. W większości przypadków wymagane będą okresowe wlewy, niezbędne są jednak dalsze badania w celu określenia optymalnej dawki i czasu trwania leczenia.</p> <p>Kryteria kwalifikacji do leczenia:</p> <p>Znaczne upośledzenie funkcjonowania – co najmniej 3 punkty w skali MRS (Modified Rankin Scale) i co najmniej jeden punkt w skali DOS (Distribution of Stiffness (DOS) index).</p> <p>Określenie skuteczności leczenia po sześciu miesiącach. W przypadku nieskuteczności leczenia, terapię należy zakończyć. Wymagane monitorowanie leczenia po sześciu miesiącach, a następnie przynajmniej raz w roku. W celu kontynuacji leczenia wymagana udokumentowana skuteczność kliniczna.</p>

AANEM – American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine; HSE – Health Service Executive; IHE – Institute of Health Economics Alberta Canada; NBA - National Blood Authority; PNDs – Protocole National de Diagnostic et de Soins;

## 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących finansowania ze środków publicznych immunoglobulin ludzkich w leczeniu zespołu sztywności uogólnionej przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.12.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: immunoglobulin human, Hizentra, Privigen, Kiovig, Ig Vena, Flebogamma DIF, stiff person syndrome.

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 (treść rekomendacji pokrywała się). 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 anti-GAD, anti-DPPX, anti-amfifizyna, anti-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.

Tabela 9. Rekomendacje refundacyjne

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p><b>NHS England 2021 (Anglia), NHS Scotland 2021 (Szkocja)</b></p>	<p><u>Kryteria stosowania immunoglobulin w celach terapeutycznych</u> Zespół sztywności uogólnionej (Stiff-person syndrome)</p> <p><u>Kryteria kwalifikacji do leczenia immunoglobulinami podawanymi dożylnie (IVIg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnoza SPS lub wariantu choroby (kończynowa postać SPS, PERM - postępujące zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego ze sztywnością i miokloniami, itd.) potwierdzona przez neurologa.</li> </ul> <p><u>Kryteria pomocnicze:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecność przeciwciał anti-GAD, anti-DPPX, anti-amfifizyna, anti-gefiryne lub innych przeciwciał towarzyszących</li> </ul> <p>i/lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W elektromiografii (EMG) występowanie ciągłej aktywności jednostki motorycznej w mięśniach agonistycznych i antagonistycznych.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak specyficznych kryteriów wykluczenia ale należy wziąć pod uwagę ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych związane ze stosowaniem immunoglobulin.</p> <p><u>Umiejscowienie w ścieżce terapeutycznej z uwzględnieniem terapii alternatywnych:</u> Należy rozważyć plazmaferezę jako leczenie początkowe. Podobną skuteczność może mieć rytuksymab, ale nie jest zarejestrowany w tym wskazaniu.</p> <p><u>Rekomendowane dawkowanie:</u> Maksymalna dawka początkowa 4g/kg podzielone na co najmniej dwa cykle 1-2g/kg każdy i podane w przeciągu 4-8 tygodni, wraz z oceną skuteczności na koniec każdego cyklu. Dawka podtrzymująca może obejmować następujące schematy: 2 g/kg podawane przez 2 do 5 dni i powtarzane po 6 tygodniach Początkowo 2 g/kg, następnie 1 g/kg po 3 tygodniach i kolejny 1 g/kg 3 tygodnie później</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>W przypadku braku uzyskania znaczącej i mierzalnej poprawy po 3 dawkach IVIg, leczenie należy przerwać.</p> <p><u>Wyniki skuteczności do raportowania w bazie:</u></p> <p>Przynajmniej dwa mierzalne wyniki dla poniższych punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- zmniejszenie sztywności;</li><li>- powrót możliwości wstania i samodzielnego chodzenia – 10 m (czas mierzalny w sekundach);</li><li>- punktacja Birmingham Response to IVIg Treatment (BRIT)</li><li>- dzienna liczba skurczów.</li></ul> <p>Zwalidowany pomiar możliwości funkcjonowania pacjenta.</p> <p><u>Czy wymagana wcześniejsza zgoda panelu ekspertów:</u></p> <p>Tak.</p>

NHS – National Health Service

## 7. Alternatywne technologie medyczne

Według francuskich wytycznych PND 2022 w leczeniu objawowym SPS stosuje się benzodiazepiny i baklofen. Podstawowymi metodami leczenia, pomimo niskiego poziomu dowodów naukowych i częstych niepowodzeń terapeutycznych są terapie immunomodulacyjne (kortykosteroidy, immunoglobuliny dożylnie, plazmafereza) lub immunosupresyjne (rytuksymab). Dla pewnej grupy pacjentów alternatywę stanowi przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Według stanowiska Prof. dr hab. n. med. Ewy Emich-Widery, Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii dziecięcej, alternatywne technologie medyczne to: *w pierwszej kolejności farmakoterapia GABAergiczna, w drugiej – baklofen (doustnie), rituximab i takrolimus. U pacjentów lekoopornych Baclofen dokałowo, dożylnie immunoglobuliny lub plazmafereza.*

Prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk - Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego WUM, będącej Ośrodkiem Eksperymentalnym Chorób Rzadkich Nerwowo-Mięśniowych ERN EURO-NMD oraz Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik - Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii, jako technologie opcjonalne również wskazali: benzodiazepiny, (diazepam, klonazepam), leki o ośrodkowym działaniu przeciwskurczowym (baklofen, tyzanidyna), leki poprawiające transmisję GABA (gabapentyna, lewetiracetam, pregabalina), rituksymab. Profesor Słowik dodatkowo wymieniła także toksynę botulinową i plazmaferezę.

Eksperti nie wskazali, aby w warunkach polskich przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych stanowiło alternatywną technologię medyczną dla pacjentów z SPS.

Prof. Kostera-Pruszczyk podkreśliła, że: *Wszystkie wymienione terapie stosowane są poza wskazaniami rejestracyjnymi. Ich zastosowanie wynika z jednej strony ze znajomości mechanizmu choroby, z drugiej z danych obserwacyjnych, głównie o charakterze opisów kazuistycznych lub małych serii pacjentów, w odniesieniu do IVIG małych badań kontrolowanych.*



## 8. Wskazanie dowodów naukowych

### 8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat zastosowania immunoglobulin u pacjentów z zespołem sztywności uogólnionej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 8.12.2023 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12.3.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Kryteria włączenia badań do analizy**

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Pacjenci z zespołem sztywności uogólnionej	-
<b>Interwencja</b>	Immunoglobuliny ludzkie	-
<b>Komparator</b>	Nie określano	-
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe związane z przebiegiem choroby	Punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki, farmakodynamiki
<b>Typ badań</b>	Przeglądy systematyczne, meta-analizy, rekomendacje, badania RCT, badania nRCT, badania obserwacyjne, opisy serii przypadków	-
<b>Inne</b>	Przeglądy opublikowane w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski.

#### 8.1.1. Opis badań włączonych do analizy

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.

Ponadto w raporcie uwzględniono przegląd Dalakas 2023 opisujący strategie terapeutyczne stosowane z zespołem sztywności uogólnionej oraz przytoczono opis dowodów naukowych dotyczących leczenia SPS zawarty w przeglądzie Jastrzębski 2019.



Tabela 11. Charakterystyka badania Dalakas 2021

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Dalakas 2001</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie przeprowadzone metodą cross-over</p> <p><u>Hipoteza:</u> brak informacji</p> <p><u>Okres leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pierwsze 3 miesiące podawanie interwencji lub PLC</li> <li>- 1 miesiąc okresu wymywania</li> <li>- 3 miesiące alternatywnego leczenia</li> </ul> <p><u>Porównywane interwencje:</u></p> <p>dożylne immunoglobuliny (2g/kg masy ciała): N=8 pacjentów (5K, 3M) vs PLC<sup>24</sup>: N=8 pacjentów (4K, 4 M)</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sztywność mięśni kończyn i osiowych (tułowia) widoczna w okolicy brzusznej i piersiowo-łędźwiowej, utrudniająca zginanie,</li> <li>- dowody kliniczne i elektrofizjologiczne na ciągłe skurcze mięśni agonistów i antagonistów,</li> <li>- epizodyczne skurcze wywołane nieoczekiwanymi dźwiękami, bodźcami dotykowymi lub emocjonalnymi,</li> <li>- brak innej choroby neurologicznej,</li> <li>- przeciwciała antyGAD65, (na podstawie analizy immunocytochemicznej Western blot),</li> <li>- test immunoenzymatyczny (ELISA)</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- choroba wieńcowa,</li> <li>- niedobór IgA,</li> <li>- dysfunkcja nerek</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=16 pacjentów (9 K, 7 M) w wieku od 28-59 lat (średnia wieku 46 lat) z zespołem sztywności uogólnionej</p> <p><u>Wcześniejsze leczenie (wywiad w momencie zapisu<sup>25</sup>):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- benzodiazepiny n=16</li> <li>- baklofen, n =6</li> <li>- gabapentyna n =3</li> <li>- kwasem walproinowy n =1</li> </ul> <p><u>Utrata pacjentów z badania (N=2)</u></p> <p>nie udało się uzyskać pełnych wyników i dlatego zostali oni wykluczeni z badania</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 mężczyzna stosujący dożylne immunoglobuliny miał ciężkie długotrwałe pęcherze, wysypkę po każdym wlewie, oślepienie</li> <li>- 1 kobieta otrzymująca PLC, charakteryzowała się dziennymi nietypowymi zachowaniami motorycznymi, które uniemożliwiały gromadzenie danych</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana wyników w zakresie średniej rozkładu punktów sztywności i skali podwyższonej wrażliwości od pierwszego do drugiego i trzeciego miesiąca leczenia</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany w zakresie możliwości pacjentów do zginania się w pasie, rozszerzenia klatki piersiowej i wykonywania czynności na czas, np. chodzenie 9,1 m (30 stóp).</li> <li>- ocena różnic w stężeniach anty-GAD65 przed, w trakcie i na koniec każdego 3- miesięcznego okresu leczenia</li> </ul>

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane, ELISA – test immunoenzymatyczny, K – kobiety, M – mężczyźni, N – liczba pacjentów, PLC – placebo

<sup>24</sup> PLC składające się z roztworu soli fizjologicznej

<sup>25</sup> Dawki wymienionych leków pozostały niezmienione przez całe badanie.

## 8.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 8.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego

#### Badanie Dalakas 2021 – RCT

Celem randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego badania była ocena skuteczności stosowania dożylniej immunoglobuliny w populacji pacjentów z zespołem sztywności uogólnionej. Początkowo w badaniu obejmującym łącznie 16 pacjentów, połowa chorych otrzymywała immunoglobuliny, a połowa placebo (PLC). Po 3 miesiącach leczenia i miesięcznym okresie wypłukiwania leku, osobom którym najpierw podawano placebo, zaczęto podawać immunoglobuliny, a chorym, którym podawano immunoglobuliny zmieniono terapię na placebo. Skuteczność oceniano na podstawie poprawy wyników w zakresie sztywności mięśni.

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. Po zmianie leczenia na placebo zaobserwowano wzrost średniej (wzrost sztywności mięśni), jednak nie powróciła ona do poziomu wyjściowego. U 6 z 7 pacjentów zgłoszono znacząco poprawę w zakresie poruszania się, pacjenci pierwszy raz od miesiący lub lat, nie wymagali już pomocy innych. Zmniejszyła się częstotliwość upadków i lęk związany z przechodzeniem przez otwarte przestrzenie, ponadto pacjenci byli w stanie wykonywać zadania związane z pracą lub gospodarstwem domowym. Czas korzystnego działania immunoglobulin wahał się od sześciu tygodni do roku.

W grupie pacjentów, którzy jako pierwsi otrzymywali placebo uzyskano stabilizację w zakresie średniej rozkładu punktów sztywności, a średnia punktów zmniejszyła się istotnie statystycznie po zmianie leczenia na immunoglobuliny ( $p = 0,01$ ).

Wykazano, że leczenie immunoglobulinami znacząco zmniejsza sztywność tułowia ( $p<0,001$  dla bezpośredniego efektu leczenia i  $p=0,04$  dla efektu przeniesienia I rzędu), brzucha ( $p<0,001$  dla bezpośredniego efektu zabiegu) i twarzy ( $p< 0,001$  dla efektu przeniesienia I rzędu). Różnice pomiędzy placebo i immunoglobulinami nie były istotne statystycznie jednak, gdy dane były analizowane bezpośrednio efekt leczenia był istotny ( $p=0,03$ ). Znacząco skrócił czas potrzebny pacjentom otrzymującym wnioskowaną interwencję na przejście 9,1 m, co wskazuje na zmniejszoną sztywność i skurcze ( $p=0,02$  dla efektów bezpośrednich I i II rzędu,  $p=0,03$  dla efektu przeniesienia II rzędu). Poziom przeciwciał anty-GAD65 spadał po leczeniu immunoglobulinami i nie uległ zmianie po podaniu placebo. Różnice w wynikach pomiędzy PLC i immunoglobulinami były istotne w 3, 4, 5, 7 i 8 miesiącu leczenia. Zaobserwowano, że stan 5 z 7 pacjentów, którzy na początku otrzymali PLC poprawił się po podaniu immunoglobuliny, natomiast stan 4 z 7 pacjentów, którzy początkowo otrzymali immunoglobulinę pogorszył się po zmianie leczenia na PLC.

#### Bose 2021

Retrospektywne badanie, które oparto o przegląd szczegółów klinicznych i długoterminowej odpowiedzi na leczenie. Dane pochodziły z kwestionariusza wypełnianego przez pacjenta z SPS i zespołami pokrewnymi. Pacjenci byli obserwowani po przebyciu leczenia, w celu długoterminowej oceny odpowiedzi na IVIG. Do badania zakwalifikowano łącznie 23 pacjentów (SPS  $n=15$ , SPS plus  $n=2$ , PERM  $n=2$ , ogniskowe SPS  $n=2$ , GAD  $n=2$ ). Średni wiek pacjentów w momencie zgłoszenia wynosił  $46\pm 10,66$  (zakres od 28-68 lat).

Najczęstszymi zgłaszanymi objawami były niestabilność, sztywność, ból i przesadne reakcje na zaskoczenie. Spośród 23 pacjentów 19 (82,6%) miało dodatnie przeciwciała przeciwko GAD. Średni czas od wystąpienia objawów do rozpoznania i rozpoczęcia leczenia IVIG wynosił odpowiednio 3,5 roku i 5,3 roku. U 17 z 23 (73,9%) pacjentów zastosowano podskórną terapię immunoglobulinami. Zauważono znaczącą poprawę sprawności funkcjonalnej (na podstawie zmodyfikowanej skali Rankina [mRS]) i jakości życia (QoL) po leczeniu IVIG w ciągu 4 do 10 tygodni (przed mRS vs. po mRS,  $p < 0,0001$ ; przed QoL vs. po QoL,  $p = 0,0003$ ), która utrzymywała się po 5 latach leczenia (przed mRS w porównaniu z obecnym mRS,  $p = 0,0003$ ; przed QoL w porównaniu z obecną QoL,  $p = 0,0002$ ). Wyniki mRS u pacjentów regularnie otrzymujących IVIG były znamienne istotnie lepsze ( $p= 0,022$ ) w porównaniu z pacjentami niepoddawanyymi immunomodulacji

#### Yi 2022

Celem badania było określenie długoterminowych korzyści stosowania IVIG u 36 dorosłych pacjentów ( $\geq 18$  lat) z zespołem sztywności uogólnionej (SPS) z przeciwciałami anty-GAD, z okresu ostatnich 10 lat.

32 z 36 (89%) pacjentów wykazywało dodatni wynik dekarboksylazy kwasu glutaminowego (GAD). Pacjentom podawano IVIG co miesiąc. Odpowiedź oceniano na podstawie zmian zaobserwowanych przez lekarza, raportów pacjentów dotyczących poprawy objawów, zmodyfikowanych skal numerycznych (mRS), badań ewaluujących

nawrót objawów po podaży, częstotliwości wydłużonych infuzji, miesięcznego zmniejszania dawki, efektów pomiędzy dawkami. Klinicznie istotną długoterminową odpowiedź zdefiniowano na podstawie poprawy wyniku mRS, poprawy ocenionej przez lekarza w zakresie sztywności równowagi i chodu oraz pogorszenia funkcjonalności. U 24 z 36 pacjentów (67%) uzyskano istotną klinicznie odpowiedź (mediana 40 miesięcy). Pacjenci, u których zauważono poprawę wyniku mRS o 1-2 punkty wykazywali poprawę w zakresie chodu, postawy, równowagi oraz zmniejszoną sztywność, skurcze i reakcje wzdrygnięcia. Pacjenci poruszający się na wózku inwalidzkim i przy innych urządzeniach przestali wymagać asysty osób trzecich. U 25% pacjentów odpowiadających na leczenie, korzyści utrzymywały się przez okres mediany wynoszący 40 miesięcy, 29,1% pacjentów w 39 miesięcznym okresie obserwacji doświadczyło zmniejszenia korzyści w związku z postępem choroby. U 3 z 5 pacjentów z wariantem GAD-SPS wykazano poprawę z biegiem czasu. Pozostałych 12 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przez pierwsze 3 miesiące, nie zareagowało na leczenie nawet jeśli IVIG było podawane przez kilka miesięcy.

W badaniu wykazano że comiesięczna dawka podtrzymująca IVIG zapewnia długoterminowe korzyści u 67% pacjentów utrzymujące się około 3,3 lat.

### **Aljarallah 2021**

Celem przedstawionego w publikacji opisu serii przypadków była ocena profilu tolerancji podskórnej immunoglobuliny (SCIg) u pacjentów z SPS, którzy nie tolerują formy dożylniej (IVIG).

Publikacja obejmuje wyniki 5 pacjentów (wiek 22-47 lat) ze zdiagnozowanym klasycznym SPS, którym w procesie leczenia podawano immunoglobuliny we wlewie podskórnym. U 3 pacjentów wykazano pozytywny wynik na obecność kwasu antyglutaminowego w surowicy. Średni czas trwania SPS przed rozpoczęciem leczenia podskórnymi immunoglobulinami u tych pacjentów wynosił 5,9 lat. Wszyscy pacjenci stosowali dożylnie immunoglobuliny przez co najmniej 2 miesiące (do 18 miesięcy), ale ze względu na skutki uboczne zmieniono formę podania na podskórny. Czas stosowania formy podskórnej wahał się od 4 miesięcy do 6 lat (średnio 19,2 miesiąca). SCIg były dobrze tolerowane, tylko jeden pacjent przerwał leczenie z powodu skutków ubocznych.

#### Pacjent 1

31-letni mężczyzna z zespołem sztywności uogólnionej, z bolesnymi skurczami stop i nóg. Objawy szybko postępowały, spazmy obejmowały ramiona, plecy i tułów co było przyczyną upadków. Skurcze wywoływały głośnie, gwałtowne i piskliwe hałasy. Badanie wykazało sztywność osiową, sztywność odcinka piersiowo-lędźwiowego i przykręgosłupowego oraz mięśni bioder. Poziom przeciwciał anty-GAD w surowicy wahał się od 2,3 U/ml do 288 U/mL (norma  $\leq 1,0$ ). Stosowanie doustnie diazepam spowodowało złagodzenie objawów, ale z uwagi na fakt, że wyższe dawki nie były tolerowane rozpoczęto leczenie IVIG (0,4 g/kg dziennie przez 5 dni w miesiącu). Częstotliwość i nasilenie skurczów mięśni oraz sztywność uległy poprawie, jednak pacjent w wyniku zmiany leczenia zaczął odczuwać silne bóle głowy, bóle mięśni, nudności, wymioty i zmęczenie. Leczenie zmodyfikowano przechodząc do stosowania immunoglobulin podskórnie (SCIg 0,5 g/kg/tydzień). Po 12 i 14 miesiącach od zmiany leczenia, stwierdzono akceptowalną kontrolę objawów poprzez zmniejszenia częstotliwości i intensywności skurczów. Wynik mRS uległ poprawie z 2 do 1. Poprawę zauważono także w zakresie chodu na dystansie 25 stóp. Pacjent odstawił diazepam, stosuje jedynie niskie dawki klonazepamu. Zgłoszono łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia SCIg, ale są one tolerowane przez pacjenta.

#### Pacjent 2

53-letnia kobieta w wieku 32 lat zauważyła trudności w chodzeniu. 12 lat później pacjentka zaczęła odczuwać dyskomfort pleców oraz napięcie/sztywność tułowia/klatki piersiowej/mięśni brzucha ostatecznie obejmujące również kończyny. Pacjentka doświadczyła także zaczynających się nagle bolesnych epizodycznych skurczów mięśni trwających jednorazowo kilka minut. Czynniki takie jak lęk, stres, niskie temperatury, przebywanie na otwartej przestrzeni wywołują objawy. Badanie wykazało sztywność tułowia, skurcze mięśni przykręgosłupowych, piersiowo-lędźwiowych i czworobocznych. Poziom przeciwciał anty-GAD w surowicy był ujemny. Pacjentka stosowała diazepam, który wywoływał paradoksalną bezsenność. Włączono leczenie IVIG (0,4 g/kg dziennie przez 5 dni w miesiącu), co skutkowało aseptycznym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i ciężkim nadciśnieniem. Zmieniono formę podania na podskórny (SCIg 0,4 g/kg), które było dobrze tolerowane. Pacjentka zgłosiła poprawę objawów SPS. Wynik mRS uległ poprawie z 3 do 2. Pacjentka preferowała pozostanie na terapii małymi dawkami SCIg, co pozwoliło opanować objawy choroby. Kilumiesięczna przerwa w podawaniu SCIg wywołała nawrót paraliżujących skurczów i sztywności.

#### Pacjent 3

30-letnia kobieta ze zdiagnozowanym toczeniem i zespołem Sjogrena odczuwała sztywność oraz bolesne skurcze nóg i ramion oraz mięśni brzucha. Czynniki wywołującymi objawy były nieoczekiwany dźwięk lub dotyk. Pacjentka z powodu sztywności kończyn była uzależniona od wózka inwalidzkiego. Wykazano podwyższony

poziom przeciwciał anty-GADw surowicy (>250IU/ml). Zastosowanie IVIG spowodowało poprawę w zakresie sztywności ramion i tułowia (0,4 g/kg dziennie przez 5 dni w miesiącu). Pacjentka była w stanie otworzyć prawą rękę pierwszy raz od 2 lat. Wymagała wyższych dawek IVIG i częstszego dawkowania co spowodowało silne bóle głowy i reakcje skórne. Zdecydowano się na zmianę leczenia na cotygodniową terapię SCIG (0,4 g/kg/tydzień), która była dobrze tolerowana i doprowadziła do poprawy stanu funkcjonalnego pacjentki. Wynik mRS uległ poprawie z 3 do 1. W wyniku problemów z ubezpieczeniem pacjentka przerwała terapię SCIG na kilka miesięcy co skutkowało nawrotem paraliżujących skurczów, sztywności i upadków.

#### Pacjent 4

U 22-letniej kobiety w wieku 15 lat wystąpiły bolesne skurcze mięśni pleców związane ze zgięciem obu ramion. Objawy postępowały przez kolejne miesiące i objęły stopy. Czynniki wywołującymi objawy były niespodziewane dźwięki, stres i infekcje. Pacjentka zaczęła poruszać się na wózku inwalidzkim i miała 3 napady uogólnione w ciągu 3 lat. Badanie wykazało skurcze odcinka piersiowo-lędźwiowego, mięśni przykręgosłupowych, sztywność rąk i nóg oraz objawy dystoniczne stóp. Poziom przeciwciał anty-GAD w surowicy wynosił 26 nmol/l, a w płynie mózgowo-rdzeniowym 0,03 nmol/l (norma <0,02). Pacjentka stosowała diazepam, tyzanidynę i dantrolen, co pozwoliło tylko na częściową kontrolę skurczy. Wprowadzono leczenie IVIG (0,4 g/kg dziennie przez 5 dni w każdym miesiącu), co spowodowało poprawę mobilności pacjentki. Z powodu nietolerancji (ból głowy i skóra reakcje pomimo premedykacji kortykosteroidami i lekami przeciwhistaminowymi) leczenie przerwano po 6 miesiącach. Rozpoczęto stosowanie SCIG (0,25 g/kg/tydzień), które było lepiej tolerowane przez pacjentkę i po kilku miesiącach doprowadziło do poprawy objawów SPS, a pogorszenie stanu neurologicznego ustabilizowało się. Wynik mRS wyniósł 4.

#### Pacjent 5

25-letnia kobieta ze zdiagnozowaną astmą, skarżącą się postępujące dolegliwości obejmujące prawą nogę, tj. sztywność, skurcze i zaburzenia chodu. Objawy zaczęły postępować, obejmując lewą stronę tułowia, powodując uczucie napięcia w klatce piersiowej, zakłócając oddychanie. Czynniki wywołującymi objawy były: nagłe głośne dźwięki, hałasy, duże tłumy, nieoczekiwany dotyk i określone pozycje. Badanie wykazało sztywność prawej nogi i tułowia skurcze mięśni przykręgosłupowych odcinka szyjnego i piersiowo-lędźwiowego. W surowicy nie wykryto przeciwciał anty-GAD. Diazepam, klonazepam i pregabalina wywoływały przejściową poprawę objawów. Zastosowanie pompy balkofenowej złagodziło poważne objawy, ale rozwinęła się tolerancja na tą formę terapii. Z powodu utrzymujących się objawów, 6 lat po wystąpieniu objawów rozpoczęto podawanie IVIG (0,4 g/ml kg dziennie przez 5 dni w miesiącu), jednak w 4 miesiącu leczenia u pacjentki rozwinął się skurcz oskrzeli co wymagało leczenia epinefryną. Ponowna próba podania IVIG z dodatkową premedykacją spowodowała dalszy skurcz oskrzeli, co spowodowało przerwanie leczenia. Rozpoczęto leczenie SCIG (0,25 g/kg/tydzień). Pacjentka zgłosiła poprawę w zakresie objawów SPS i prędkości chodu. Pojawiły się działania niepożądane związane z nasileniem reakcji nadwrażliwości (problemy z oddychaniem) po każdym podaniu SCIG, co ostatecznie w czwartym miesiącu leczenia doprowadziło do zaprzestania stosowania SCIG. Wynik mRS pozostał na poziomie 2.

## ALTERNATYWNE OPCJE TERAPEUTYCZNE

### **Dalakas 2023**

#### Leki poprawiające transmisję GABA

#### Leki stymulujące wiązanie GABA z receptorem GABA-A: benzodiazepiny (głównie diazepam, klonazepam)

Diazepam lub klonazepam mogą przejściowo pomóc większości pacjentów z SPS, jednakże czasem wymagane jest stosowanie wysokich dawek, które nie są tolerowane ze względu na powodowanie senności, zmian nastroju, zmęczenia, szczególnie u osób starszych, a przewlekłe stosowanie często prowadzi do uzależnienia.

#### Ośrodkowy agonista receptora typu B (baklofen) i ośrodkowy agonista receptorów $\alpha$ 2-adrenergicznych (tyzanidyna)

Spśród wszystkich leków poprawiających transmisję GABA preferowany jest baklofen. W przypadku konieczności stosowania wysokich dawek należy monitorować pacjentów pod kątem możliwych zaburzeń działań poznawczych.

Tyzanidyna zwiększa hamowanie presynaptyczne motoneuronów. Ze względu na dodatkowe działanie antynocycyptywne jest także pomocna w przypadku występowania bolesnych kurczy.

Opisano także przypadki dokanałowego stosowania baklofenu (pompa) w celu poprawy spastyczności, jednak z różną skutecznością (Abbatemarco 2018). W badaniu obejmującym 3 pacjentów wykazano zmniejszenie



odruchowej aktywności EMG, ale poprawę kliniczną tylko w jednym z 3 przypadków (Silbert 1995). W związku z tym nie należy rekomendować takiej terapii.

#### Leki przeciwpadaczkowe wzmacniające syntezę GABA lub poprawiające transmisję GABA

U większości pacjentów stosowana jest gabapentyna, ponieważ wzmacnia ona syntezę GABA i łagodzi bolesne skurcze. Inne leki przeciwpadaczkowe, których stosowanie może przynieść korzyści, o ile jest dobrze tolerowane, to wigabatryna, tiagabina oraz lewetyracetam. Pregabalina, która strukturalnie jest podobna do GABA, wykazuje działanie przeciwbólowe, ale nie przeciwdziała skurczom i w związku z tym jej stosowanie jest mniej korzystne.

#### Inne leki przeciwdziałające zwiększonemu napięciu mięśni: metokarbamol, cyklobenzapryna, datrolen i toksyna botulinowa

Metokarbamol może być stosowany w celu przeciwdziałania bolesnym skurczom, natomiast nie należy stosować cyklobenzapryny, która może spowodować pogorszenie się objawów (Vasconcelos 2003).

Toksyna botulinowa może być użytecznym środkiem w miejscowym leczeniu SPS, zapewniający znaczną ulgę w ostrykniętych obszarach (Dalakas 2009, Davis 1993). Korzyści ze stosowania są jednak selektywne i krótkotrwałe.

#### Immunoterapia

W przypadku braku zadowalającego efektu po 2-3 miesiącach stosowania leków poprawiających transmisję GABA i pacjentów, którzy nie są w pełni sprawni, należy przystąpić do immunoterapii. Ze względu na postępujący charakter SPS immunoterapii nie należy opóźniać. Preferowaną metodą leczenia są immunoglobuliny dożylnie (IVIg), jedyny lek immunoterapeutyczny o skuteczności udowodnionej w kontrolowanym badaniu i doskonałej tolerancji.

#### Immunoglobuliny

Skuteczność dożylnych immunoglobulin (IVIg) wykazano w podwójnie zaślepionym badaniu RCT (Dalakas 2001). Skuteczność długoterminowej terapii podtrzymującej IVIg została wykazana m.in. w dwóch długoterminowych badaniach obserwacyjnych (Bose 2021, Yi 2022).

Podskórne immunoglobuliny mogą być opcją terapeutyczną w leczeniu u pacjentów ze słabym dostępem żylnym lub chorobami ogólnoustrojowymi, takimi jak zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie (Dalakas 2021, Aljarallah 2021, Fileccia 2020.) Ponieważ immunoglobulina podskórna podawana co tydzień zapewnia stały poziom IgG w surowicy, jest ona szczególnie przydatna u pacjentów z efektem wczesnego wypłukania (*early wearing-off effect*).

#### Rytuksymab

W przypadku niewystarczającej korzyści ze stosowania IVIg przez 3 miesiące lub słabej tolerancji, można rozważyć przejście na rytuksymab (Dalaksa 2017).

#### Plazmafereza

Plazmafereza może stanowić terapię wspomagającą przy ciężkich zaostrzeniach choroby, w oparciu o opisy przypadków (Hao 1999, Pham 2016). Korzyści z jej stosowania są jednak przejściowe i ograniczone. Brak jest dowodów na długoterminowy wpływ na postęp SPS, który mógłby uzasadniać przewlekłe stosowanie plazmaferezy.

#### Autologiczny przeszczep komórek macierzystych (auto-HSCT)

Obecnie auto-HSCT jest uważane za terapię do stosowania w skrajnych przypadkach, jako ostatnią opcję terapeutyczną dla pacjentów z SPS, którzy pozostają oporni na konwencjonalne immunoterapie lub wykazują szybko postępującą chorobę i żadna z dostępnych opcji terapeutycznych nie jest uznana za odpowiednią.

#### Inne terapie częściowo skuteczne lub nieskuteczne

Korzyści ze stosowania kortykosteroidów są ograniczone, dodatkowo związane z ryzykiem wywołania lub zaostrzenia cukrzycy, co przy chorobie przewlekłej, jaką jest SPS, może stanowić poważny problem. Steroidy stosowane dożylnie nie przyniosły korzyści w przypadku próby leczenia ostrych stanów spastycznych (*status spasticus*) u pacjentów z SPS.

Doustne leki immunosupresyjne, w tym azatiopryna, metotreksat, cyklofosfamid lub mykofenolan mofetylu, rutynowo stosowany jako leczenie podtrzymujące w innych autoimmunologicznych chorobach nerwowo-mięśniowych, nie wykazały skuteczności w SPS, poza rzadkimi opisami przypadków (Newsome 2022, Meinck 1994).

## Jastrzębski 2019

Przegląd literatury dotyczącej zespołu sztywności uogólnionej (SPS) przedstawiający następujące podsumowanie dowodów naukowych dotyczących leczenia SPS:

*Terapia powinna przebiegać jednocześnie na trzech płaszczyznach, a są to: 1) immunomodulacja, 2) leczenie objawowe oraz 3) monitorowanie, wykrycie i leczenie skojarzonych chorób autoimmunologicznych lub nowotworowych.*

*Przeprowadzono dotąd bardzo niewiele badań klinicznych, w których efekty działania leków porównywano z placebo. W badaniu z użyciem immunoglobulin podawanych dożylnie (i.v.) analizowano efekty leczenia w grupie 16 chorych z SPS (anty-GAD-dodatnich). Na początku połowa pacjentów otrzymywała immunoglobuliny i.v., a druga połowa – placebo. Po 3 miesiącach leczenia i miesięcznym okresie wypłukiwania leku osobom, którym najpierw podawano placebo, zaczęto podawać immunoglobuliny, a chorym, którym podawano immunoglobuliny – placebo. W grupie pierwotnie otrzymującej placebo w ciągu 3 miesięcy uzyskano stabilizację w zakresie średniej rozkładu punktów sztywności (mean distribution-of-stiffness scores), a średnia punktów zmniejszyła się istotnie statystycznie po zmianie na immunoglobuliny ( $p = 0,01$ ). Z kolei w grupie otrzymującej na początku immunoglobuliny stwierdzono spadek w zakresie średniej rozkładu punktów sztywności ( $p = 0,02$ ). Po zmianie leczenia na placebo zaobserwowano wzrost średniej, ale nie wróciła ona do poziomu wyjściowego (Dalakas 2001).*

*W 2017 roku opublikowano badanie z zastosowaniem rituksimabu, którego efekt po 6 miesiącach od podania był porównywalny do efektu uzyskanego w grupie placebo. Należy zwrócić uwagę, że część chorych leczonych rituksimabem odniosła jednak korzyść, choć nie udało się tego wykazać statystycznie – prawdopodobnie z uwagi na efekt placebo lub/i niedoskonałość skal oceniających pacjenta (Dalakas 2017). Niektórzy autorzy donoszą o skuteczności leczenia rituksimabem po niepowodzeniu wcześniej zastosowanych terapii (Fekete i Jankovic 2012, Zdziarski 2015).*

*Plazmafereza jest uznawana za efektywną metodę leczniczą również w przypadku SPS (Schröder 2009), lecz w tym wskazaniu klinicznym nie doczekała się randomizowanych badań z grupą placebo. Skuteczność metody sugerują pojedyncze doniesienia (De la Casa-Fages 2013, Hao 1999, Nakamagoe 1995, Shariatmadar i Noto 2001).*

*Leczenie objawowe sztywności i napadowych kurczów można prowadzić za pomocą leków wpływających na receptor dla GABA, takich jak benzodwuzepiny (agoniści receptora typu A) i baklofen (agonista receptora typu B) oraz leków przeciwpadaczkowych.*

*Odpowiedź na benzodwuzepiny jest ważna z perspektywy nie tylko pacjenta, lecz także lekarza diagnozującego, co znalazło odzwierciedlenie w kryteriach diagnostycznych (tab. 5). W badaniu kohortowym pacjenci leczeni benzodwuzepinami, głównie diazepamem w średniej dawce 40 mg (zakres dawek 5–360 mg/dobę), odnosili korzyść w postaci zmniejszenia sztywności oraz ilości napadowych kurczy (McKeon 2012). Doustny baklofen był używany jako leczenie wspomagające w dawce 60 mg/dobę (zakres dawek 7,5–160 mg) i 70–80% pacjentów zgłaszało poprawę po zastosowaniu leku (McKeon 2012). Podobną rolę baklofenu można stwierdzić, zestawiając opisy pojedynczych przypadków i/lub serii przypadków (Sarva 2016).*

*W dwóch niewielkich badaniach u pacjentów z SPS wykazano skuteczność lewetiracetamu w łagodzeniu objawów sztywności (Sechi 2008, Shimberg 2008).*

*U pacjentów z SPS nie powinno się stosować trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych w celu łagodzenia objawów depresji – z uwagi na możliwość nasilenia sztywności (Meinck 1984).*

*Pozostałe leki wymieniane w literaturze nie doczekały się dotychczas badań klinicznych, są więc stosowane raczej ze względu na mechanizm działania.*

### 8.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

**Informacje o bezpieczeństwie na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:**

#### ChPL Flebogamma DIF

Działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ): bóle głowy oraz gorączka. Działania niepożądane występujące często ( $\geq 1/10$ ): zawroty głowy, tachykardia, nadciśnienie, nadciśnienie rozkurczowe, niedociśnienie, niedociśnienie rozkurczowe, zapalenie oskrzeli, świsty, biegunka, wymioty, bóle w górnej części brzucha, bóle brzucha, nudności, pokrzywka, bóle stawów, bóle mięśniowe, bóle pleców, dreszcze, silne dreszcze połączone z uczuciem zimna, ból, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, podwyższona temperatura ciała, dodatni test Coombsa.

**ChPL Ig VENA**

Działania niepożądane występujące często ( $\geq 1/10$ ): ból głowy, senność, nudności, ból pleców, ból mięśni, astenia, uczucie zmęczenia, gorączka.

**ChPL Kiovig**

Działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ): nadciśnienie tętnicze, nudności, wysypka, odczyn miejscowe (np. ból w miejscu wlewu, obrzęk, odczyn/świąd), gorączka, zmęczenie,

Działania niepożądane występujące często ( $\geq 1/10$ ): zapalenie oskrzeli, zapalenie jamy nosowej i gardła, niedokrwistość, limfadenopatia, zmniejszony apetyt, bezsenność, lęk, zawroty głowy, migrena, parestezje, zaburzenia czucia skórniego, zapalenie spojówek, tachykardia, zaczerwienienie twarzy, kaszel, wydzielina z nosa, astma, przekrwienie śluzówki jamy nosowej, bóle jamy ustnej i gardła, duszności, biegunka, wymioty, ból brzucha, niestrawność, skłonność do siniaków, świąd, pokrzywka, zapalenie skóry, rumień, bóle pleców, bóle stawów, bóle kończyn, ból mięśni, kurcze mięśni, osłabienie mięśni, dreszcze, obrzęk, dolegliwości grypopodobne, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, osłabienie, złe samopoczucie, stężenie mięśni.

**ChPL Privigen**

Działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ): 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).

Działania niepożądane występujące często ( $\geq 1/10$ ): niedokrwistość, hemoliza (z niedokrwistością hemolityczną włącznie), leukopenia, nadwrażliwość, zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze zaczerwienienie (w tym uderzenia gorąca, przekrwienie, niedociśnienie, duszność (w tym ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, ból podczas oddychania), nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, hiperbilirubinemia, zaburzenia skóry (w tym wysypka, świąd i pokrzywka, wysypka grudkowo osutkowa, rumień, złuszczenie skóry), bóle mięśniowe (w tym kurcze mięśni, sztywność mięśni i stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe), zmęczenie, osłabienie (w tym osłabienie mięśni), Zmniejszenie stężenia hemoglobiny (w tym zmniejszenie ilości czerwonych krwinek, zmniejszenie wartości hematokrytu) dodatni (bezpośredni) odczyn Coombsa, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi.

**ChPL Hizentra**

Działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ): ból głowy, wysypka, reakcje w miejscu infuzji.

Działania niepożądane występujące często ( $\geq 1/10$ ): zawroty głowy, migrena, nadciśnienie tętnicze, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, świąd, pokrzywka, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle stawów, zmęczenie (w tym złe samopoczucie), gorączka, ból w klatce piersiowej, choroba przypominająca grypę, ból.

## 9. Wpływ na budżet płatnika

### 9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Wg danych NFZ łączna rozliczona wartość leków refundowanych w ramach PL B.67 „Leczenie immunoglobulinami osób z chorobami neurologicznymi (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)” w 2022 roku wyniosła 111,1 mln zł. Wartości rozliczone w poszczególnych latach w ramach tego PL przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wartości rozliczonych immunoglobulin w ramach PL B.67 w poszczególnych latach

Lek	2019	2020	2021	2022	2023*
Immunoglobuliny podawane dożylnie (refundowane w ramach PL B.67) [PLN]	70 652 680	80 186 304	86 274 726	106 329 460	67 380 686
Immunoglobuliny podawane podskórnie (refundowane w ramach PL B.67) [PLN]	-	-	1 899 236	4 807 314	7 929 236

\* dane za I półrocze 2023

Wg informacji uzyskanych od prof. Anny Kostery-Pruszczyk, eksperta klinicznego ankietowanego w ramach prac nad niniejszym raportem, immunoglobuliny są obecnie stosowane w warunkach polskich w leczeniu zespołu sztywności uogólnionej w wybranych przypadkach poza programem B.67 (jako II linia po lekach objawowych). Wg ekspertki leki te są rozliczane jako świadczenia „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin” 5.53.01.0001401 do sumowania z katalogu 1c z grupy JGP A35C: 5.51.01.0001039. Koszt tego świadczenia wynosi 340,20 zł za każdy 1 gram immunoglobulin<sup>26</sup>. Pacjenci kwalifikowani są wg rozpoznania kodu ICD-10: G25.8 - inne określone zaburzenia pozapiramidowe i zaburzenia czynności ruchowych.

### 9.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

W analizie przedstawiono szacunkowe dodatkowe koszty, które zostaną poniesione w związku z rozpoczęciem finansowania leków, refundowanych obecnie w ramach programu lekowego B.67 „Leczenie immunoglobulinami osób z chorobami neurologicznymi” w innych wskazaniach, we wskazaniu pozarejestacyjnym: leczenie chorych w zespole sztywności uogólnionej.

W oszacowaniach wpływu na budżet przyjęto następujące założenia:

- Liczebność populacji docelowej oparto o opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT w ramach prac nad niniejszym raportem. Ze względu na rozbieżności w podawanych wartościach liczebności w obliczeniach przedstawiono wariant minimalny (8 osób) oraz maksymalny (32 osoby) populacji docelowej.
- Ponieważ wg ekspertów zdecydowaną większość leczonych chorych stanowić będą osoby dorosłe, a średni wiek zachorowania to ok. 40 lat, w przypadku dawkowania jako średnią przyjęto masę ciała osoby dorosłej (72,96 kg), wg oszacowania wykorzystanego w opracowaniach AOTMiT 2014<sup>27</sup> oraz AWA Hizentra 2019 (OT.4331.64.2019).
- Wśród komparatorów nie uwzględniono baklofenu, ze względu na brak szacunkowych kosztów tego leku (baklofen nie jest ujęty na wykazie leków refundowanych) oraz toksyny botulinowej ze względu na trudności z ustaleniem dawkowania (dopasowane jest indywidualnie do każdego pacjenta).

<sup>26</sup> [https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-212023dsoz\\_7623.html](https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-212023dsoz_7623.html)

<sup>27</sup> Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych. Aneks do analiz weryfikacyjnych. Nr. AOTM-RK4351-8-10/2014. Agencja Oceny Technologii Medycznych, [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/229/AWA/229\\_AWA\\_4351\\_8\\_10\\_Aneks\\_do\\_raportow\\_immunoglobuliny.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/229/AWA/229_AWA_4351_8_10_Aneks_do_raportow_immunoglobuliny.pdf)



4. Koszt immunoglobulin przyjęto wg danych NFZ udostępnionych na prośbę AOTMiT pismem z dnia 11.12.2023 r. (NFZ-DGL.6611.47.2023 2023.388089.MB). Ceny komparatorów przyjęto wg Obwieszczenia MZ z dnia 11.12.2023 r., oraz w przypadku plazmaferezy wg Zarządzenia Prezesa NFZ nr 21/2023/DSOZ z dnia 31 stycznia 2023 r. (koszt świadczenia 5.53.01.0000938).
5. Dawkowanie immunoglobulin (refundowanych w ramach PL B.67) przyjęto wg opinii prof. A. Kostery-Pruszczyk oraz zapisów programu lekowego B.67. Dawkowanie komparatorów przyjęto wg informacji zawartych w publikacji Jastrzębski 2019. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 13. Dawkowanie leków uwzględnione w obliczeniach kosztowych.**

Lek	Dawkowanie	4-tygodniowa dawka	Źródło
Immunoglobuliny podawane dożylnie (refundowane w ramach PL B.67)	2 g/kg m.c dawka początkowa, dawka podtrzymująca ok. 1 g/kg mc co ok 4 tygodnie	91,2 g*	Opinia prof. A. Kostery-Pruszczyk / PL.B.67
Immunoglobuliny podawane podskórnie (refundowane w ramach PL B.67)	0,2-0,4 g/kg na tydzień	94,8 g*	
Plazmafereza	5 PF w ciągu 1–2 tygodni	5 PF	Jastrzębski 2019
Diazepam	5-100 mg	1456 mg	
Klonazepam	2,5-6 mg	118 mg	
Tizanidyna	6-36 mg	588 mg	
Gabapentyna	900–2700 mg	50 400 mg	
Lewetiracetam	1000–2000 mg	42 000 mg	
Pregabalina	150–300 mg	6300 mg	
Rytuksymab	375 mg/m2 p. c.	656 mg**	

\* przy założeniu średniej masy ciała pacjenta 72,96 kg

\*\* przy założeniu średniej pow. ciała pacjenta 1,75 m2 i jednorazowego podania (brak danych na temat częstości podawania w SPS)

### Wyniki

Wg szacunkowych wyników analizy miesięczny koszt leczenia 1 pacjenta dla płatnika publicznego wyniesie ok. ██████ w przypadku immunoglobulin podawanych dożylnie oraz ok. ██████ dla immunoglobulin podawanych podskórnie. Ze względu na sposób refundacji (w ramach programu lekowego) pacjenci nie będą ponosili kosztu zakupu tych leków. Obecnie koszt szpitalnego leczenia 1 pacjenta immunoglobulinami (wg świadczenia 5.53.01.0001401 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin”) wynosi ok. 31 tys. zł (przyjmując analogiczne dawkowanie).

Dla porównania miesięczny koszt dla 1 pacjenta z perspektywy wspólnej wyniesie ok. 1082 zł w przypadku diazepamu, ponad 20 tys. zł w przypadku plazmaferezy i ok. 3,3 tys. zł przy leczeniu rytuksymabem.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet w przeliczeniu na 1 pacjenta**

Lek	Czas terapii	Koszt 1 mg [zł]		Mies. koszt dla 1 pacjenta [zł]	
		NFZ	Pacjent	NFZ	Pacjent
Immunoglobuliny podawane dożylnie (refundowane w ramach PL B.67)	1 mies.	████	0	████	0

Lek	Czas terapii	Koszt 1 mg [zł]		Mies. koszt dla 1 pacjenta [zł]	
		NFZ	Pacjent	NFZ	Pacjent
Immunoglobuliny podawane podskórnie (refundowane w ramach PL B.67)		█	0	█	0
Świadczenie 5.53.01.0001401 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin”		0,340		31 026***	0
Plazmafereza		4056*		20 280	
Diazepam**		0,679	0,064	988,33	93,18
Klonazepam**		0,309	0,053	36,30	6,27
Tizanidyna**		0,251	0,075	147,54	44,25
Gabapentyna**		0,002	0,0001	80,64	5,04
Lewetiracetam**		0,001	0,0001	42,00	4,20
Pregabalina**		0,011	0,001	66,90	6,30
Rytuksymab**		5,05	0	3312,80	0

\* koszt świadczenia 5.53.01.0001401 wg Zarządzenia Prezesa NFZ nr 21/2023/DSOZ z dnia 31 stycznia 2023 r.

\*\* leki wskazane jako komparatory przez ekspertów klinicznych (wg Obwieszczenia MZ z dn. 11.12.2023 r. leki te nie są zarejestrowane bezpośrednio do leczenia zespołu sztywności uogólnionej, natomiast stosowane są w szerokim zakresie wskazań neurologicznych, np. padaczka, leczenie obwodowego bólu neuropatycznego, spastyczności, napadów miokloniczno-atonicznych, stanów ze zwiększonym napięciem mięśniowym, itp.)

\*\*\* wg prof. A. Słowik obecnie leczenie SPS immunoglobulinami jest rozliczane ze środków przyznawanych na farmakoterapie w ramach kontraktu szpitala z NFZ (opinie ekspertów przedstawiono w rozdz. 5).

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. █ zł.

Wg danych NFZ obecnie rocznie leczonych immunoglobulinami jest 5 pacjentów z rozpoznaniem G25.8, w ramach świadczenia 5.53.01.0001401 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin”. Zatem szacunkowy roczny koszt ponoszony przez szpitale na leczenie tych pacjentów to ok. 1,86 mln zł.

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet dla populacji docelowej

Lek	Roczny koszt 1 pacjenta [PLN]	Roczny koszt populacji docelowej [PLN]	
		Min (N=8)	Max (N=32)
Immunoglobuliny podawane dożylnie (refundowane w ramach PL B.67)	█	█	█
Immunoglobuliny podawane podskórnie (refundowane w ramach PL B.67)	█	█	█

**Ograniczenia analizy:**

- Niepewność związana z oszacowaniem populacji docelowej (rozbieżności w szacunkach ekspertów klinicznych);
- Wątpliwości odnośnie dawkowania komparatorów w zespole sztywności uogólnionej (rozbieżności w publikacjach odnośnie dawkowania w SPS; wiele komparatorów stosowana jest objawowo);

- Brak informacji o długości terapii immunoglobulinami oraz komparatorami;
- W oszacowanym koszcie leczenia SPS immunoglobulinami w ramach programu lekowego B.67 uwzględniono jedynie koszty leków, natomiast nie uwzględniono pozostałych kosztów związanych z programem lekowym (kosztu podania, monitorowania leczenia, hospitalizacji, itp.). Dla immunoglobulin podawanych dożylnie koszt świadczenia 5.08.07.0000003 „Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” w PL B.67 wynosi obecnie 675 zł. Koszt ten nie jest jednak znaczny w porównaniu do kosztu leku w pojedynczym podaniu (ok. 2-3%).

## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 22 listopada 2023 r., znak PLR2.4504.581.2023.RB (data wpływu do AOTMiT 22.11.2023 r.), na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 1976), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie materiałów analitycznych oraz na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 1938), w związku z art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii Rady Przejrzystości oceniającej zasadność zastosowania immunoglobulin we wskazaniu pozarejestryjnym:

- leczenie chorych w zespole sztywności uogólnionej, w ramach programu lekowego B.67 „Leczenie immunoglobulinami osób z chorobami neurologicznymi”.

Do zlecenia załączono projekt zmienionego programu lekowego B.67 (rozdz. 12.1) oraz opinię z dn. 28.04.2023 r. Prof. dr hab. n. med. Anny Kostery-Pruszczyk - Kierownika Katedry i Kliniki Neurologii UCK WUM. Ponadto w zleceniu MZ znalazł się następujący zapis: „Proszę wziąć jednocześnie pod uwagę, efektywność kliniczną i kosztową stosowania tego wskazania mając na względzie, że dostępność w Polsce i na świecie tego produktu na wskazania on-label czasami jest niewystarczająca”.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20.10.2023 r. 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 podskórnie (SCIg): Hizentra.

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

Proponowane kryteria kwalifikacji pacjentów z zespołem sztywności uogólnionej (SPS) do leczenia w ramach programu B.67 są następujące:

1) SPS potwierdzony:

a) badaniem EMG;

b) oznaczeniem przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (przeciwciał anty-GAD);

2) przy braku skuteczności leczenia objawowego: baklofenem, tynidazyną benzodiazepinami i gabapentyną lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania i istotnych klinicznie objawach SPS .

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

### 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.

Ponadto w raporcie uwzględniono przegląd Dalakas 2023 opisujący strategie terapeutyczne stosowane z zespołem sztywności uogólnionej oraz przytoczono opis dowodów naukowych dotyczących leczenia SPS zawarty w przeglądzie Jastrzębski 2019.

### **Badanie Dalakas 2021 – RCT**

Celem randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego badania była ocena skuteczności stosowania dożyłnej immunoglobuliny w populacji pacjentów z zespołem sztywności uogólnionej. Początkowo w badaniu obejmującym łącznie 16 pacjentów, połowa chorych otrzymywała immunoglobuliny podawane dożylnie, a połowa placebo (PLC). Po 3 miesiącach leczenia i miesięcznym okresie wypłukiwania leku, osobom którym najpierw podawano placebo, zaczęto podawać immunoglobuliny, a chorym, którym podawano immunoglobuliny zmieniono terapię na placebo. Skuteczność oceniano na podstawie poprawy wyników w zakresie sztywności mięśni.

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. Po zmianie leczenia na placebo zaobserwowano wzrost średniej (wzrost sztywności mięśni), jednak nie powróciła ona do poziomu wyjściowego. U 6 z 7 pacjentów zgłoszono znaczą poprawę w zakresie poruszania się, pacjenci pierwszy raz od miesiący lub lat, nie wymagali już pomocy innych. Zmniejszyła się częstotliwość upadków i lęk związany z przechodzeniem przez otwarte przestrzenie, ponadto pacjenci byli w stanie wykonywać zadania związane z pracą lub gospodarstwem domowym. Czas korzystnego działania immunoglobulin wahał się od sześciu tygodni do roku.

W grupie pacjentów, którzy jako pierwsi otrzymywali placebo uzyskano stabilizację w zakresie średniej rozkładu punktów sztywności, a średnia punktów zmniejszyła się istotnie statystycznie po zmianie leczenia na immunoglobuliny ( $p = 0,01$ ).

Wykazano, że leczenie immunoglobulinami znacząco zmniejsza sztywność tułowia ( $p<0,001$  dla bezpośredniego efektu leczenia i  $p=0,04$  dla efektu przeniesienia I rzędu), brzucha ( $p<0,001$  dla bezpośredniego efektu zabiegu) i twarzy ( $p< 0,001$  dla efektu przeniesienia I rzędu). Różnice pomiędzy placebo i immunoglobulinami nie były istotne statystycznie jednak, gdy dane były analizowane bezpośrednio efekt leczenia był istotny ( $p=0,03$ ). Znaczącemu skróceniu uległ czas potrzebny pacjentom otrzymującym wnioskowaną interwencję na przejście 9,1 m, co wskazuje na zmniejszoną sztywność i skurcze ( $p=0,02$  dla efektów bezpośrednich I I rzędu,  $p=0,03$  dla efektu przeniesienia II rzędu). Poziom przeciwciał anty-GAD65 spadał po leczeniu immunoglobulinami i nie uległ zmianie po podaniu placebo. Różnice w wynikach pomiędzy PLC i immunoglobulinami były istotne w 3, 4, 5, 7 i 8 miesiącu leczenia. Zaobserwowano, że stan 5 z 7 pacjentów, którzy na początku otrzymali PLC poprawił się po podaniu immunoglobuliny, natomiast stan 4 z 7 pacjentów, którzy początkowo otrzymali immunoglobulinę pogorszył się po zmianie leczenia na PLC.

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 (przed mRS vs. po mRS,  $p < 0,0001$ ; przed QoL vs. po QoL,  $p = 0,0003$ ), która utrzymywała się po 5 latach leczenia (przed mRS w porównaniu z obecnym mRS,  $p = 0,0003$ ; przed QoL w porównaniu z obecną QoL,  $p = 0,0002$ ). Wyniki mRS u pacjentów regularnie otrzymujących IVIG były znamienne istotne lepsze ( $p= 0,022$ ) 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 dożyłnej (IVIg).

Publikacja obejmuje wyniki 5 pacjentów (wiek 22-47 lat) ze zdiagnozowanym klasycznym SPS, którym w procesie leczenia podawano immunoglobuliny we wlewie podskórnym. U 3 pacjentów wykazano pozytywny wynik na obecność kwasu antyglutaminowego w surowicy. Średni czas trwania SPS przed rozpoczęciem leczenia podskórnymi immunoglobulinami u tych pacjentów wynosił 5,9 lat. Wszyscy pacjenci stosowali dożylnie immunoglobuliny przez co najmniej 2 miesiące (do 18 miesięcy), ale ze względu na skutki uboczne zmieniono formę podania na podskórną. Czas stosowania formy podskórnej wahał się od 4 miesięcy do 6 lat (średnio 19,2 miesiąca). SCiG były dobrze tolerowane, tylko jeden pacjent przerwał leczenie z powodu skutków ubocznych.



## Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wg informacji uzyskanych od eksperta klinicznego ankietowanego w ramach prac nad niniejszym raportem, immunoglobuliny są obecnie stosowane w warunkach polskich w leczeniu zespołu sztywności uogólnionej w wybranych przypadkach poza programem B.67 (jako II linia po lekach objawowych). Wg ekspertki leki te są rozliczane jako świadczenia „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin” 5.53.01.0001401 do sumowania z katalogu 1c z grupy JGP A35C: 5.51.01.0001039, Koszt tego świadczenia wynosi 340,20 zł za każdy 1 gram immunoglobulin<sup>28</sup>.

Szacunkowe wyniki analizy wskazują, iż miesięczny koszt leczenia w ramach PL B.67 1 pacjenta dla płatnika publicznego wyniesie ok. ██████ w przypadku immunoglobulin podawanych dożylnie oraz ok. ██████ dla immunoglobulin podawanych podskórnie (jest to koszt substancji czynnych, które będą rozliczane w programie lekowym). Ze względu na sposób refundacji (w ramach programu lekowego) pacjenci nie będą ponosili kosztu zakupu tych leków. Obecnie koszt szpitalnego leczenia 1 pacjenta immunoglobulinami wynosi (przyjmując analogiczne dawkowanie) ok. 31 tys. zł (jest to koszt podania). Dla porównania miesięczny koszt dla 1 pacjenta z perspektywy wspólnej wyniesie ok. 1082 zł w przypadku diazepam, ponad 20 tys. zł w przypadku plazmaferezy i ok. 3,3 tys. zł przy leczeniu rytuksymabem.

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. ██████ zł. Wg danych NFZ obecnie rocznie leczonych immunoglobulinami jest 5 pacjentów z rozpoznaniem G25.8, a szacunkowy roczny koszt ponoszony przez szpitale na leczenie tych pacjentów to ok. 1,86 mln zł.

Jako ograniczenia analizy należy wymienić: niepewność związana z oszacowaniem populacji docelowej, wątpliwości odnośnie dawkowania i długości terapii technologii wnioskowanej oraz komparatorów, 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. benzodiazepiny 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.

Według francuskich wytycznych PND 2022 w leczeniu objawowym SPS stosuje się benzodiazepiny i baklofen. Podstawowymi metodami leczenia, pomimo niskiego poziomu dowodów naukowych i częstych niepowodzeń terapeutycznych są terapie immunomodulacyjne (kortykosteroidy, immunoglobuliny dożylnie, plazmafereza) lub immunosupresyjne (rytuksymab). Dla pewnej grupy pacjentów alternatywę stanowi przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

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 (treść rekomendacji pokrywała się). 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 anti-GAD, anti-DPPX, anti-amifizyna, anti-gefiryna 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.

<sup>28</sup> <https://www.nfz.gov.pl/zarzadenia-prezesa/zarzadenia-prezesa-nfz/zarzadenie-nr-212023dsoz.7623.html>

## Opinie ekspertów

Otrzymano trzy stanowiska eksperckie dotyczące stosowania immunoglobulin w zespole sztywności uogólnionej: Prof. dr hab. n. med. Anny Kostera Pruszczyk - Kierownika Katedry i Kliniki Neurologii UCK WUM, Ośrodka Ekspertki Chorób Rzadkich Nerwowo Mięśniowych ERN EURO-NMD; Prof. dr hab. n. med. Agnieszki Słowik - Konsultanta Krajowy w dziedzinie neurologii oraz Prof. dr hab. n. med. Ewy Emich-Widery - Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii dziecięcej.

Według wszystkich ekspertów wprowadzenie leczenia immunoglobulinami do programu lekowego mogłoby poprawić sytuację pacjentów z zespołem sztywności uogólnionej (SPS). Prof. Kostera-Pruszczyk zaznaczyła, że terapia IVIg będzie dotyczyć pacjentów o ciężkim przebiegu SPS, którzy nie odpowiadają na leki o działaniu objawowym lub mają przeciwwskazania, istotne działania niepożądane po ich stosowaniu.

Według ekspertów refundacja ocenianej technologii w SPS nie będzie wiązała się z żadnymi problemami. Prof. Kostera-Pruszczyk podkreśliła, że jest to choroba ultraradka i włączenie pacjentów z SPS do programu B.67 *nieznacznie wpłynie na ogólną dostępność IVIg*. Według Prof. Słowik: *program leczenia chorób neurologicznych immunoglobulinami jest bardzo dobrze opracowany i wdrażany, dołączenie możliwości leczenia w ramach programu zespołu sztywności uogólnionej umożliwi pacjentom równy dostęp do tej skutecznej opcji leczenia*. Ponadto Prof. Słowik zaznaczyła, że: *Immunoglobuliny są stosowane w Polsce, ale dostęp dla pacjentów do tej terapii jest utrudniony, ponieważ leczenie nie jest finansowane w ramach Programu Lekowego, tylko ze środków przyznawanych na farmakoterapie w ramach kontraktu szpitala. Z tego powodu immunoglobuliny są stosowane w wielu przypadkach jako ostateczna forma terapii, choć zwykle powinny być stosowane znacznie wcześniej*.

## 11. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Aljarallah 2021** Aljarallah S, Newsome SD. Use of subcutaneous immunoglobulin in stiff person syndrome: Case series. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Mar 26;100(12):e25260. doi: 10.1097/MD.00000000000025260. PMID: 33761724; PMCID: PMC9281948. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33761724/>
- Bose 2021** Bose S, Thompson JP, Sadalage G, Karim A, Jacob S. Quantitative Assessment of Response to Long-Term Treatment with Intravenous Immunoglobulin in Patients with Stiff Person Syndrome. *Mov Disord Clin Pract*. 2021 Jun 18;8(6):868-874. doi: 10.1002/mdc3.13261. PMID: 34401404; PMCID: PMC8354084. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8354084/>
- Dalakas 2001** Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lutfi B, Kyhos J, McElroy B. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med*. 2001 Dec 27;345(26):1870-6. doi: 10.1056/NEJMoa011167. PMID: 11756577. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11756577/>
- Dalakas 2023** Dalakas MC. Therapies in Stiff-Person Syndrome: Advances and Future Prospects Based on Disease Pathophysiology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023 Apr 14;10(3):e200109. doi: 10.1212/NXI.0000000000200109. PMID: 37059468; PMCID: PMC10119813. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37059468/>
- Jastrzębski 2019** Jastrzębski K, et al. Stiff-person syndrome with sensorimotor polyneuropathy – case report  
Zespół sztywnego człowieka z polineuropatią czuciowo-ruchową – przypadek kliniczny, *Aktualn Neurol* 2021, 21 (1), p. 47–55 DOI: 10.15557/AN.2021.0007  
<http://neurologia.com.pl/artikul.php?a=1047>
- Yi 2022** Yi J, Dalakas MC. Long-term Effectiveness of IVIg Maintenance Therapy in 36 Patients With GAD Antibody-Positive Stiff-Person Syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022 Jul 7;9(5):e200011. doi: 10.1212/NXI.0000000000200011. PMID: 35798561; PMCID: PMC9262284. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35798561/>

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AANEM 2023** Tavee J, Brannagan TH 3rd, Lenihan MW, Muppidi S, Kellermeyer L, D Donofrio P; AANEM. Updated consensus statement: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders report of the AANEM ad hoc committee. *Muscle Nerve*. 2023 Oct;68(4):356-374. doi: 10.1002/mus.27922. Epub 2023 Jul 11. PMID: 37432872. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.27922>
- HSE 2022** HSE Guidelines for Immunoglobulin use in Neurological Conditions  
<https://www.hse.ie/eng/about/who/acute-hospitals-division/drugs-management-programme/guidelines/hse-guidelines-for-immunoglobulin-use-in-neurological-conditions.pdf>
- IHE Alberta 2022** Prairie Collaborative Immune Globulin Utilization Management Framework Project. Criteria for the clinical use of immune globulin. Alberta Ministry of Health, Shared Health Manitoba, and Saskatchewan Ministry of Health; 2022. <https://www.ihe.ca/public/uploaded/Prairie%20Ig%20Final%20Guideline%2009.02.22.pdf>
- NBA 2023** Criteria for Clinical Use of Immunoglobulin in Australia. Stiff person syndrome. BloodSTAR. Version: 3.1, 30 November 2023. <https://www.criteria.blood.gov.au/MedicalCondition/View/2689>
- NHS England 2021** Commissioning Criteria Policy for the use of therapeutic immunoglobulin (Ig) England, 2021 Prepared by NHS England Immunoglobulin Expert Working Group. Published by NHS England, in electronic format only <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/12/cpag-policy-for-therapeutic-immunoglobulin-2021-update.pdf>
- NHS Scotland 2021** Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use – Third edition update, March 2021, NHS Scotland [https://www.nppeag.scot.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/03/Scottish\\_IVIG\\_guidelines\\_2021\\_Final-Version.pdf](https://www.nppeag.scot.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/03/Scottish_IVIG_guidelines_2021_Final-Version.pdf)
- PNDS 2022** Protocole National de Diagnostic et de Soins Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3374064/fr/greffe-de-cellules-souches-hematopoiétiques-dans-les-maladies-auto-immunes](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3374064/fr/greffe-de-cellules-souches-hematopoiétiques-dans-les-maladies-auto-immunes)



## Pozostałe publikacje

<b>AWA Hizentra 2019 (OT.4331.64.2019)</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna) we wskazaniu: „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.64.2019. 17.01.2020 r. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6436-277-2019-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6436-277-2019-zlc</a>
<b>ChPL Flebogamma DIF</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Flebogamma DIF <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/flebogamma-dif-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/flebogamma-dif-epar-product-information_pl.pdf</a> (aktualizacja: 6.11.2023 r.)
<b>ChPL Hizentra</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hizentra <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/hizentra-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/hizentra-epar-product-information_pl.pdf</a> (aktualizacja: 13.01.2022 r.)
<b>ChPL Ig VENA</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ig VENA (aktualizacja: 11.2020 r.)
<b>ChPL Kiovig</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kiovig <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kiovig-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kiovig-epar-product-information_pl.pdf</a> (aktualizacja: 26.06.2022 r.)
<b>ChPL Privigen</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Privigen <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/privigen-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/privigen-epar-product-information_pl.pdf</a> (aktualizacja: 11.10.2022 r.)
<b>Orphanet 2023</b>	<a href="https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?data_id=849&amp;lng=en">https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?data_id=849&amp;lng=en</a>

## 12. Załączniki

### 12.1. Projekt programu lekowego

**Tabela 16 Projekt programu lekowego LECZENIE IMMUNOGLOBULINAMI OSÓB Z CHOROBYMI NEUROLOGICZNYMI (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2)<sup>29</sup>**

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W ramach programu lekowego udostępnia się terapie:</p> <p>1) <i>immunoglobuliną ludzką normalną</i>,</p> <p><u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci, u których przeprowadzono diagnostykę w oparciu o ocenę stanu neurologicznego wg. ustalonych zasad oraz wykluczono inne przyczyny obserwowanych zaburzeń poza wymienionymi poniżej.</p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria odpowiednio w następujących rozpoznaniach:</p> <p><b>1.1. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)</b></p> <p>1) potwierdzona:</p> <p>a) badaniem EMG (wymóg neurografii) co najmniej 4 nerwów,</p> <p>b) badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego;</p> <p>2) przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania.</p> <p><b>1.2. Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)</b></p> <p>1) potwierdzona badaniem EMG (wymóg neurografii) co najmniej 6 nerwów;</p> <p>2) w przypadku postępującej niesprawności ruchowej.</p> <p><b>1.3. Miastenia (MG)</b></p>	<p><b>1. Dawkowanie immunoglobuliny dożylniej:</b></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 wlewami w dawce 0,4 g/kg m.c. - 2,0 g/kg m.c. na cykl, podanej w ciągu 2-5 dni.</p> <p>W przypadku terapii podtrzymującej MMN, CIDP, miopatii zapalnych i SPS dawkowanie ustala się indywidualnie.</p> <p><b>2. Dawkowanie immunoglobuliny podskórnej, posiadającej zarejestrowane wskazania do stosowania w leczeniu immunomodulacyjnym u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią (CIDP) jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą IVIg, u grupy chorych otrzymujących IVIg z ustaloną dawką w ciągu ostatnich 2 lub 3 podań IVIg:</b></p> <p>Leczenie rozpoczyna się 1 tydzień po ostatniej infuzji immunoglobuliny dożylniej. Zalecana dawka podskórna wynosi 0,2 do</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji:</b></p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) <u>oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej<sup>30</sup> (ALT)</u>,;</p> <p>3) <u>oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej<sup>31</sup> (AST)</u>,;</p> <p>4) oznaczanie poziomu immunoglobulin i podklas IgA lub swoistych przeciwciał;</p> <p>5) proteinogram;</p> <p>6) EMG;</p> <p>7) rezonans magnetyczny;</p> <p>8) badanie płynu mózgowo-rdzeniowego;</p> <p>9) oznaczenie przeciwciał przeciwnowotworowych;</p> <p>10) oznaczenie przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4);</p> <p>11) wzrokowe potencjały wywołane;</p> <p>12) oznaczenie przeciwciał anty-NMDA;</p> <p>13) konsultacja ginekologiczna u kobiet;</p> <p>14) inne badania w kierunku procesów nowotworowych;</p> <p>15) <u>w przypadku kwalifikacji do SPS oznaczenie przeciwciał anty-GAD.*</u></p> <p>O zestawie badań decyduje lekarz specjalista podczas kwalifikacji do programu w zależności od zespołu klinicznego.</p>

<sup>29</sup> Zmiany względem programu lekowego B.67 z 09.2020 r. zostały zapisane pogrubioną czcionką i pogrubione

<sup>30</sup> W poprzedniej wersji programu lekowego B.67 z 09.2020 r. uwzględniono zapis jedynie w postaci skrótu: ALT, w nowej wersji programu w zapisie rozwinięto skrót

<sup>31</sup> W poprzedniej wersji programu lekowego B.67 z 09.2020 r. uwzględniono zapis jedynie w postaci skrótu: AST, w nowej wersji programu w zapisie rozwinięto skrót

<p>przy jednoczesnym wystąpieniu jednego z poniższych punktów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pojemność życiowa niższa lub równa 20ml/kg m.c;</li> <li>2) retencja CO<sub>2</sub> (ciśnienie parcjale powyżej 45 mmHg);</li> <li>3) spadki saturacji pomimo pełnej suplementacji tlenem SpO<sub>2</sub> poniżej 93%;</li> <li>4) narastanie zaburzeń oddechowych wymagających mechanicznej wentylacji lub narastający zespół opuszkowy;</li> <li>5) brak skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przeciwwskazania do ich stosowania;</li> <li>6) terapia pomostowa przed zabiegiem operacyjnym;</li> <li>7) nasilenie objawów miastenii w okresie ciąży.</li> </ol> <p><b>1.4. Zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa</b></p> <p>udokumentowane co najmniej dwoma z trzech niżej wymienionych badań dodatkowych:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie przeciwciał przeciwnowotworowych;</li> <li>2) badanie neurofizjologiczne;</li> <li>3) rezonans magnetyczny;</li> <li>4) przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania.</li> </ol> <p><b>1.5. Miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe</b></p> <p>w przypadku nieskutecznego leczenia kortykosteroidami.</p> <p><b>1.6. Zespół Guillain-Barre</b></p> <p>w przypadku wystąpienia jednego z poniższych objawów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) narastająca niesprawność ruchowa uniemożliwiająca samodzielne chodzenie obserwowana w okresie 2 tygodni od momentu zachorowania;</li> <li>2) narastający niedowład mięśni twarzy;</li> <li>3) dyzartia;</li> <li>4) dysfagia;</li> <li>5) zaburzenia oddechowe.</li> </ol> <p><b>1.7. Choroba Devica (NMO)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzona wykonaniem:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) rezonansu magnetycznego mózgu i rdzenia kręgowego,</li> <li>b) badania potencjałów wzrokowych,</li> <li>c) badania przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4),</li> <li>d) badania płynu mózgowo-rdzeniowego;</li> </ol> </li> <li>2) w przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwwskazaniach do jego zastosowania.</li> </ol>	<p>0,4 g/kg masy ciała na tydzień. Początkowa dawka podskórna może być zamieniana w skali 1:1 z poprzednią dawką immunoglobuliny dożylniej (obliczaną jako dawka tygodniowa). Tygodniową dawkę można podzielić na mniejsze dawki i podawać wymaganą liczbę razy na tydzień. W przypadku podawania dawki co 2 tygodnie, dawka tygodniowa powinna być podwojona.</p> <p>Może być konieczne dostosowanie dawki w celu osiągnięcia oczekiwanej odpowiedzi klinicznej. Indywidualna odpowiedź kliniczna pacjenta powinna stanowić podstawę do ustalania odpowiedniej dawki.</p> <p>W przypadku pogorszenia stanu klinicznego dawkę można zwiększyć do zalecanej maksymalnej dawki 0,4 g/kg mc. na tydzień.</p> <p>Immunoglobulina podskórna wydawana jest do domu przez placówki realizujące program lekowy.</p> <p>Podanie podskórne może mieć miejsce w warunkach domowych. W takiej sytuacji musi zostać rozpoczęte w placówce realizującej Program Lekowy, warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnie, według następującego schematu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) pacjent odbywa minimum dwie wizyty w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku,</li> <li>b) wizyty mają na celu edukację pacjenta w zakresie podawania immunoglobuliny podskórnej - samodzielnego lub przez opiekuna,</li> <li>c) pacjent lub opiekun pacjenta muszą być poinstruowani odnośnie sposobu używania sprzętu do podawania leku, techniki podawania leku, prowadzenia dziennika leczenia oraz rozpoznawania działań niepożądanych i czynności, które należy podjąć w przypadku ich wystąpienia,</li> <li>d) pacjent otrzymuje immunoglobulinę podskórna wraz z niezbędnym sprzętem medycznym umożliwiającym podanie preparatu i środkami</li> </ol>	<p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p><b>2.1. Badania przeprowadzane przed pierwszym podaniem immunoglobuliny dożylniej:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) oznaczenie poziomu kinazy kreatynowej;</li> <li>3) oznaczenie aktywności ALT,</li> <li>4) oznaczenie aktywności AST;</li> <li>5) proteinogram;</li> <li>6) oznaczanie poziomu immunoglobulin i podklas IgA lub swoistych przeciwciał.</li> </ol> <p><b>2.2. Badania przeprowadzane przed kolejnym podaniem immunoglobuliny dożylniej:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) oznaczenie poziomu kinazy kreatynowej;</li> <li>3) oznaczenie aktywności ALT,</li> <li>4) oznaczenie aktywności AST;</li> </ol> <p><b>oraz do decyzji lekarza:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5) <u>proteinogram;</u></li> <li>6) <u>oznaczanie poziomu immunoglobulin i podklas IgA lub swoistych przeciwciał*.</u></li> </ol> <p><b>Należy także ocenić:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>7) <u>skuteczność zastosowanej terapii podczas każdego cyklu leczenia na podstawie wyników oceny klinicznej.</u></li> </ol> <p><b>2.3. W przypadku leczenia podtrzymującego CIDP immunoglobuliną podskórna</b> każdorazowo przed wydaniem kolejnych dawek leku do terapii domowej należy ocenić wyniki poniższych badań. Decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz na podstawie wyników badań i stanu klinicznego.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) oznaczenie poziomu kinazy kreatynowej;</li> <li>3) oznaczenie aktywności ALT,</li> <li>4) oznaczenie aktywności AST;</li> </ol> <p><b>oraz do decyzji lekarza:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5) <u>proteinogram;</u></li> <li>6) <u>oznaczanie poziomu immunoglobulin i podklas IgA lub swoistych przeciwciał*.</u></li> </ol>
---	---	--

<p><b>1.8. Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzone wykonaniem:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) rezonansu magnetycznego mózgu,</li> <li>b) badania płynu mózgowo-rdzeniowego,</li> <li>c) badania poziomu przeciwciał przeciw antygenom neuronalnym;</li> </ol> </li> <li>2) w przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwwskazaniach do jego zastosowania.</li> </ol> <p><b>1.9. Zespół sztywności uogólnionej (SPS)</b></p> <p><b>1) potwierdzony:</b></p> <p><b>a) badaniem EMG;</b></p> <p><b>b) oznaczeniem przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (przeciwciał anty-GAD);</b></p> <p><b>2) przy braku skuteczności leczenia objawowego: baklofenem, tyndazyna benzodiazepinami i gabapentyną lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania i istotnych klinicznie objawach SPS*.</b></p> <p><b><u>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego*.</u></b></p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p><b><u>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</u></b></p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b><u>brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, ocenianej zgodnie z harmonogramem monitorowania skuteczności leczenia pacjenta definiowana jako progresja choroby potwierdzona badaniami klinicznymi lub neurofizjologicznymi pomimo zastosowania trzech cykli leczenia, a w przypadku kontynuacji terapii - pomimo zastosowania każdego kolejnego cyklu leczenia.</u></b></li> <li>2) <b><u>wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</u></b></li> <li>3) <b><u>wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;</u></b></li> <li>4) <b><u>wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwana dalej ChPL);</u></b></li> <li>5) <b><u>pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</u></b></li> <li>6) <b><u>brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego*.</u></b></li> </ol> <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>	<p>zabezpieczającymi jałowość procedury w ośrodku prowadzącym terapię danego pacjenta,</p> <p>e) immunoglobulina podskórna może być wydana dla celów terapii domowej na okres substytucji nie przekraczający 3 miesięcy.</p>	<p><b><u>Należy także ocenić:</u></b></p> <p>7) <b><u>skuteczność zastosowanej terapii podczas każdego cyklu leczenia na podstawie wyników oceny klinicznej.</u></b></p> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, <b><u>w tym danych dotyczących skuteczności leczenia opisanych w pkt 3. kryteriów wyłączenia*</u></b>, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</li> </ol>
--	--	--

\* Fragment dodany względem treści programu z Obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24-sierpnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2020-r>

## 12.2. Wykaz refundowanych technologii medycznych

Tabela 17 Produkty lecznicze refundowane w ramach PL B.67 zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.<sup>32</sup>

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTiN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>1066.0, Immunoglobulinum humanum</b>							
Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990797868	1209,60	1282,18	1282,18	bezpłatny	0
Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 200 ml	5909990797875	2419,20	2564,35	2564,35	bezpłatny	0
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990869572	507,60	538,06	538,06	bezpłatny	0
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990869657	1015,20	1076,11	1076,11	bezpłatny	0
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990869541	253,80	269,03	269,03	bezpłatny	0
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 50 ml	5909991067380	2538,00	2690,28	2690,28	bezpłatny	0
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 400 ml	5909991078676	9720,00	10303,20	10257,41	bezpłatny	0
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	5909990425143	324,00	343,44	256,44	bezpłatny	0
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 100 ml	5909990425174	3240,00	3434,40	2564,35	bezpłatny	0
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 200 ml	5909990425181	6480,00	6868,80	5128,70	bezpłatny	0
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 25 ml	5909990425150	810,00	858,60	641,09	bezpłatny	0
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 300 ml	5909990782208	9720,00	10303,20	7693,06	bezpłatny	0
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 50 ml	5909990425167	1620,00	1717,20	1282,18	bezpłatny	0
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990725793	2430,00	2575,80	2564,35	bezpłatny	0
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 200 ml	5909990725809	4860,00	5151,60	5128,70	bezpłatny	0
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990725823	607,50	643,95	641,09	bezpłatny	0
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990725786	1215,00	1287,90	1282,18	bezpłatny	0
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 100 ml + zest. do infuzji	5909990049875	1215,00	1287,90	1282,18	bezpłatny	0
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 200 ml + zest. do infuzji	5909990049882	2430,00	2575,80	2564,35	bezpłatny	0
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 50 ml + zest. do infuzji	5909990049851	607,50	643,95	641,09	bezpłatny	0

<sup>32</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych>

### 12.3. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE badań pierwotnych i wtórnych dot. immunoglobulin stosowanych w leczeniu chorych w zespole sztywności uogólnionej (data wyszukiwania: 8.12.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Stiff-Person Syndrome[MeSH Terms] Sort by: Publication Date	781
#2	Stiff Person Syndrome[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	717
#3	Stiff Mann Syndrome[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	13
#4	Moersch Woltmann Syndrome[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	1
#5	(((Stiff-Person Syndrome[MeSH Terms]) OR (Stiff Person Syndrome[Title/Abstract])) OR (Stiff Mann Syndrome[Title/Abstract])) OR (Moersch Woltmann Syndrome[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	1 079
#6	immunoglobulin Sort by: Publication Date	1 061 446
#7	IVIg Sort by: Publication Date	22 567
#8	(immunoglobulin) OR (IVIg) Sort by: Publication Date	1 062 298
#9	(((Stiff-Person Syndrome[MeSH Terms]) OR (Stiff Person Syndrome[Title/Abstract])) OR (Stiff Mann Syndrome[Title/Abstract])) OR (Moersch Woltmann Syndrome[Title/Abstract]) AND ((immunoglobulin) OR (IVIg)) Sort by: Publication Date	518
#10	(((Stiff-Person Syndrome[MeSH Terms]) OR (Stiff Person Syndrome[Title/Abstract])) OR (Stiff Mann Syndrome[Title/Abstract])) OR (Moersch Woltmann Syndrome[Title/Abstract]) AND ((immunoglobulin) OR (IVIg)) Filters: Humans Sort by: Publication Date	476
#11	(((Stiff-Person Syndrome[MeSH Terms]) OR (Stiff Person Syndrome[Title/Abstract])) OR (Stiff Mann Syndrome[Title/Abstract])) OR (Moersch Woltmann Syndrome[Title/Abstract]) AND ((immunoglobulin) OR (IVIg)) Filters: Humans, English Sort by: Publication Date	416
#12	(((Stiff-Person Syndrome[MeSH Terms]) OR (Stiff Person Syndrome[Title/Abstract])) OR (Stiff Mann Syndrome[Title/Abstract])) OR (Moersch Woltmann Syndrome[Title/Abstract]) AND ((immunoglobulin) OR (IVIg)) Filters: Humans, English, Polish Sort by: Publication Date	417

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library badań pierwotnych i wtórnych dot. immunoglobulin stosowanych w leczeniu chorych w zespole sztywności uogólnionej (data wyszukiwania: 8.12.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Stiff-Person Syndrome] explode all trees	14
#2	(Stiff Person Syndrome):ti,ab,kw	91
#3	(Stiff Mann Syndrome):ti,ab,kw	10
#4	(Moersch Woltmann Syndrome):ti,ab,kw	0
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	100
#6	(immunoglobulin) (Word variations have been searched)	17184
#7	IVIg	1710
#8	SClg	101
#9	#6 OR #7 OR #8	17461
#10	#5 AND #9	12