



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Obsługi Rady Przejrzystości

**Wniosek o objęcie refundacją leku Privigen
(immunoglobulina ludzka normalna),
we wskazaniu: leczenie przetoczeniami
immunoglobulin w chorobach neurologicznych**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-RK-4351-4/2014

Data ukończenia: 25 września, 2014 r.

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

GBS – Zespół Guillain-Barre

IVIg – immunoglobulina ludzka normalna w podaniu dożylnym

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

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

MMN – Wielogniskowa neuropatia ruchowa

PE – plazmafereza

IQR - rozstęp międzykwartyłowy, odstęp międzykwartyłowy, zakres międzykwartyłowy (z ang. Interquartile Range, 25%-75% quantile)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	7
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	9
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	9
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	9
2.5.2. Status rejestracyjny	10
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3. Ocena analizy klinicznej	11
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	12
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	12
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	12
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	12
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	12
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	12
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	12
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	13
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	14
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	15
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	15
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	15
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	16
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	16
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	17
4. Ocena analizy ekonomicznej	18
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	18
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	18
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	19
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	21
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	21
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	23
5. Ocena analizy wpływu na budżet	23
5.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	25
5.2. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	26
5.2.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	26
5.2.2. Obliczenia własne Agencji.....	27
5.3. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	27

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	28
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	28
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	28
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	28
9.1. Rekomendacje kliniczne	28
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	28
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	28
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	29
11. Opinie ekspertów.....	29
12. Kluczowe informacje i wnioski	29
13. Źródła.....	36
14. Załączniki	36

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

MZ-PLA-460-21356-3/DJ/14 (12.08.2014)

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

25.10.2014

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

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

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 25 ml, kod EAN 5909990725823
- Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 50 ml, kod EAN 5909990725786
- Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 100 ml, kod EAN 5909990725793
- Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 200 ml, kod EAN 5909990725809
- Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 400 ml, kod EAN 5909991078676

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

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

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

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

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 25 ml, kod EAN 5909990725823 – [REDACTED]
 - Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 50 ml, kod EAN 5909990725786 – [REDACTED]
 - Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 100 ml, kod EAN 5909990725793 – [REDACTED]
 - Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 200 ml, kod EAN 5909990725809 – [REDACTED]
 - Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 400 ml, kod EAN 5909991078676 – [REDACTED]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK x NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną**Wnioskodawca:**

CSL Behring Sp.z o.o.
ul. A. Branickiego 17
02-972 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

CSL Behring Sp.z o.o.
ul. A. Branickiego 17
02-972 Warszawa

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

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

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 12 sierpnia 2014 r., znak: MZ-PLA-460-21356-3/DJ/14 (data wpływu do AOTM 12 sierpnia 2014 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktów leczniczych:

- Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 25 ml, kod EAN 5909990725823
- Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 50 ml, kod EAN 5909990725786
- Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 100 ml, kod EAN 5909990725793
- Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 200 ml, kod EAN 5909990725809
- Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 400 ml, kod EAN 5909991078676

w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”. Wraz ze zleceniem przekazano Agencji wnioski refundacyjny wraz z następującymi analizami:

- Analiza problemu decyzyjnego: Privigen (immunoglobulina ludzka normalna) w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo oraz przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej, Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0, Kraków 2014
- Analiza kliniczna: Privigen (immunoglobulina ludzka normalna) w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo oraz przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej, Analiza kliniczna, Wersja 1.0, Kraków 2014
- Analiza ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia: Privigen (immunoglobulina ludzka normalna) w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo oraz przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej, Analiza ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.0, Kraków 2014

Pismem z dnia 22 sierpnia 2014 r., znak: AOTM-RK-4351-4(3)/KG/2014 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla leków Privigen względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań. Pismem z dnia 26 sierpnia 2014 r. znak: MZ-PLA-460-21481-3/DJ/14 Minister Zdrowia zwrócił się do Agencji z prośbą o wydanie rekomendacji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny preparatu immunoglobuliny w terminie do 6 października 2014 r. Pismem z dnia 27 sierpnia 2014 r. znak: MZ-PLA-460-21440-17/DJ/14 Minister Zdrowia wezwał podmiot odpowiedzialny do uzupełnienia wniosku w ciągu 14 dni w kontekście wskazanych przez Prezesa Agencji uchybień. Pismem z dnia 16 września 2014 roku znak MZ-PLA-4610-46(2)/DJ/14 Minister Zdrowia wycofał prośbę o wydanie rekomendacji Prezesa do dnia 6 października 2014r.

Pismem z dnia 27 sierpnia 2014 r. znak: AOTM-RK-4351-5(4)/AnZ/2014 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia prośbę o zwrócenie się do wnioskodawców o przedstawienie dowodów naukowych potwierdzających zasadność wniosku w zakresie wskazań pozarejestacyjnych. Pismem z dnia 25 sierpnia 2014 r. znak: MZ-PLA-460-16089-27/MS/14 Minister Zdrowia przekazał informację, iż wezwał podmiot odpowiedzialny do uzupełnienia wniosku w kontekście wskazanych przez Prezesa Agencji uchybień w ciągu 14 dni.

Pismem z dnia 28 sierpnia 2014 r. znak: AOTM-RK-4351-4(7)/KG/2014 Prezes Agencji zwrócił się z prośbą do podmiotu odpowiedzialnego o udostępnienie dokumentów źródłowych uwzględnionych w zaktualizowanych o wymagania minimalne analizach klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet.

Pismem z dnia 1 września 2014 r., znak: AOTM-RK-4351-5(9)/MAW/2014 (znak pisma w sprawie: AOTM-RK-4351-4(14)/KG/2014) Prezes Agencji zwrócił się do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o udostępnienie weryfikacyjnych danych dotyczących liczby osób oraz kosztów leczenia pacjentów z diagnozą chorób neurologicznych wymagających leczenia substytucyjnego za pomocą immunoglobulin.

Pismem z dnia 9 września 2014 r. znak: MZ-PLA-1610-46/MS/14 przekazał dokumentację przesłaną przez Wnioskodawcę w ramach uzupełnienia procedowanego wniosku. Wnioskodawca nie przekazał uzupełnień, o które wnosił Minister Zdrowia w piśmie MZ-PLR-460-16089-257/MS/14, w związku z niespełnieniem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388), a tym samym nie wykonał wskazanych przez Ministra Zdrowia czynności: „Analizy (problemu decyzyjnego, kliniczna, ekonomiczna i wpływu na budżet) powinny być uzupełnione tak, by uwzględniały również ww. wskazania (które są wskazaniami pozarejestacyjnymi).” (tj. wskazania: przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP), miastenia (MG), zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa; miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe; choroba Devica (NMO) oraz zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym). Zamiast tego wnioskodawca przedstawił wyjaśnienia, wskazując, że „decyzję o zakresie wskazań ujętych w analizach załączonych do wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oparto na wcześniejszej korespondencji podmiotu odpowiedzialnego z Departamentem Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia. W odpowiedzi w piśmie MZ-PLA-460-19041-16/DJ/13 z dnia 16 grudnia 2013 odnośnie zapytania podmiotu odpowiedzialnego w sprawie zakresu wskazań refundowanych dla preparatów immunoglobulin podano, że **w projekcie programu ujęto również wskazania neurologiczne, które nie są wymienione w zakresie wskazań rejestracyjnych produktów podmiotu odpowiedzialnego i oczekuje się, że złożone wnioski z dołączonymi analizami będą dotyczyły wskazań ujętych w ChPL.** Podano również, że odnośnie schorzeń spoza zakresu wskazań rejestracyjnych Minister Zdrowia skorzysta z uprawnień wynikających z art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).” (wyłączenie podmiotu odpowiedzialnego).

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

Pismem z dnia 12 września 2014 r. znak: AOTM-RK-4351-4(17)/KG/2014 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację o nie przekazaniu przez wnioskodawcę uzupełnień, o które wnosił Minister Zdrowia. Jednocześnie Prezes Agencji zwrócił się z prośbą o wskazanie właściwego zdaniem Ministra Zdrowia sposobu dalszego postępowania Agencji ws. oceny przedmiotowego wniosku, zgodnego z zapisami art. 35 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.). W odpowiedzi, pismem z dnia 16 września 2014 r., znak MZ-PLA-4610-46(1)/DJ/14, Minister Zdrowia przekazał, iż „Agencja Oceny Technologii Medycznych (...) powinna dokonać oceny uzgodnionego z wnioskodawcami programu lekowego.”.

W związku z faktem, iż zakres analiz wnioskodawcy nie odpowiadał zakresowi uzgodnionego z wnioskodawcami programu lekowego, oraz oczekiwaniami Ministra Zdrowia Agencja zdecydowała o przedstawieniu własnych wyników analiz klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet w ramach Aneksu do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych nr AOTM-RK-4351-4(22) – niniejsza analiza weryfikacyjna powinna być czytana łącznie z tym Aneksem.

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

Ponadto w tytule uzgodnionego programu lekowego wymienione są kody ICD-10, do których odnosi się program (G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2), natomiast kryteria kwalifikacji do programu odnoszą się do rozpoznań klinicznych: zespołu Guillaina-Barré, wielogniskowa 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. Należy podkreślić, że zgodnie z metodologią HTA przeglądy systematyczne dowodów naukowych opierają się na rozpoznaniach klinicznych a nie na kodach ICD-10. Przyporządkowanie rozpoznań klinicznych kodom ICD-10 nie jest oczywiste. Analizując możliwe przyporządkowania kodów ICD-10 kryteriom kwalifikacji do programu natrafiono w piśmiennictwie (Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, OrphaNet, http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=2932, dostęp 19.08.2014; Application of the International Classification of Diseases to Neurology (ICD-NA), WHO, <http://goo.gl/kqmgK5>, dostęp 19.08.2014) na informacje, że bywają uznawane za przynależne do kodu G61.8, wobec czego w piśmie nr AOTM-RK-4351-4(5)/KG/2014

przedstawiono MZ propozycję dołączenia w tytule programu kodu G61.8. Minister Zdrowia odniósł się pozytywnie do wprowadzenia takiej poprawki.

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

Odnaleziono następujące wcześniejsze stanowiska Rady i rekomendacje Prezesa:

- Opinia Rady Przejrzystości nr 98/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r. o utworzeniu odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancje czynną: immunoglobulinum ze względu na drogę podania,
- Stanowisko Rady Przejrzystości nr 208-215/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Kiovig/ Gaammagard S/D/ Subcuvia we wskazaniu: leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych,
- Rekomendacja nr 169/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Kiovig, Gammagard S/D, Subcuvia w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D80 w tym D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9, D81.9; D82 w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.9; D83 w tym: D83.0, D83.1, D83.8, D83.9; D89.9)”,
- Stanowisko Rady Przejrzystości nr 243/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIg), jako świadczenia gwarantowanego,
- Rekomendacja nr 164/2013z dnia 18 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIg), jako świadczenia gwarantowanego.

Szczegóły patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Odnaleziono następujące wcześniejsze stanowiska Rady i rekomendacje Prezesa dla komparatorów:

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

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

2.4. Problem zdrowotny

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

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

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 1. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych.

Nazwa(y), postać farmaceutyczna,	- Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 25 ml, kod EAN 5909990725823
-------------------------------------	--

Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych

droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	- Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 50 ml, kod EAN 5909990725786 - Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 100 ml, kod EAN 5909990725793 - Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 200 ml, kod EAN 5909990725809 - Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 400 ml, kod EAN 5909991078676
Substancja czynna	Immunoglobulina ludzka normalna
Droga podania	dożylnie
Mechanizm działania	Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG występujące w normalnej populacji. Zwykle jest przygotowywana z puli osocza pochodzącego od co najmniej 1000 dawców. Zawiera rozkład podklas immunoglobuliny G zbliżony do występującego w osoczu zdrowego człowieka. Właściwe dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nieprawidłowo zmniejszone stężenie immunoglobulin G do wartości prawidłowych. Mechanizm działania produktu leczniczego podawanego we wskazaniach innych niż leczenie zastępcze nie jest w pełni wyjaśniony, ale wiadomo że obejmuje działanie immunomodulujące.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. 25 kwietnia 2008 r.
Zarejestrowane wskazania	Zespół Guillaina-Barré Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)
Wnioskowane wskazanie	Zgodnie z załączonym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym (patrz 2.5.3)
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zespół Guillaina-Barrégo 0,4 g/kg mc. na dobę przez 5 dni. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP) Zalecana dawka początkowa wynosi 2 g/kg mc. w dawkach podzielonych w ciągu 2 do 5 kolejnych dni. Następnie podaje się dawkę podtrzymującą 1 g/kg mc. w dawkach podzielonych w ciągu 1 do 2 kolejnych dni co 3 tygodnie. Dzieci i młodzież Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0- 18 lat) nie różni od dawkowania u osób dorosłych, ponieważ dawkowanie jest zależne od masy ciała i dostosowane do odpowiedzi klinicznej uzyskiwanej w wymienionych wyżej schorzeniach.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Leczenie zastępcze u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w następujących przypadkach: • Zespoły pierwotnego niedoboru odporności (PID) z zaburzeniem produkcji przeciwciał • Hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których profilaktyczna antybiotykoterapia była nieskuteczna. • Hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w fazie plateau, którzy nie reagują na szczepionkę pneumokokową. • Hipogammaglobulinemia u pacjentów po zabiegu przeszczepienia allogenicznych komórek macierzystych (HSCT). • Wrodzony AIDS z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi. Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w następujących przypadkach: • Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu zwiększenia liczby płytek krwi. • Choroba Kawasaki.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie, zwłaszcza u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA. Pacjenci z hiperprolinemią.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	- Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 25 ml, kod EAN 5909990725823 – - Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 50 ml, kod EAN 5909990725786 – - Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 100 ml, kod EAN 5909990725793 – - Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 200 ml, kod EAN 5909990725809 – - Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 400 ml, kod EAN 5909991078676 –
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa - 1066.0, Immunoglobulinum humanum
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie dotyczy.

Opis proponowanego programu lekowego

Wśród kryteriów kwalifikacji do ocenianego programu lekowego znajdują się zarówno wskazania zarejestrowane dla produktu Privigen: Zespół Guillaina-Barré (GBS) i Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP), jak i pozarejestrowane: 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.

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

3. Ocena analizy klinicznej

Analiza kliniczna wnioskodawcy dotyczy wyłącznie dwóch wskazań: GBS i CIDP.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wnioskodawca ograniczył się do dowodów dotyczących produktu leczniczego Privigen. W związku z tym do analizy klinicznej wnioskodawcy włączone zostały wyłącznie badania pierwotne dotyczące produktu Privigen.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w analizie efektywności klinicznej wnioskodawcy zidentyfikowano jedną publikację – Léger 2013, przedstawiającą wyniki badania klinicznego bez grupy kontrolnej – badanie PRIMA, w którym oceniano efektywność produktu Privigen w populacji chorych na CIDP. Nie odnaleziono opublikowanych w pełnym tekście badań oceniających efektywność produktu Privigen w populacji chorych na GBS.

Dodatkowo, ze względu na fakt, iż wnioskodawca nie odnalazł przeglądów systematycznych (przeglądy opublikowane od 2012 roku) uwzględniających publikacje oceniające bezpośrednio produkt Privigen, przedstawił wyniki 2 przeglądów systematycznych analizujących ogółem efektywność dożylnych immunoglobulin: Eftimov 2013, w którym analizowano efektywność dożylnych immunoglobulin w populacji chorych na CIDP i Hughes 2012 – analiza IVIg w populacji chorych na GBS. Publikacje te omówiono szczegółowo w aneksie (zał. 1), 2.2 Opublikowane przeglądy systematyczne.

W opinii Agencji, wobec faktu, że produkty immunoglobuliny ludzkiej do podania dożylnego produkowane przez różnych producentów uważane są za swoje odpowiedniki (patrz Aneks - zał. 1, 1. Problem decyzyjny). Zawężenie analizy klinicznej wnioskodawcy do dowodów dotyczących wyłącznie preparatu Privigen stanowi ograniczenie, uniemożliwiające przedstawienie wysokiej jakości dowodów efektywności klinicznej odnoszących się do ocenianego wniosku.

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

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

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

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Z uwagi na potencjalnie ograniczoną liczbę publikacji, w analizach wnioskodawcy nie wprowadzono ograniczeń odnośnie komparatora. Agencja uznaje wybór takich kryteriów włączenia publikacji do przeglądu jako za zasadny. Niemniej wskutek przyjętych założeń dotyczących strategii wyszukiwania (dotyczących interwencji ocenianej), w analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono badań porównujących ocenianą technologię z komparatorami.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu nie odnaleziono przeglądów systematycznych mających za cel ocenę skuteczności i bezpieczeństwa produktu Privigen w docelowej populacji. Do raportu wnioskodawca włączył 2 przeglądy systematyczne analizujące efektywność ludzkich immunoglobulin dożylnych (IVIG): Eftimov 2013, analiza w populacji CIDP i Hughes 2012 – analiza u chorych na GBS. Szczegóły tych przeglądów omówione zostały w „Aneksie do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych”: 2.2 Opublikowane przeglądy systematyczne.

Wyszukiwania przeprowadzone w Agencji pozwoliły odnaleźć dodatkowe przeglądy systematyczne dotyczących wskazań CIDP i GBS, a także odnoszących się do stosowania immunoglobulin w pozostałych wskazaniach zgodnych z załączonym programem lekowym (szczegóły patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.2 Opublikowane przeglądy systematyczne). Należy więc uznać, że wnioskodawca przedstawił wybiórcze dane nt. opublikowanych przeglądów systematycznych.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Analiza kliniczna wnioskodawcy dotyczy wyłącznie dwóch wskazań: zespół Guillain-Barré oraz przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP).

W związku z tym, że dołączony do wniosku i zaakceptowany przez wnioskodawcę program lekowy dotyczy szerszego zestawu wskazań, Agencja zdecydowała o wykonaniu niezależnej analizy klinicznej i przedstawiła jej wyniki w ramach aneksu – patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Efektywność kliniczna i praktyczna – przegląd systematyczny.

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie efektywności klinicznej wnioskodawcy przegląd systematyczny oparto o przeszukanie następujących baz informacji medycznej:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Wnioskodawca korzystał także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, a także dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych.

Powyższa metodologia jest zgodna z Wytocznymi AOTM. Jednak w opinii Agencji założenia strategii wnioskodawcy ograniczające ją do badań odnoszących się jedynie do produktu Privigen uniemożliwiły przedstawienie wysokiej jakości dowodów efektywności klinicznej odnoszących się do ocenianego wniosku.

W ramach weryfikacji Agencja przeprowadziła własne wyszukiwanie do dnia 1 września 2014 r., patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Strategia wyszukiwania.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy na zespół Guillaina-Barrégo (GBS, z ang. Guillain-Barré syndrome) lub przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (CIDP, z ang. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy, bez ograniczeń wiekowych	-	Zgodnie z załączonym i uzgodnionym przez wnioskodawcę programem lekowym, populacje pacjentów stanowią chorzy z: zespołem Guillain-Barré, Przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną, Miastenią, Wieloogniskową neuropatią zapalną (MMN), Zespołami paranowotworowymi, Miopatiąmi zapalnymi, Chorobą Devica (NMO), Zapaleniem mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym.
Interwencja	Ludzka dożylna immunoglobulina – produkt Privigen, podawany w dawce 2 g/kg mc. w ciągu 2-5 dni;	Wykluczano badania lub ramiona prób klinicznych, w których immunoglobuliny stosowano łącznie z plazmaferezą	Zgodnie z załączonym do wniosku programem lekowym, technologią wnioskowaną są immunoglobuliny stosowane w terapii schorzeń neurologicznych. Ograniczenie wyszukiwania tylko do badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo produktu Privigen jest błędem. Wg Agencji, kryteria włączenia powinny obejmować badania oceniające immunoglobuliny, bez zawężania do konkretnego produktu danego producenta.
Komparatory	Nie zawężano	-	Brak uwag.
Punkty końcowe	Odpowiedź na leczenie, zmniejszenie nasilenia objawów, poprawa stanu klinicznego, jakość życia chorych, bezpieczeństwo terapii.	-	Brak uwag.
Typ badań	Badania kliniczne z randomizacją oraz badania bez randomizacji i obserwacyjne, z grupą kontrolną i bez, opublikowane w postaci pełnych tekstów, oceniające efektywność kliniczną produktu Privigen w docelowych populacjach (w przypadku badań oceniających kilka preparatów warunkiem było wyróżnienie wyników dla ocenianej interwencji). Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.	-	J.w.
Inne kryteria	Język: polski, angielski, niemiecki, francuski	-	-

Do analizy skuteczności klinicznej wnioskodawcy włączano badania kliniczne z randomizacją i bez randomizacji, w tym obserwacyjne, bez względu na obecność grupy kontrolnej, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Dodatkowo w ramach przeglądu doniesień konferencyjnych poszukiwano badań nie opublikowanych w postaci pełnotekstowej, oceniających Privigen w docelowych populacjach.

Przedstawione przez wnioskodawcę analizy (i tym samym kryteria włączenia/wykluczenia) odnosiły się tylko do oceny skuteczności części wskazań ujętych w uzgodnionym i zaakceptowanym programie lekowym (zespół Guillain-Barré, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna), tym samym w opinii Agencji,

zastosowane kryteria są zbyt wąskie, gdyż nie obejmują pozostałych, objętych programem lekowym wskazań.

Dodatkowo, wprowadzenie ograniczenia dla interwencji, obejmującego włączenie tylko badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Privigen, w kontekście treści uzgodnionego i zaakceptowanego przez wnioskodawcę programu lekowego („Leczenie przetoczeniami immunoglobulin...”) jest niepoprawne. Kryteria włączenia nie powinny być zawężane tylko do danego produktu leczniczego, a strategia wyszukiwania powinna zostać przeprowadzona zgodnie z zapisami programu lekowego, tj. dla wszystkich immunoglobulin. Powyższa uwaga jest istotna w kontekście przyjętego w analizach wnioskodawcy (ekonomicznej i wpływu na budżet) założenia o braku różnic w efektywności klinicznej pomiędzy różnymi produktami leczniczymi zawierającymi immunoglobulinę ludzką, gdyż tak przyjęte kryteria włączenia i wyłączenia nie pozwalają na wnioskowanie odnośnie braku różnic pomiędzy immunoglobulinami różnych producentów.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono jedną publikację Leger 2013 przedstawiającą wyniki badania klinicznego bez grupy kontrolnej, w którym oceniano efektywność produktu Privigen w populacji chorych na CIDP - badanie PRIMA.

Badanie stanowi prospektywną, jednoramienną, wielośrodkową próbę kliniczną III fazy, oceniającą efektywność i bezpieczeństwo produktu Privigen (ludzka immunoglobulina dożylna) u chorych na przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną. Do badania włączono 28 chorych, spośród których 15 (53,6%) nie było wcześniej leczonych IVIG, a pozostali (n = 13, 46,4%) otrzymywali ustaloną dawkę IVIG w czasie poprzednich 6 miesięcy. Badanie prowadzono od grudnia 2010 do listopada 2011 r., okres obserwacji wyniósł do 25 tygodni. Pierwszorzędowym punktem był odsetek odpowiedzi na końcu leczenia.

Tabela 5. Charakterystyka badanie PRIMA włączonego przez wnioskodawcę.

ID badania, źródło finansowania, Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
IVIg vs PE			
<p>PRIMA 2013: <u>Źródło finansowania:</u> CSL Behring AG, Berne, Switzerland</p> <p>Prospektywne badanie, wielośrodkowe, badanie III fazy, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia</p> <p>Liczebność grupy IVIg= 28</p>	<p>Produkt Privigen (dożylna ludzka immunoglobulina) (IVIg).</p> <p>Dawka indukcyjna 2 g/kg mc. przez 2-5 dni, potem do 7 dawek podtrzymujących 1 g/kg mc. w 3-tygodniowych interwałach. Przy medycznych wskazaniach dopuszczano redukcję dawki. Dopuszczony wlew w zakresie od 0,5 mg/kg/min. do 8,0 mg/kg/min.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci obojga płci w wieku ≥ 18 lat, rozpoznanie lub podejrzenie CIDP, zdefiniowana wg wytycznych EFNS/PNS, wcześniejsze leczenie IVIg lub jego brak; chorych klasyfikowano jako nieleczonych IVIg (IVIg-naive), jeśli mieli nowo zdiagnozowaną CIDP, która rozwinęła się w czasie 2 miesięcy lub jeśli leczenie było przerwane na ≥ 1 rok, z progresją choroby, która uległa pogorszeniu w czasie ≥ 2 miesięcy przed włączeniem; skryningowi byli poddawani chorzy leczeni w czasie poprzednich 6 miesięcy ustaloną dawką IVIG (max zmienność dawkowania 20%) w stałym cyklu o długości 2-6 ty-godni (max zmienność długości cyklu 5 dni); chorzy wcześniej leczeni IVIG byli włączani do badania, jeśli wynik dopasowanej skali INAT pogorszył się o ≥ 1 punkt w czasie okresu wypłukiwania leku (washout) trwającym do 10 tygodni („dopasowana” skala wykluczała zmiany z 0 do 1 punktu i odwrotnie, wynikające z oceny górnej kończyny)</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> 1) rozpoznanie MMN-CB (wieloogniskowa neuropatia ruchowa z blokiem przewodzenia), MGUS (gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu) z przeciwciałami IgM anty-MAG, nabyta dystalna, symetryczna neuropatia demielinizacyjna (di-stal acquired demyelinating symmetric neuropathy) lub jakkolwiek choroba z podobnymi objawami, lub choroba, która może zakłócać leczenie lub wyniki ocenianych w badaniu punktów końcowych; nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych: stężenie kreatyniny $> 1,5 \times$ GGN, aktywność dehydrogenazy mleczanowej $> 1,5 \times$ GGN, stężenie białka C-reaktywnego > 60 mg/dl, stężenie hemoglobiny < 10 g/dl; plazmafereza w czasie 3 miesięcy przed włączeniem; stosowanie leków immunomodulujących innych niż kortykosteroidy, metotreksat, azatiopryna w czasie 6 miesięcy przed włączeniem lub stosowanie rytuksymab w czasie poprzednich 12 miesięcy</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> odsetek odpowiedzi na końcu leczenia (definiowany jako kliniczna poprawa o ≥ 1 punkt na dopasowanej skali INCAT);</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> poprawa wyniku skali INCAT; max siła uścisku (maximum grip strength); poprawa wyniku skali MRC</p>

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ze względu na założenia strategii wyszukiwania do analiz wnioskodawcy włączono jedynie jedno badanie pierwotne niskiej jakości (nierandomizowane, bez grupy kontrolnej i zaślepienia), dotyczące jednego tylko wskazania (CIDP). Badanie zostało ocenione na 7/8 w skali NICE.

Dodatkowo włączono dwa przeglądy systematyczne dotyczące immunoglobulin niezależnie od produktu, aby uzupełnić dowody dla drugiego z zarejestrowanych wskazań (GBS). Nie przedstawiono szczegółowych wyników dla poszczególnych włączonych do przeglądu badań.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

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

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono poprawną syntezę jakościową wyników badania PRIMA. Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (NICE 2012). Dodatkowo w analizie klinicznej wnioskodawcy w ramach wyników wyszukiwania badań wtórnych przedstawiono opis i podsumowanie wyników 2 przeglądów systematycznych analizujących efektywność ludzkich immunoglobulin dożylnych (IVIg): Eftimov 2013 dla populacji pacjentów z CIDP i Hughes 2012 dla populacji pacjentów z GBS. Nie przedstawiono szczegółowych wyników oraz opisów poszczególnych badań włączonych do przeglądu. Przedstawiono jedynie ogólne wyniki przeglądu dotyczące pacjentów z GBS (porównanie IVIg z plazmaferezą) oraz CIDP (porównanie IVIg z placebo).

Wnioskodawca zidentyfikował następujące ograniczenia analizy klinicznej:

- Liczba dostępnych publikacji jest ograniczona, zaznaczyć należy jednak, że oceniany produkt jest zaliczany do leków sierocych i stosowany jest w chorobach rzadkich;
- Odnaleziono tylko jedno badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo produktu Privigen® w populacji chorych na CIDP;
- Próba kliniczna PRIMA była badaniem bez randomizacji i grupy kontrolnej, wyniki były więc analizowane wewnątrz grupy, w stosunku do pomiarów przed rozpoczęciem podawania interwencji (pre-test post-test);
- Brak opublikowanych badań klinicznych oceniających produkt Privigen w populacji chorych na GBS;
- W badaniu PRIMA włączono stosunkowo niedużą liczbę chorych (N = 28), jednak CIDP znajduje się na liście chorób sierocych.

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy w ocenie Agencji jest brak zgodności z załączonym do wniosku i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W analizie skuteczności wnioskodawcy przedstawiono wyniki badania PRIMA (publikacja Léger 2013).

W wielośrodkowym, otwartym badaniu PRIMA ocenie poddano wpływ produktu Privigen (immunoglobulina ludzka podawana dożylnie, IVIg) na zdolność poruszania się i niezależność pacjentów z CIDP (uprzednio leczonych lub nie leczonych IVIg). Produkt Privigen podawano w dawce początkowej 2 g/kg mc. podzielonej w ciągu 2 do 5 kolejnych dni, a następnie 6 dawkami podtrzymującymi 1 g/kg mc. podzielonymi w ciągu 1 do 2 kolejnych dni, co trzy tygodnie. U leczonych uprzednio pacjentów wstrzymano podawania IVIg do momentu potwierdzenia pogorszenia stanu przed rozpoczęciem podawania produktu Privigen.

Wyniki

Odnotowano istotną statystycznie poprawę wyniku dopasowanej skali INCAT średnio o -1,3 (95% CI: -2,0; -0,5) punktu; zmiana z mediany 3,5 (IQR: 3,0; 4,5) punktu na początku do 2,5 (IQR: 1,0; 3,0) punktu na końcu okresu obserwacji; istotne statystycznie zwiększenie maksymalnej siły uścisku w dominującej ręce średnio o 14,0 (95% CI: 0,79; 27,46) kPa; zmiana z 66,7 (SD: 37,24) kPa na początku obserwacji do 80,9 (SD: 31,06) kPa na końcu; zmienną poprawę siły mięśni ocenianą w skali MRC – średnia zmiana o 6,5 (95% CI: 4,0; 9,5) punktu; mediana wyniku zwiększyła się z 67,0 (IQR: 61,5; 72,0) punktów na początku badania do 75,5 (IQR: 71,5; 79,5) punktów na końcu obserwacji. Odsetek odpowiedzi na końcu okresu obserwacji wynosił 60,7% (95% CI: 42,41%; 76,43%) w populacji ITT (63,6% dla populacji per-protocol);

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela:

Tabela 6. Zestawienie wyników badania PRIMA.

Populacja	Punkt końcowy	Efekt zdrowotny	
CIDP (Léger 2013)	Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie	Populacja ogólna (ITT)	60,7% (42,41%; 76,43%)
		Populacja ogólna (<i>per-protocol</i>)	63,6% (42,95%; 80,27%)
		Chorzy leczeni wcześniej IVIG (ITT)	76,9% (49,7%; 91,8%)
		Chorzy nieleczeni wcześniej IVIG (ITT)	46,7% (24,8%; 69,9%)
	Średnia dopasowana zmiana wyniku w skali INCAT	Populacja ogólna (ITT)	-1,3 (-2,0; -0,5); IS
		Chorzy leczeni wcześniej IVIG (ITT)	-1,8*
		Chorzy nieleczeni wcześniej IVIG (ITT)	-1,0*
	Średnia zmiana siły ucisku [kPa]	Populacja ogólna	14,0 (0,79; 27,46); IS
	Średnia zmiana wyniku skali MRC	Populacja ogólna	6,5 (4,0; 9,5); IS
	Średnia dopasowana zmiana stężenie IgG w surowicy	Populacja ogólna (ITT)	1574,0 (725,4), (-867; 3392)
		Chorzy wykazujący odpowiedź na IVIG	1759,0 (758,8), (-867; 3392)
		Chorzy bez odpowiedzi na IVIG	1342,7 (612,2), (84; 2685)
* na podstawie analizy wnioskodawcy IS istotne statystycznie.			

Dodatkowo w analizie klinicznej wnioskodawcy w ramach wyników wyszukiwania badań wtórnych opis i podsumowanie wyników 2 przeglądów systematycznych analizujących efektywność ludzkich immunoglobulin dożylnych (IVIG): Eftimov 2013 dla populacji pacjentów z CIDP i Hughes 2012 dla populacji pacjentów z GBS. Nie przedstawiono szczegółowych wyników dla poszczególnych włączonych badań.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W zakresie analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy przedstawiono wyniki jednoramiennego badania PRIMA.

W badaniu PRIMA analiza bezpieczeństwa wykonana była w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jeden wlew leku. W publikacji podano liczby pacjentów z poszczególnymi AEs oraz częstość AEs w przeliczeniu na wlew leku. Przedstawiono dane dotyczące najczęstszych AEs, które wystąpiły u $\geq 3,5\%$ chorych. Podano również dane o AEs czasowo związanych z leczeniem (czyli takich, które wystąpiły w trakcie wlewu lub w czasie 72 godzin po wlewie IVIG), a także dane o AEs prawdopodobnie związanych z leczeniem. Odnotowano następujące wyniki:

- odnotowano wystąpienie 108 AEs u 22 chorych (78,6%), częstość 0,417 AEs/wlew;
- 88,0% działań niepożądanych miało łagodne do umiarkowanego nasilenie i ustąpiło przed zakończeniem badania;
- do najczęściej występujących działań niepożądanych zaliczono: ból głowy (32,1% chorych), ból w kończynach (21,4% chorych), nadciśnienie tętnicze (14,3% chorych), astenię (14,3% chorych) i leukopenie (14,3% chorych);
- 60,7% występujących działań niepożądanych (49 AEs u 17 chorych) uznano za prawdopodobnie związane ze stosowanym lekiem;
- stwierdzono o wystąpieniu 4 poważnych działań niepożądanych u 4 chorych (14,3%);
- w trakcie badania nie wystąpił żaden zgon.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Privigen w populacji chorych na CIDP lub GBS, wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. European Medicines Agency) oraz amerykańskiej Agencji ds.

Żywności i Leków (FDA, z ang. Food and Drug Administration). Wnioskodawca doniósł się wyłącznie do ostrzeżeń dotyczących produktu leczniczego Privigen.

Agencja w ramach uzupełnień analizy wnioskodawcy przedstawiła wyniki przeszukania komunikatów bezpieczeństwa dla wszystkich produktów leczniczych zawierających immunoglobulinę ludzka normlana w podaniu dożylnym w ramach załączonego Aneksu, patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Podsumowanie oceny analizy klinicznej.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Poniżej przedstawiono wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dla wskazań: zespół Guillan-Barré, przewlekłej zapalnej polineuropatii zapalnej (CIDP) oraz miastenii. Wnioskodawca nie przedstawił analiz dla pozostałych wskazań ujętych w uzgodnionym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programie lekowym.

Z uwagi na przyjęte w analizie wnioskodawcy kryteria selekcji badań, wyniki analizy skuteczności ograniczone są tylko do badań odnoszących się do produktu leczniczego Privigen. W opinii Agencji, postępowanie takie jest nieuzasadnione i w związku z tym przeprowadzono niezależną ocenę skuteczności immunoglobulin we wnioskowanych wskazaniach. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Wyniki analizy skuteczności.

W analizie skuteczności wnioskodawcy przedstawiono wyniki badania PRIMA (publikacja Léger 2013).

W wielośrodowym, otwartym badaniu PRIMA ocenie poddano wpływ produktu Privigen (immunoglobulina ludzka podawana dożylnie, IVIg) na zdolność poruszania się i niezależność pacjentów z CIDP (uprzednio leczonych lub nie leczonych IVIg). Produkt Privigen podawano w dawce początkowej 2 g/kg mc. podzielonej w ciągu 2 do 5 kolejnych dni, a następnie 6 dawkami podtrzymującymi 1 g/kg mc. podzielonymi w ciągu 1 do 2 kolejnych dni, co trzy tygodnie. U leczonych uprzednio pacjentów wstrzymano podawania IVIg do momentu potwierdzenia pogorszenia stanu przed rozpoczęciem podawania produktu Privigen.

Poprawę o co najmniej jeden punkt w skorygowanej, 10-punktowej skali INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) w ciągu 25 tygodni leczenia wobec wartości wyjściowej odnotowano u 17 z 28 pacjentów. Odsetek pacjentów z reakcją na leczenie wg skali INCAT wynosił 60,7% (95% przedział ufności [42,41; 76,4]). U 9 pacjentów reakcja na leczenie wystąpiła po otrzymaniu dawki początkowej, a u 16 pacjentów w okresie do 10 tygodnia.

U wszystkich pacjentów odnotowano poprawę o 6,9 punktu (95% CI [4,11; 9,75]) w ocenie siły mięśniowej wg skali MRC (Medical Research Council); u uprzednio leczonych pacjentów o 6,1 punktu (95% CI [2,72; 9,44]); u nieleczonych uprzednio pacjentów o 7,7 punktu (95% CI [2,89; 12,44]). Odsetek pacjentów z odpowiedzią MRC, zdefiniowaną jako wzrost o co najmniej 3 punkty, wynosił 84% i był podobny u pacjentów uprzednio leczonych (81,5% [58,95; 100,00]) i nieleczonych (86,7% [69,46; 100,00]). U pacjentów zdefiniowanych jako pacjenci bez odpowiedzi INCAT siła mięśniowa poprawiła się o 5,5 punktu (95% CI [0,6; 10,2]), natomiast u pacjentów z odpowiedzią INCAT poprawiła się o 7,4 punktu (95% CI [4,0; 11,7]).

W analizie klinicznej wnioskodawcy w ramach wyników wyszukiwania badań wtórnych opis i podsumowanie wyników 2 przeglądów systematycznych analizujących efektywność ludzkich immunoglobulin dożylnych (IVIg): Eftimov 2013 dla populacji pacjentów z CIDP i Hughes 2012 dla populacji pacjentów z GBS. Nie przedstawiono szczegółowych wyników dla poszczególnych włączonych badań.

Zgodnie z analizą wnioskodawcy nie odnaleziono badań oceniających efektywność produktu Privigen w populacji chorych na GBS.

Przedstawione przez wnioskodawcę analizy (i tym samym kryteria włączenia/wykluczenia) odnosiły się tylko do oceny skuteczności części wskazań ujętych w uzgodnionym i zaakceptowanym programie lekowym (zespół Guillain-Barré, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna), tym samym w opinii Agencji, zastosowane kryteria są zbyt wąskie, gdyż nie obejmują pozostałych, objętych programem lekowym wskazań.

Dodatkowo, wprowadzenie ograniczenia dla interwencji, obejmującego włączenie tylko badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Privigen, w kontekście treści uzgodnionego i zaakceptowanego przez wnioskodawcę programu lekowego („Leczenie przetoczeniami immunoglobulin...”) jest niepoprawne. Kryteria włączenia nie powinny być zawężane tylko do danego produktu leczniczego, a strategia wyszukiwania powinna zostać przeprowadzona zgodnie z zapisami programu lekowego, tj. dla wszystkich immunoglobulin. Powyższa uwaga jest istotna w kontekście przyjętego w analizach wnioskodawcy (ekonomicznej i wpływu na budżet) założenia o braku różnic w efektywności klinicznej pomiędzy różnymi produktami leczniczymi zawierającymi immunoglobulinę ludzką, gdyż tak przyjęte kryteria włączenia i

wyłączenia nie pozwalają na wnioskowanie odnośnie braku różnic pomiędzy immunoglobulinami różnych producentów.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Wnioskodawca przedstawił przegląd systematyczny analiz ekonomicznych zgodny z przeglądem systematycznym analiz ekonomicznych przygotowanym przez Agencję w ramach załączonego Aneksu. Patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Opublikowane analizy ekonomiczne.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ludzkiej dożyłnej immunoglobuliny (Privigen) u chorych z zespołem Guillaina-Barrégo oraz przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP).

W analizach uwzględniono także fakt, iż podmiot odpowiedzialny równolegle wnioskuję o refundację produktu Sandoglobulin P (również normalna dożylna immunoglobulina ludzka) w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią. Z tego względu, w analizie wnioskodawcy szacowano zużycie zasobów dla wszystkich preparatów immunoglobulin w populacji docelowej chorych z GBS i CIDP oraz dodatkowo chorych z MG.

Technika analityczna

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów. Dla porównywanych interwencji zostały wyznaczone roczne koszty terapii.

W analizach wnioskodawcy rozpatrywano 2 scenariusze: aktualny oraz nowy. W scenariuszu aktualnym produkt leczniczy Privigen, aktualnie rozliczany jest w ramach leczenia szpitalnego (w ramach kodu 5.53.01.0001401 lub w ramach systemu JGP). W scenariuszu nowym, Privigen, miałby być finansowany w ramach umowy na program lekowy „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych” w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo oraz przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną.

Zestawienie efektów zdrowotnych, w analizie wnioskodawcy oparto o przeprowadzoną analizę efektywności klinicznej, w której przedstawiono wyniki badania PRIMA (publikacja Leger 2013). Badanie PRIMA stanowi prospektywne, otwarte badanie bez grupy kontrolnej, w którym oceniano efektywność produktu Privigen w populacji chorych na CIDP.

W analizie podstawowej przyjęto, że średnio IVIg podawany jest pacjentom przez 3,5 dnia.

Populacja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla populacji obejmujących chorych z zespołem Guillaina-Barrégo oraz przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną.

Porównywane interwencje

Immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (produkty lecznicze Privigen) finansowana w ramach programu lekowego vs immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (produkt Privigen) stosowana w ramach leczenia szpitalnego.

Perspektywa

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Jednakże ze względu na specyfikę ocenianej technologii, której stosowanie ogranicza się do leczenia szpitalnego, koszty pacjentów nie występują, Privigen (immunoglobulina ludzka normalna) w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo, przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej oraz miastonii i dlatego wyniki analizy z obu perspektyw są takie same. Z tego względu, w dalszej części analizy, wszystkie obliczenia odnoszą się do obu wymaganych perspektyw, czyli de facto do perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy przyjęty w analizie minimalizacji kosztów wnioskodawcy jest równy czasowi trwania pojedynczego kursu leczenia, trwającego wg projektu programu lekowego oraz zapisów charakterystyki produktu Privigen 2-5 dni.

Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ horyzont analizy ekonomicznej nie przekracza okresu jednego roku.

Koszty

W analizie podstawowej, przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, uwzględniono zużycie zasobów, na podstawie którego zostały następnie obliczone koszty związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii. Nie zidentyfikowano kosztów niemedycznych istotnych z punktu widzenia analizowanego problemu zdrowotnego. Nie rozważano także perspektywy społecznej jako nieznaczącej w procesie formułowania rekomendacji dla podmiotu podejmującego decyzję o finansowaniu wnioskowanej technologii. W analizie ekonomicznej porównywano koszty jednego kursu leczenia IVIG w populacji chorych z GBS i CIDP.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty IVIG, obliczone m.in. na podstawie danych o zużyciu zasobów (dawka rzeczywista) z badań klinicznych;
- aktualne koszty związane ze stosowaniem IVIG w leczeniu szpitalnym;
- koszty badań diagnostycznych w programie lekowym;
- koszty podania leków w programie lekowym.

Model

Model analizy ekonomicznej wnioskodawcy został przygotowany w arkuszu programu MS Excel 2010. Obejmuje on analizę kosztów pojedynczego kursu leczenia chorych z zespołem Guillaina-Barrégo oraz przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP) przy zastosowaniu rozważanych scenariuszy finansowania produktu Privigen, i porównania uzyskanych wartości.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń analizy. Jedyne zdanie odnoszące się do ograniczeń analizy przedstawiono w dyskusji, tj. „Główne ograniczenie wykonanej analizy sprowadza się do braku dokładnych danych na temat zużycia immunoglobulin dożylnych w polskiej praktyce klinicznej, jednakże wykonane oszacowanie tego parametru wydaje się wystarczające”.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 7. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	?	Analiza nie zawiera wszystkich wskazań opisanych programem lekowym
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	NIE	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano	?	Wyłącznie w odniesieniu do opisanych przez wnioskodawcę

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
z właściwym komparatorem?		wskazań
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	NIE	Autorzy analizy przyjęli założenie o „braku różnicy efektywności klinicznej między porównywanymi technologiami medycznymi”, przy czym analiza kliniczna odnosiła się tylko do oceny produktu leczniczego Privigen natomiast dołączony do wniosku, uzgodniony i zaakceptowany przez wnioskodawcę program lekowy dotyczy stosowania immunoglobulin. Tym samym, wnioskodawca nie wykazał braku różnic pomiędzy różnymi immunoglobulinami stosowanymi w analizowanych wskazaniach.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE	Analiza kliniczna wnioskodawcy dotyczy wyłącznie dwóch wskazań: zespół Guillain-Barré oraz przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP). Nie przedstawiono wyników dla pozostałych wskazań wnioskowanych w ramach programu lekowego. Wnioskodawca przedstawił wyniki jednego jednoramiennego badania bez randomizacji w leczeniu pacjentów z CIDP. Nie przedstawiono wyników badań pierwotnych dla populacji pacjentów z GBS.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Analiza minimalizacji kosztów
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Nie dotyczy	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie dotyczy	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	NIE	Analiza nie zawiera wszystkich wskazań opisanych programem lekowym. Wnioskodawca nie przedstawił dowodów braku różnic w skuteczności klinicznej immunoglobulin w terapii analizowanych wskazań.

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

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

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy zidentyfikowano uchybienia. Przekazana przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna nie spełnia następujących wymagań minimalnych w określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia:

- nie przedstawiono oszacowań dla populacji tożsamej z populacją docelową wskazaną we wniosku, co najmniej w odniesieniu do następujących wskazań, zgodnych z załączonym do wniosku programem lekowym: Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN) (punkt 1.2 kryteriów kwalifikacji do programu lekowego); Miastenia (MG) (punkt 1.3 kryteriów kwalifikacji do programu lekowego); Zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa (punkt 1.4); Miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe (punkt 1.5); Choroba Devica (NMO) (punkt 1.7); Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym (punkt 1.8).
- brak jest uaktualnionej w zakresie wskazań zgodnych z uzgodnionym programem lekowym analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości;
- nie wykazano braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną;
- analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii.

Kolejnym istotnym ograniczeniem analizy wnioskodawcy było nieodniesienie się do wszystkich wskazań opisanych uzgodnionym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym. Ponadto wnioskodawca przyjął różne strategie analityczne w swoich analizach, dotyczące kryteriów włączenia do analiz klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet odnośnie ocenianej interwencji

W związku z powyższym, Agencja zdecydowała przygotowaniu niezależnej analizy ekonomicznej i przedstawieniu jej wyników w ramach aneksu – patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Wyniki analizy ekonomicznej.

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację wewnętrzną otrzymanego skoroszytu kalkulacyjnego, polegającą na:

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

W trakcie przeprowadzonej walidacji nie zidentyfikowano błędów w skoroszytcie kalkulacyjnym.

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

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

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

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

Szczegółowe wyniki analizy ekonomicznej zostały przedstawione w analizach ekonomicznych wnioskodawcy. W związku z tym, iż analizy wnioskodawcy nie obejmowały wszystkich wskazań opisanych załączonym do wniosku programem lekowym, Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyników niezależnej analizy ekonomicznej w ramach aneksu - patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Wyniki analizy ekonomicznej.

Wyniki przedstawione w analizie ekonomicznej wnioskodawcy:

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

W oszacowaniu wnioskodawcy w scenariuszu aktualnym koszty kursu leczenia IVIg przy takim samym dawkowaniu bez względu na wskazanie wynosi 32 942,48 zł. Koszt kursu leczenia IVIg, wykorzystując zróżnicowane dawkowanie w zależności od wskazania, w populacji chorych z GBS wyniósł 8 049,60 zł, w populacji z CIDP był równy 16 692,00. Całkowity koszt pojedynczego kursu leczenia za pomocą Privigen jest taki sam z obu rozpatrywanych perspektyw.

Tabela 8. Całkowity koszt pojedynczego kursu IVIG – scenariusz aktualny.

Wskazanie	GBS	CIDP	GBS/CIDP
-----------	-----	------	----------

Całkowity koszt kursu IVIG	8 049,60	16 692,00	32 942,48
----------------------------	----------	-----------	-----------

W scenariuszu nowym koszty kursu leczenia IVIg przy takim samym dawkowaniu bez względu na wskazanie miałyby wynieść 21 237,01 zł. Dodatkowo w ramach analizy wnioskodawcy obliczono koszt kursu leczenia IVIg wykorzystując zróżnicowane dawkowanie w zależności od wskazania. Wówczas koszt kursu leczenia IVIG w populacji chorych z GBS wyniósł 5 493,86 zł, natomiast w populacji chorych z CIDP był równy 10 959,62 zł. Całkowity koszt pojedynczego kursu leczenia za pomocą Privigen nie zależy od perspektywy.

Tabela 9. Koszt Privigen w scenariuszu nowym.

Wskazanie	Łączna dawka IVIG [g/pacjent/kurs]	Koszt jednostkowy [zł/g]	Koszt kursu leczenia [zł]
GBS	25,8	197,32	5 090,86
CIDP	53,5	197,32	10 556,62
GBS/CIDP	105,6	197,32	20 834,01

Tabela 10. Całkowity koszt pojedynczego kursu IVIG – scenariusz nowy.

Wskazanie	GBS	CIDP	GBS/CIDP
Koszt Privigen	5 090,86	10 556,62	20 834,01
Ryczałt diagnostyczny	39,00	39,00	39,00
Podanie leku	364,00	364,00	364,00
Całkowity koszt kursu IVIG	5 493,86	10 959,62	21 237,01

Tabela 11. Łączne koszty w porównywanych scenariuszach .

Wskazanie	Scenariusz aktualny [zł]	Scenariusz nowy [zł]
GBS	8 049,60	5 493,86
CIDP	16 692,00	10 959,62
GBS/CIDP	32 942,48	21 237,01

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku obydwu rozważanych perspektyw: płatnika publicznego oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta całkowity koszt zastosowania scenariusza nowego wynosi 21 237,01 zł, a koszt scenariusza aktualnego jest równy 32 942,48 zł. Różnica między porównywanymi interwencjami wynosi -11 705 zł.

Zgodnie z wyjaśnieniami wnioskodawcy, ponieważ koszt terapii w scenariuszu nowym wynika z ceny jednostkowej opakowania Privigen, związanej wysokością limitu refundacyjnego z cenami innych preparatów, nie jest możliwe wyznaczenie ceny progowej (koszt terapii nie wzrośnie do poziomu ze scenariusza aktualnego).

Tabela 12. Zestawienie wyników analizy minimalizacji kosztów przedstawionej przez wnioskodawcę.

Strategia leczenia	Średni koszt [zł]	Różnica kosztów [zł]	Wynik	Cena progowa [zł] – Privigen										
				5 g	10 g	20 g	2,5 g	40 g	NI*	-	NI	-	NI	-
Scenariusz nowy	21 237,01	-11 705,47	Oszczędność	5 g	10 g	20 g	2,5 g	40 g	NI*	-	NI	-	NI	-
Scenariusz aktualny	32 942,48			NI*	-	NI	-	NI	-	NI	-	NI	-	

*NI – za wnioskodawca: nie istnieje

Dla populacji pacjentów z GBS, w przypadku obydwu rozważanych perspektyw: płatnika publicznego oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta koszt zastosowania scenariusza nowego wynosi 5 493,86 zł, a koszt scenariusza aktualnego jest równy 8 049,60 zł. Różnica między porównywanymi interwencjami wynosi -2 556 zł.

Tabela 13. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – populacja GBS.

Strategia leczenia	Średni koszt [zł]	Różnica kosztów [zł]	Wynik	Cena progowa [zł] – Privigen										
				5 g	10 g	20 g	2,5 g	40 g	NI*	-	NI	-		
Scenariusz nowy	5 493,86	-2 555,74	Oszczędność	5 g	10 g	20 g	2,5 g	40 g	NI*	-	NI	-	NI	-
Scenariusz aktualny	8 049,60			NI*	-	NI	-	NI	-	NI	-	NI	-	

*NI – za wnioskodawca: nie istnieje

Dla populacji pacjentów z CIDP, w przypadku obydwu rozważanych perspektyw: płatnika publicznego oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta koszt zastosowania scenariusza nowego wynosi 10 959,62 zł, a koszt scenariusza aktualnego jest równy 16 692,00 zł. Różnica między porównywanymi interwencjami wynosi -5 732 zł.

Tabela 14. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – populacja CIDP.

Strategia leczenia	Średni koszt [zł]	Różnica kosztów [zł]	Wynik	Cena progowa [zł] – Privigen									
				5 g		10 g		20 g		2,5 g		40 g	
Scenariusz nowy	10 959,62	-5 732,38	Oszczędność	5 g		10 g		20 g		2,5 g		40 g	
Scenariusz aktualny	16 692,00			NI*	-	NI	-	NI	-	NI	-	NI	-

*NI – za wnioskodawca: nie istnieje

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy, w scenariuszu nowym koszty kursu leczenia IVIG przy takim samym dawkowaniu bez względu na wskazanie wynosi 21 237,01 zł. Dodatkowo obliczono koszt kursu leczenia IVIG wykorzystując zróżnicowane dawkowanie w zależności od wskazania. Wówczas koszt kursu leczenia IVIG w populacji chorych z GBS wyniósł 5 493,86 zł, a chorych z CIDP był równy 10 959,62 zł. Całkowity koszt pojedynczego kursu leczenia za pomocą Privigen nie zależy od perspektywy.

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

Szczegółowe wyniki analizy ekonomicznej zostały przedstawione w analizach ekonomicznych wnioskodawcy. W związku z tym, iż analizy wnioskodawcy nie obejmowały wszystkich wskazań opisanych załączonym do wniosku programem lekowym, Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyników niezależnej analizy ekonomicznej w ramach aneksu - patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych.

W związku ze zidentyfikowanymi uchybieniami analizy ekonomicznej wnioskodawcy poniższe wyniki zaczerpnięto z załączonego do analizy Aneksu.

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

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

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

5. Ocena analizy wpływu na budżet

Cel analizy według wnioskodawcy

Analizę wnioskodawcy przeprowadzono w celu oszacowania prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Privigen (ludzka dożylna immunoglobulina) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych” w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo oraz z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono także fakt, że równolegle wnioskuje również o refundację produktu Sandoglobulin P (również normalna dożylna immunoglobulina ludzka) w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią. Ze względu na to, w analizie szacowano zużycie zasobów dla wszystkich preparatów immunoglobulin w populacji docelowej chorych z GBS i CIDP oraz dodatkowo chorych z MG.

Populacja i wielkość sprzedaży

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Privigen w postaci proszku do sporządzania infuzji, po 6 g, wskazanie do stosowania ludzkiej dożylnej immunoglobuliny obejmuje:

- Przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (z ang. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)
- Zespół Guillaina-Barrégo (z ang. Guillain-Barré syndrome, GBS)

W wariantcie podstawowym w scenariuszu nowym, założono, iż udziały innych immunoglobulin stosowanych u chorych z GBS, CIDP oraz MG zostaną całkowite przejęte przez Sandoglobulin P (GBS, CIDP, MG) oraz Privigen (GBS, CIDP) proporcjonalnie do scenariusza aktualnego. Ponieważ w chwili przygotowywania analizy we wnioskowanym programie lekowym nie są refundowane inne preparaty IVIG, w obliczeniach założono, że 100% populacji docelowej (GBS, CIDP, MG) w scenariuszu nowym otrzymuje produkt Sandoglobulin P lub Privigen. Produkt leczniczy Privigen miałby zostać zastosowany w 27,5% przypadków chorych z GBS przyjmujących IVIG oraz w 27,5% chorych z CIDP poddanych terapii immunoglobulinami.

W scenariuszu nowym w wariantcie podstawowym analizy wnioskodawcy oszacowane zużycie produktu leczniczego Privigen wynosi ██████ g w populacji chorych z GBS oraz ██████ g w populacji pacjentów z CIDP.

Perspektywa

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Jednakże ze względu na specyfikę ocenianej technologii, której stosowanie ogranicza się do leczenia szpitalnego, koszty pacjentów nie występują, i dlatego wyniki analizy z obu perspektyw są takie same. Z tego względu, w dalszej części analizy, wszystkie obliczenia odnoszą się do obu wymaganych perspektyw, czyli de facto do perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Horyzont czasowy

W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Privigen w horyzoncie pierwszych trzech lat od przewidywanego uruchomienia wnioskowanego programu lekowego. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury re-fundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia programu ustalono styczeń 2015 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmuje pełne lata kalendarzowe 2015-2017.

Kluczowe założenia

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku dotychczasowego finansowania produktu leczniczego Privigen (scenariusz aktualny), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Privigen;
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku realizacji programu leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych w populacji chorych z zespołem

Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią (scenariusz nowy), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Privigen;

- oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, stanowiących różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszach przyszłym i istniejącym, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Privigen.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono oddzielnie w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym oraz maksymalnym.

Główny wynik analizy stanowi różnica wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów, związana z wprowadzeniem refundacji produktu leczniczego Privigen w ramach programu leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną oraz miastenią.

Koszty

W leczeniu obejmującym wszystkie uwzględnione w analizie wskazania można wyróżnić następujące składowe kosztów:

- koszty IVIG, obliczone m.in. na podstawie danych o zużyciu zasobów (dawka rzeczywista) z badań klinicznych;
- aktualne koszty związane ze stosowaniem IVIG w leczeniu szpitalnym;
- koszty badań diagnostycznych w programie lekowym;
- koszty podania leków w programie lekowym.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń analizy wpływu na budżet.

5.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 15. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

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

Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	
--	-----	--

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy zidentyfikowano uchybienia. Przekazana przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet nie spełnia następujących wymagań minimalnych w określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia:

- nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku, odpowiadającej populacji uzgodnionego programu lekowego.
- nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją w populacji zgodnej z załączonym programem lekowym.
- nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej ceny wnioskowanej technologii w populacji zgodnej z załączonym programem lekowym.

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

W związku z powyższym, Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyników niezależnej analizy wpływu na budżet w ramach aneksu – patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Wyniki analizy wpływu na budżet.

5.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.2.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Zgodnie z analizą wpływu na budżet przeprowadzoną przez wnioskodawcę, szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika publicznego (PPP), wydatki ponoszone na leczenie dożylnymi immunoglobulinami, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od 31,46 mln zł do 31,61 mln zł rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: 20,79-20,89 mln zł rocznie.

W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Privigen wyniosą 2,37-2,38 mln zł w scenariuszu aktualnym, lub 5,48-5,50 mln zł w scenariuszu nowym. Natomiast wydatki na produkt Sandoglobulin P wyniosą w scenariuszu aktualnym od 6,23 mln zł do 6,25 mln zł, a w scenariuszu nowym od 14,42 mln zł do 14,49 mln zł. Wydatki na pozostałe preparaty IVIG wyniosą w scenariuszu aktualnym od 22,87 mln zł do 22,98 mln zł, a w scenariuszu nowym 0 zł.

Łączne wydatki z perspektyw PPP/PPP+P w latach 2015, 2016 i 2017, zmniejszą się, odpowiednio, o 10,67 mln zł, 10,70 mln zł i 10,72 mln zł. Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt Privigen, w związku ze zmianą sposobu finansowania IVIG wyniosą w latach 2015, 2016 i 2017 kolejno +3,11 mln zł, +3,12 mln zł oraz +3,13 mln zł rocznie.

Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2015-2017, w wariantach podstawowym analizy wynosi -33,9% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji (GBS + CIDP).

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy.

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 2015				
RAZEM	20 790 500	31 462 100	-10 671 600	-33,9%
Privigen	5 479 067	2 365 645	+3 113 422	+131,6%
Sandoglobulin P	14 418 721	6 225 435	+8 193 286	+131,6%
Inne IVIG	0	22 871 062	-22 871 062	-100,0%
Pozostałe koszty	892 723	0	+892 723	-

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 2016				
RAZEM	20 839 000	31 535 700	-10 696 700	-33,9%
Privigen	5 491 874	2 371 175	+3 120 699	+131,6%
Sandoglobulin P	14 452 423	6 239 986	+8 212 437	+131,6%
Inne IVIG	0	22 924 520	-22 924 520	-100,0%
Pozostałe koszty	894 707	0	+894 707	-
Rok 2017				
RAZEM	20 887 500	31 609 200	-10 721 700	-33,9%
Privigen	5 504 681	2 376 704	+3 127 977	+131,6%
Sandoglobulin P	14 486 124	6 254 537	+8 231 587	+131,6%
Inne IVIG	0	22 977 978	-22 977 978	-100,0%
Pozostałe koszty	896 691	0	+896 691	-

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

W związku z powyższym, Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyników niezależnej analizy wpływu na budżet w ramach aneksu – patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Wyniki analizy wpływu na budżet.

5.2.2. Obliczenia własne Agencji

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

5.3. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Zgodnie z analizą wpływu na budżet przeprowadzoną przez wnioskodawcę, szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika publicznego (PPP), wydatki ponoszone na leczenie dożylnymi immunoglobulinami, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od 31,46 mln zł do 31,61 mln zł rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: 20,79-20,89 mln zł rocznie. Łączne wydatki z perspektyw PPP/PPP+P w latach 2015, 2016 i 2017, miałyby zmaleć o, odpowiednio, 10,67 mln zł, 10,70 mln zł i 10,72 mln zł.

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

W związku z powyższym, Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyników niezależnej analizy wpływu na budżet w ramach aneksu – patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Wyniki analizy wpływu na budżet.

W związku ze zidentyfikowanymi uchybieniami analizy wpływu na budżet wnioskodawcy poniższe wyniki zaczerpnięto z załączonego do analizy Aneksu.

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego terapii immunomodulującej za pomocą immunoglobulin (Ig) podawanych w formie dożylniej. Populację docelową analizy stanowią pacjenci ze wskazaniami zgodnymi z załączonym do wniosków programem lekowym (wybrane choroby neurologiczne). Wariant maksymalny i minimalny niniejszej analizy został przygotowany w oparciu o różną wielkość populacji potencjalnie leczonej immunoglobulinami. Z uwagi na charakter finansowania immunoglobulin (brak dopłaty pacjenta) perspektywa płatnika publicznego jest równa

perspektywie wspólnej płatników. Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej oszczędności płatnika publicznego wynikające ze zmiany sposobu finansowania immunoglobulin w podaniu dożylnym będą sięgały ok 19 mln zł (8–32 mln zł) rocznie.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie zaproponowano RSS.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

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

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie wytycznych klinicznych dotyczących zastosowania ludzkiej immunoglobuliny normalnej (Privigen) w leczeniu pacjentów w leczeniu zespołu Guillain-Barré i CIDP przeprowadzono wyszukiwanie (z ang. rapid review) w obrębie portali oraz stron internetowych następujących towarzystw i związków medycznych: American Academy of Neurology (AAN); European Association of Neurology (EAN); European Federation of Neurological Societies (EFNS).

Informacje dotyczące zastosowania IVIg, w wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania odnaleziono w dokumentach AAN (Hughes 2003), EFNS (EFNS 2008).

Agencja w ramach uzupełnień analizy wnioskodawcy przedstawiła własne wyniki przeszukania rekomendacji refundacyjnych (uwzględniające wyniki wnioskodawcy) dla wszystkich produktów leczniczych zawierających immunoglobulinę ludzka normalną w podaniu dożylnym w ramach załączonego Aneksu, patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Rekomendacje kliniczne.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji dotyczących produktu Privigen stosowanego w leczeniu pacjentów chorujących na zespół Guillaina-Barrégo lub CIDP wnioskodawca przeszukał dokumenty oraz portale następujących agencji oceny technologii: Scottish Medicines Consortium (SMC); All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG); National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Haute Autorité de Santé (HAS); oraz Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, wnioskodawca odnalazł jedną rekomendację HAS z 2013 r. dotyczącą refundacji IVIG w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo oraz stanowisko CADTH dotyczące stosowania IVIG w leczeniu przewlekłej zapalnej neuropatii demielinizacyjnej.

Agencja w ramach uzupełnień analizy wnioskodawcy przedstawiła własne wyniki (uwzględniające wyniki wnioskodawcy) przeszukania rekomendacji refundacyjnych dla wszystkich produktów leczniczych zawierających immunoglobulinę ludzka normalną w podaniu dożylnym w ramach załączonego Aneksu, patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Rekomendacje kliniczne.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Agencja w ramach uzupełnień analizy wnioskodawcy przedstawiła własne wyniki przeszukania rekomendacji dla wszystkich produktów leczniczych zawierających immunoglobulinę ludzka normalną w podaniu dożylnym w ramach załączonego Aneksu, patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Rekomendacje refundacyjne.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

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

11. Opinie ekspertów

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

12. Kluczowe informacje i wnioski

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 12 sierpnia 2014 r., znak: MZ-PLA-460-21356-3/DJ/14 (data wpływu do AOTM 12 sierpnia 2014 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktów leczniczych: Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 25 ml, kod EAN 5909990725823; Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 50 ml, kod EAN 5909990725786; Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 100 ml, kod EAN 5909990725793; Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 200 ml, kod EAN 5909990725809; Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. á 400 ml, kod EAN 5909991078676; w ramach programu lekowego: „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G31.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”.

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

Alternatywne technologie medyczne

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

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo

Wyniki na podstawie oceny wnioskodawcy

W analizie skuteczności wnioskodawcy przedstawiono wyniki badania PRIMA (publikacja Léger 2013).

W wielośrodkowym, otwartym badaniu PRIMA ocenie poddano wpływ produktu Privigen (immunoglobulina ludzka podawana dożylnie, IVIg) na zdolność poruszania się i niezależność pacjentów z CIDP (uprzednio leczonych lub nie leczonych IVIg). Produkt Privigen podawano w dawce początkowej 2 g/kg mc. podzielonej w ciągu 2 do 5 kolejnych dni, a następnie 6 dawkami podtrzymującymi 1 g/kg mc. podzielonymi w ciągu 1 do 2 kolejnych dni, co trzy tygodnie. U leczonych uprzednio pacjentów wstrzymano podawania IVIg do momentu potwierdzenia pogorszenia stanu przed rozpoczęciem podawania produktu Privigen.

Poprawę o co najmniej jeden punkt w skorygowanej, 10-punktowej skali INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) w ciągu 25 tygodni leczenia wobec wartości wyjściowej odnotowano u 17 z 28 pacjentów. Odsetek pacjentów z reakcją na leczenie wg skali INCAT wynosił 60,7% (95% przedział ufności [42,41; 76,4]). U 9 pacjentów reakcja na leczenie wystąpiła po otrzymaniu dawki początkowej, a u 16 pacjentów w okresie do 10 tygodnia.

U wszystkich pacjentów odnotowano poprawą o 6,9 punktu (95% CI [4,11; 9,75]) w ocenie siły mięśniowej wg skali MRC (Medical Research Council); u uprzednio leczonych pacjentów o 6,1 punktu (95% CI [2,72; 9,44]); u nieleczonych uprzednio pacjentów o 7,7 punktu (95% CI [2,89; 12,44]). Odsetek pacjentów z odpowiedzią MRC, zdefiniowaną jako wzrost o co najmniej 3 punkty, wynosił 84% i był podobny u pacjentów uprzednio leczonych (81,5% [58,95; 100,00]) i nieleczonych (86,7% [69,46; 100,00]). U pacjentów zdefiniowanych jako pacjenci bez odpowiedzi INCAT siła mięśniowa poprawiła się o 5,5 punktu (95% CI [0,6; 10,2]), natomiast u pacjentów z odpowiedzią INCAT poprawiła się o 7,4 punktu (95% CI [4,0; 11,7]).

W analizie klinicznej wnioskodawcy w ramach wyników wyszukiwania badań wtórnych opis i podsumowanie wyników 2 przeglądów systematycznych analizujących efektywność ludzkich immunoglobulin dożylnych

(IVIg): Eftimov 2013 dla populacji pacjentów z CIDP i Hughes 2012 dla populacji pacjentów z GBS. Nie przedstawiono szczegółowych wyników dla poszczególnych włączonych badań.

Zgodnie z analizą wnioskodawcy nie odnaleziono badań oceniających efektywność produktu Privigen w populacji chorych na GBS.

Przedstawione przez wnioskodawcę analizy (i tym samym kryteria włączenia/wykluczenia) odnosiły się tylko do oceny skuteczności części wskazań ujętych w uzgodnionym i zaakceptowanym programie lekowym (zespół Guillain-Barré, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna), tym samym w opinii Agencji, zastosowane kryteria są zbyt wąskie, gdyż nie obejmują pozostałych, objętych programem lekowym wskazań.

Dodatkowo, wprowadzenie ograniczenia dla interwencji, obejmującego włączenie tylko badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Privigen, w kontekście treści uzgodnionego i zaakceptowanego przez wnioskodawcę programu lekowego („Leczenie przetoczeniami immunoglobulin...”) jest niepoprawne. Kryteria włączenia nie powinny być zawężane tylko do danego produktu leczniczego, a strategia wyszukiwania powinna zostać przeprowadzona zgodnie z zapisami programu lekowego, tj. dla wszystkich immunoglobulin. Powyższa uwaga jest istotna w kontekście przyjętego w analizach wnioskodawcy (ekonomicznej i wpływu na budżet) założenia o braku różnic w efektywności klinicznej pomiędzy różnymi produktami leczniczymi zawierającymi immunoglobulinę ludzką, gdyż tak przyjęte kryteria włączenia i wyłączenia nie pozwalają na wnioskowanie odnośnie braku różnic pomiędzy immunoglobulinami różnych producentów.

Zgodnie z powyższym Agencja zdecydowała o przedstawieniu własnych wyników analiz klinicznej w ramach Aneksu do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych nr AOTM-RK-4351-4(22) – niniejsza analiza weryfikacyjna powinna być czytana łącznie z tym Aneksem.

Wyniki z aneksu

Przewlekła polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)

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

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

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

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

Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)

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

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

Miastenia

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

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

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

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

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

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

Zespoły paranowotworowe

Zespół Eatona-Lamberta

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

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

Miopatie zapalne

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

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

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

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

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

Zespół Guillain-Barré

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

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

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

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

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

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

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

W badaniu van der Marche 1992 wskazano na zmienną różnicę w częstości występowania działań niepożądanych między ocenianymi grupami, aczkolwiek nie oszacowano wartości ryzyka względnego. W

badaniu tym dodatkowo wykazano w grupie IVIg istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentów doświadczających licznych działań niepożądanych (multiple adverse events) u poszczególnych pacjentów w porównaniu z grupą PE (7% vs 22%, $p < 0,01$).

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

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

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

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

Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy, w scenariuszu nowym koszty kursu leczenia IVIG przy takim samym dawkowaniu bez względu na wskazanie wynosi 21 237,01 zł. Dodatkowo obliczono koszt kursu leczenia IVIG wykorzystując zróżnicowane dawkowanie w zależności od wskazania. Wówczas koszt kursu leczenia IVIG w populacji chorych z GBS wyniósł 5 493,86 zł, a chorych z CIDP był równy 10 959,62 zł. Całkowity koszt pojedynczego kursu leczenia za pomocą Privigen nie zależy od perspektywy.

Szczegółowe wyniki analizy ekonomicznej zostały przedstawione w analizach ekonomicznych wnioskodawcy.

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

W związku z powyższym, Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyników niezależnej analizy ekonomicznej w ramach aneksu - patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych.

Wyniki z aneksu

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

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

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

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

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

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z analizą wpływu na budżet przeprowadzoną przez wnioskodawcę, szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika publicznego (PPP), wydatki ponoszone na leczenie dożylnymi immunoglobulinami, w latach 2015-2017, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od 31,46 mln zł do 31,61 mln zł rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: 20,79-20,89 mln zł rocznie.

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

W związku z powyższym, Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyników niezależnej analizy wpływu na budżet w ramach aneksu – patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Wyniki analizy wpływu na budżet.

W związku ze zidentyfikowanymi uchybieniami analizy wpływu na budżet wnioskodawcy poniższe wyniki zaczerpnięto z załączonego do analizy Aneksu.

Wyniki z aneksu

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

Uwagi do zapisów programu lekowego

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

Odnalezienie w ramach przeglądu systematycznego opracowania wtórne oceniające skuteczność immunoglobulin w terapii chorób neurologicznych, poza wskazaniami uwzględnionymi w analizowanym programie lekowym, oceniały również: zespół sztywności uogólnionej (ang. Stiff-Person Syndrome),

wtrętowe zapalenie mięśni (ang. inclusion body myositis) oraz neuropatię demielinizacyjną związaną z paraproteinemią IgM (IgM Paraproteinemic Demyelinating Neuropathy).

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, wnioskodawca odnalazł jedną rekomendację HAS z 2013 r. dotyczącą refundacji IVIG w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo oraz stanowisko CADTH dotyczące stosowania IVIG w leczeniu przewlekłej zapalnej neuropatii demielinizacyjnej.

Ponadto, odnaleziono wytyczne kliniczne dotyczące zastosowania IVIg we wnioskowanych wskazaniach w dokumentach AAN (Hughes 2003), EFNS (EFNS 2008).

Agencja w ramach uzupełnień analizy wnioskodawcy przedstawiła własne wyniki (uwzględniające wyniki wnioskodawcy) przeszukania rekomendacji refundacyjnych oraz klinicznych dla wszystkich produktów leczniczych zawierających immunoglobulinę ludzką normalną w podaniu dożylnym w ramach załączonego Aneksu.

Wyniki z aneksu

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

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

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

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

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

13. Źródła

Piśmiennictwo

- Eftimov 2013** Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immu-noglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 12. Art. No.: CD001797. DOI: 10.1002/14651858.CD001797.pub3.
- Hughes 2012** Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 7. Art. No.: CD002063. DOI: 10.1002/14651858.CD002063.pub5.
- Leger 2013** Léger J-M, De Bleecker JL, Sommer C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J, Stelmasiak Z, Mie ke O, Tackenberg B, Shebl A, Bauhofer A, Zenker O, Merkies ISJ, PRIMA study investigators. Efficacy and safety of Privigen in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: results of a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). J Peripher Nerv Syst. 2013;18(2):130-140.

14. Załączniki

- Zal. 1. Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych. AOTM-RK-4351-4(22)/KG/2014, wrzesień 2014.
- Zal. 2. Analiza problemu decyzyjnego: Privigen (immunoglobulina ludzka normalna) w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo oraz przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej, Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.02, Kraków 2014
- Zal. 3. Analiza kliniczna: Privigen (immunoglobulina ludzka normalna) w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo oraz przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej, Analiza kliniczna, Wersja 1.0, Kraków 2014
- Zal. 4. Analiza ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia: Sandoglobulin P (immunoglobulina ludzka normalna) w leczeniu Guillaina-Barrégo oraz przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej, Analiza ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.0, Kraków 2014
- Zal. 5. Program lekowy