



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Wydział Obsługi Rady Przejrzystości

Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych

Aneks do analiz weryfikacyjnych

Nr: AOTM-RK-4351-7-11/2014

Data ukończenia: listopad 2014

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

AchR - receptor acetylocholinyl
AE – (ang. <i>Adverse Events</i>) działania niepożądane
Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności
CIDP – (ang. <i>Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy</i>) przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna
DM – zapalenie skórno-mięśniowe
EMG – elektromiografia
GBS – (ang. Guillain-Barré Syndrome) Zespół Guillain-Barré
GKS - glikokortykosteroidy
IVIg – immunoglobulina ludzka normalna w podaniu dożylnym
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LEMS - zespół miasteniczny Lamberta-Eatona
MD – (ang. <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
MMN – (ang. multifocal motor neuropathy), wielogniskowa neuropatia ruchowa
MPRED – metyloprednizolon
MRC - (ang. Medical Research Council) Skala niesprawności Rady Badań Medycznych
NDS - (ang. Neurologic Disability Score) Skala niesprawności neurologicznej
NMDAR – zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym
NMO - (łac. Morbus Devic, ang. Devic syndrome, Devic's disease, Neuromyelitis Optica) choroba Devica
PE – plazmafereza (wymiana osocza)
PM – zapalenie wielomięśniowe
PLC – placebo
PNO – pierwotne niedobory odporności
PRED - prednizolon
PRMS –postać rzutowo-remitująca stwardnienia rozlanego
SM – stwardnienie rozlane

Spis treści

1	Problem decyzyjny	6
1.1	Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	6
1.2	Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	8
1.3	Problem zdrowotny.....	9
1.3.1	Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)	9
1.3.2	Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN).....	10
1.3.3	Miastenia	11
1.3.4	Zespoły paranowotworowe.....	14
1.3.5	Miopatie zapalne	16
1.3.6	Choroba Devica.....	18
1.3.7	Zespół Guillain-Barré.....	20
1.3.8	Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym	22
1.3.9	Opis proponowanego programu lekowego	23
2	Ocena analizy klinicznej	24
2.1	Alternatywne technologie medyczne.....	24
2.1.1	Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	24
2.1.2	Wybór komparatorów w analizie klinicznej.....	30
2.2	Opublikowane przeglądy systematyczne	31
2.3	Efektywność kliniczna i praktyczna – przegląd systematyczny	34
2.3.1	Strategia wyszukiwania	34
2.3.2	Kryteria włączenia/wykluczenia.....	35
2.3.3	Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej.....	35
2.3.4	Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej.....	46
2.4	Wyniki analizy skuteczności (efektywności klinicznej)	48
2.4.1	Przewlekła polineuropatia demielinizacyjna (CIDP).....	48
2.4.2	Wielogniskowa neuropatia ruchowa.....	51
2.4.3	Miastenia	54
2.4.4	Zespoły paranowotworowe.....	57
2.4.5	Miopatie zapalne	57
2.4.6	Choroba Devica.....	58
2.4.7	Zespół Guillain-Barré.....	58
2.4.8	Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym	61
2.5	Wyniki analizy bezpieczeństwa.....	62
2.5.1	Przewlekła polineuropatia demielinizacyjna (CIDP).....	62
2.5.2	Wielogniskowa neuropatia ruchowa.....	63
2.5.3	Miastenia	65
2.5.4	Zespoły paranowotworowe.....	66
2.5.5	Miopatie zapalne	66
2.5.6	Zespół Guillain-Barré.....	66
2.5.7	Choroba Devica.....	68

2.5.8 Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym	68
2.6 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	68
2.7 Podsumowanie analizy klinicznej.....	69
3 Analiza ekonomiczna	72
3.1 Opublikowane analizy ekonomiczne	72
3.2 Przedstawienie metodyki i modelu analizy	73
3.3 Wyniki analizy ekonomicznej	77
3.3.1 Wyniki analizy podstawowej – GBS, CIDP, MG.....	77
3.3.2 Wyniki analizy podstawowej i analizy progowej – LEMS, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, choroba Devica, zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym	79
3.3.3 Wyniki analizy podstawowej – MMN	81
3.3.4 Wyniki analizy progowej	84
3.3.5 Wyniki analizy wrażliwości	84
3.4 Podsumowanie analizy ekonomicznej	85
4 Analiza wpływu na budżet	85
4.1 Metodyka analizy wpływu na budżet.....	85
4.2 Wyniki analizy wpływu na budżet.....	87
4.3 Podsumowanie analizy wpływu na budżet.....	89
5 Uwagi do zapisów programu lekowego	90
6 Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	90
6.1 Rekomendacje kliniczne	90
6.2 Rekomendacje refundacyjne.....	94
6.3 Podsumowanie przeglądu rekomendacji	94
7 Warunki objęcia refundacją w innych krajach	95
8 Opinie ekspertów.....	97
9 Kluczowe informacje i wnioski	99
10 Źródła.....	104
11 Załączniki	108

1 Problem decyzyjny

Celem niniejszego aneksu jest przedstawienie skuteczności, bezpieczeństwa oraz efektywności kosztowej immunoglobulin w chorobach neurologicznych (wskazania opisane programem lekowym: „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)”).

Do Agencji pismami znak: MZ-PLA-4610-24(2)/DJ/14 (Octagam, Octagam 10%), MZ-PLA-4610-102(1)/DJ/14 (IgVena), AOTM-RK-4351-7(1)/MAW/2014 i AOTM-RK-4351-8(1)/MAW/ wpłynęły kolejne, dwa zlecenia Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania Analizy Weryfikacyjnej Agencji dla wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków we wskazaniach opisanych wspólnym programem lekowym: „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)”. Substancję czynną wnioskowanych technologii lekowych stanowi immunoglobulina ludzka normalna do podania dożylnego.

Rekomendacje kliniczne w ocenianych wskazaniach odnoszą się łącznie do immunoglobulin bez wskazywania produktów poszczególnych producentów, dodatkowo w raporcie EMA dotyczącym leku Kiovig, wskazano, iż pomimo różnic we właściwościach osmotycznych, stężeniu produktu oraz różnic w zakresie składu procentowego poszczególnych immunoglobulin, produkty immunoglobuliny ludzkiej do podania dożylnego produkowane przez różnych producentów uważane są za swoje odpowiedniki. Należy mieć jednak na uwadze, iż produkty te mogą wykazywać różnice w profilu bezpieczeństwa (EMA 2011).

Sytuacja ta wynika z procesu przygotowywania produktów zawierających immunoglobulinę ludzką normalną. Przygotowuje się ją zwykle z puli osocza, w której skład wchodzi nie mniej niż 1000 donacji. Produkt końcowy ma rozkład podklas immunoglobulin G ściśle proporcjonalny do występującego w naturalnym osoczu ludzkim. W związku z tym, zależnie od składu osocza pacjentów, skład produktu końcowego różni się nieznacznie nie tylko pomiędzy poszczególnymi produktami, ale może się różnić również w obrębie osobnych partii produktu jednego producenta.

W związku z powyższym Agencja zdecydowała o przygotowaniu wspólnej niezależnej oceny efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz efektywności ekonomicznej immunoglobulin ludzkich normalnych (które to oceny należy rozumieć jako odnoszące się do wszystkich produktów immunoglobulin ludzkich normalnych) w przedmiotowych wskazaniach, stanowiących zarówno wskazania zarejestrowane dla poszczególnych produktów, jak i wskazania pozarejestrowane. Poniższe analizy zostały następnie wykorzystane do oceny analiz poszczególnych wnioskodawców.

1.1 Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty, Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP/Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Opinia Rady Przejrzystości nr 98/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r. o utworzeniu odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną: immunoglobulinum ze względu na drogę podania	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne utworzenie odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną: immunoglobulinum ze względu na drogę podania. Uzasadnienie: Obecny standardem leczenia substytucyjnego pierwotnych niedoborów odporności u dzieci są preparaty immunoglobulin podawane dożylnie, jak i podskórnie. Skutkuje to koniecznością utworzenia odrębnych grup limitowych immunoglobulin ze względu na drogę podania, w tym w szczególności, podawanych podskórnie, co jest zgodne z zapisami ustawy refundacyjnej. Stosowanie terapii podskórnymi preparatami immunoglobulin otworzyło nowe możliwości terapeutyczne, u niektórych pacjentów stanowi jedyną możliwą drogę podania tego preparatu, wpłynęło na poprawę jakości ich życia. Skuteczność przy podawaniu preparatów immunoglobulin drogą dożylną i podskórną jest porównywalna, podawana jest taka sama dawka miesięczna. Niektóre dane podają, iż to przy drodze podawania podskórnej obserwowano mniejszą liczbę zakażeń i mniejsze zużycie antybiotyków. Ponieważ przy podawaniu podskórnym vs droga dożylna immunoglobulin obserwowano mniejszą liczbę powikłań i większe bezpieczeństwo dla pacjentów, lekarze prowadzący leczenie w ramach programów lekowych powinni mieć możliwość indywidualnego doboru leczenia, w tym drogi podania leku, z możliwością jego refundacji.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 208-215/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Kiovig/ Gaammagard S/D/ Subcuvia we wskazaniu: leczenie pierwotnych niedoborów	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego [nazwa produktu], we wskazaniu: leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych, [tekst utajniony] i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, w ramach proponowanego programu lekowego, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny leku. Rada uważa za zasadne udostępnienie w ramach programu lekowego, obejmującego osoby dorosłe, wszystkich immunoglobulin refundowanych w ramach programu lekowego dla dzieci. Uzasadnienie: Umiarkowanej jakości dowody naukowe potwierdzają skuteczność immunoglobulin podawanych dożylnie i podskórnie w leczeniu PNO u pacjentów dorosłych. Zarówno dożylnie, jak i podskórnie podanie immunoglobulin zapewnia ochronę przed ciężkimi infekcjami bakteryjnymi u pacjentów z PNO. Obie drogi podania charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Dostępne dowody naukowe nie pozwalają

Dokumenty, Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP/Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
odporności (PNO) u pacjentów dorosłych	<p>na wskazanie jednoznacznej przewagi jednej formy podania leku nad drugą, poza opisywaną poprawą komfortu życia, związaną z możliwością podjęcia przez chorych terapii w warunkach domowych w przypadku podskórnego podawania leku. Narodowe i międzynarodowe towarzystwa naukowe rekomendują stosowanie immunoglobulin u chorych z PNO, uznając jednocześnie aktualnie dostępne preparaty immunoglobulin za równoważne. Lek jest refundowany w części krajów europejskich, jednak w tylko jednym o podobnym do Polski poziomie PKB per capita.</p> <p>Refundacja leku w Polsce wiąże się z dużymi wydatkami płatnika publicznego. Analizy farmakoekonomiczne wskazują na to, że refundacja leku w ramach programu lekowego będzie, w większości przyjętych scenariuszy, związana z istotnym zmniejszeniem wydatków ponoszonych przez płatnika. Należy jednak mieć na uwadze, że stanowiący punkt odniesienia koszt terapii zależał od stałej wyceny punktowej procedury (takiej samej dla wszystkich immunoglobulin). Tymczasem dostępne są immunoglobuliny ludzkie innych producentów, których cena za gram substancji jest niższa od proponowanej w ramach niniejszego programu. Tym samym, przy przyjęciu założenia, że koszty rozliczane są na podstawie rzeczywistych cen dostępnych leków, a nie, jak dotychczas, stałej wyceny punktowej, cena progowa będzie niższa od proponowanej przez wnioskodawcę. Dodatkowo wyniki opublikowanych zagranicznych analiz farmakoekonomicznych wskazują na znacząco niższą od preliminowanej cenę preparatu (roczne wydatki na lek) stosowanego u osób dorosłych - zarówno w przypadku immunoglobulin stosowanych dożylnie jak i podskórnie.</p>
<p>Rekomendacja nr 169/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa 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)”</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g, 1 fiol., a 10 ml, kod EAN: 5909990425143 – Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol., a 25 ml, kod EAN: 5909990425150 – Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g, 1 fiol., a 50 ml, kod EAN: 5909990425167 – Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol., a 100 ml, kod EAN: 5909990425174 – Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g, 1 fiol., a 200 ml, kod EAN: 5909990425181 – Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g, 1 fiol., a 300 ml, kod EAN: 5909990782208 – Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik, kod EAN: 5909990756216 – Subcuvia, roztwór do wstrzykiwań, 0,16 g/ml, 10 ml, kod EAN: 5909990420490 <p>w ramach grup limitowych: 1066.0, Immunoglobulinum humanum (dla postaci podawanych dożylnie) i 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum (dla postaci podawanej podskórnie), w programie lekowym „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D80 w tym D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9, D81.9; D82 w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.9; D83 w tym: D83.0, D83.1, D83.8, D83.9; D89.9)”.</p> <p>W ocenie Prezesa zasadnym jest obniżenie ceny wnioskowanych leków do ceny najtańszych immunoglobulin znajdujących się na wykazie leków refundowanych.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody naukowe umiarkowanej jakości potwierdzają skuteczność immunoglobulin podawanych dożylnie i podskórnie w leczeniu PNO, u pacjentów dorosłych, ale nie wykazują jednoznacznej przewagi jednej formy podania leku nad drugą; poza opisywaną poprawą komfortu życia, związaną z możliwością podjęcia przez chorych terapii w warunkach domowych w przypadku podskórnego podawania leku. Zarówno dożylnie, jak i podskórnie podanie immunoglobulin zapewnia ochronę przed ciężkimi infekcjami bakteryjnymi u pacjentów z PNO. Obie drogi podania charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.</p> <p>Za refundowaniem wnioskowanej technologii przemawiają również odnalezione rekomendacje, które zalecają finansowanie i stosowanie immunoglobulin u chorych z PNO, uznając jednocześnie aktualnie dostępne preparaty immunoglobulin za równoważne. [tekst utajniony]. Prezes przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości dotyczącej udostępnienia w ramach programu lekowego obejmującego osoby dorosłe, wszystkich immunoglobulin refundowanych w ramach programu lekowego dla dzieci.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 243/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIg), jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIg)”, jako świadczenia gwarantowanego, przy czym w przypadku stwierdzenia rozsianego powinna to być jedynie postać rzutowo-remisyjną.</p> <p>Uzasadnienie: Zakwalifikowanie leczenia przetoczeniami immunoglobulin (IVIg) w chorobach neurologicznych, jako świadczenia gwarantowanego może być traktowane, jako usankcjonowanie stanu faktycznego, gdyż technologia ta już obecnie jest finansowana przez płatnika publicznego w ramach świadczenia 5.53.01.0001401 z „Katalogu świadczeń do sumowania” (świadczenie 5.52.01.00011464 – hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych, w tym immunoglobulin, nie jest wymienione przez płatnika w sprawozdaniu za lata 2008–2013 w kontekście leczenia chorób neurologicznych we wskazaniach będących przedmiotem zlecenia).</p> <p>IVIg traktowane jest zależnie od wskazań, jako postępowanie I, II lub III rzutu. Dwóch ekspertów uważa, że IVIg nie powinno być świadczeniem gwarantowanym jedynie w przypadkach stwierdzenia rozsianego. W pozostałych wskazaniach objętych zleceniem eksperci przewidują stosowanie IVIg w mniejszych lub mniejszych, ale znaczących procentowo grupach chorych, zależnie od ich sytuacji klinicznej, zgodnie z podobnymi wytycznymi i rekomendacjami EFNS oraz AANEM. Podobnie jak w innych wskazaniach, w których rozpatrywane świadczenie dotychczas nie było objęte finansowaniem, stosowanie IVIg w stwierdzeniu rozsianym wymaga jeszcze wypowiedzenia się od strony merytorycznej środowiska neurologów, gdyż jak wynika ze sprawozdania płatnika świadczenie to było zlecane w poszczególnych latach od roku 2010 porównywalnie często jak plazmafereza lecznicza w wyselekcjonowanych grupach chorych z MS. Jednocześnie w rekomendacjach EFNS wymienione są odpowiednie zalecenia dotyczące stosowania IVIg w wybranych przypadkach postaci rzutowo-remitującej stwierdzenia rozsianego (RRMS).</p> <p>Dane epidemiologiczne, koszty leczenia w wymienionych wskazaniach, dawkowanie, a także krotność rozliczonych produktów oraz różnice w tym zakresie między danymi zawartymi w zleceniu, a danymi sprawozdawczymi ze strony płatnika wymagają uzgodnienia między zainteresowanymi stronami. Na podstawie sprawozdania płatnika za lata 2008–2012 (pominięto rok, 2013 jako niepełny okres sprawozdawczy) można</p>

Dokumenty, Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP/Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	<p>stwierdzić zbliżone z roku na rok proporcje zleceń IVIg między poszczególnymi wskazaniami oraz w obrębie tych samych wskazań zachowane proporcje między IVIg, a plazmaferezą leczniczą (kod świadczenia 5.53.01.0000938). Może to wskazywać na stosowanie stałych kryteriów kwalifikacji pacjentów do omawianych świadczeń przez świadczeniodawców.</p> <p>W latach 2010–2012 wzrosła liczba chorych, u których zlecano IVIg w porównaniu z latami 2008–2009, ale w okresie 2010–2012 utrzymuje się na względnie stałym poziomie. Może to z jednej strony przemawiać za przeszacowaniem wskaźników epidemiologicznych ze strony podmiotu wnioskującego, ale z drugiej strony wymagałoby także oceny dostępności świadczenia z punktu widzenia ustalonych limitów i zasad kontraktowania świadczenia ze strony płatnika publicznego. W niczym jednak nie osłabia to opinii o zasadności włączenia IVIg w chorobach neurologicznych do grupy świadczeń gwarantowanych, co jest istotą zlecenia.</p>
<p>Rekomendacja nr 164/2013z 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</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIg), jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Zakwalifikowanie leczenia przetoczeniami immunoglobulin (IVIg) we wnioskowanych wskazaniach pozwoli na poszerzenie opcji terapeutycznych dla pacjentów w pogarszającym się stanie zdrowia z nasilonymi objawami choroby, w tym niesprawnością ruchową czy zaburzeniami oddychania.</p> <p>Zasadność stosowania IVIg sankcjonują pozytywne rekomendacje kliniczne European Federation of Neurological Societies (EFNS 2008), American Academy of Neurology (AAN 2012) oraz American Association of Neuromuscular and Electrodagnostic Medicine (AANEM 2009), które na podstawie dostępnych dowodów naukowych umiejscawiają IVIg w schemacie postępowania terapeutycznego w przypadku przewlekłej polineuropatii demielinizacyjnej, zapaleń wielomięśniowych i skórno-mięśniowych, wieloogniskowej neuropatii ruchowej, miastonii oraz zespołów miastenicznych, w stwardnieniu rozsianym – postać rzutowo-remitująca.</p> <p>Pozytywne opinie ekspertów klinicznych odnośnie finansowania ocenianej technologii wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii oraz zwracają uwagę na potrzebę kliniczną przetaczania immunoglobulin w populacji polskich pacjentów chorobami neurologicznymi u podłożu autoimmunologicznym.</p>

1.2 Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty, Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP/Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>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</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń oraz stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku – u dzieci do 18 roku życia; steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, nefropatia IgA, zapalenie naczyń – u dorosłych; leczenie tocznia rumieniowatego układu oraz twardziny układu; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatie zapalne, miopatie zapalne; choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS).</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil w zakresie wskazań miastenia i zespoły miasteniczne.</p> <p>Uzasadnienie: W większości wnioskowanych wskazań dowody naukowe (o różnicowanej sile), opinie ekspertów klinicznych oraz rekomendacje międzynarodowe, wskazują na korzyści ze stosowania mykofenolanu mofetilu w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do innych leków immunosupresyjnych. Profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny, natomiast uwzględniając fakt, że działania niepożądane w trakcie jego stosowania mogą występować częściej u dzieci niż u dorosłych, należy zachować szczególną ostrożność w stosowaniu leku w grupie pacjentów pediatrycznych. Dostępne dowody naukowe wskazują natomiast na słabe korzyści ze stosowania leku w miastenii i zespołach miastenicznych.</p>
<p>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</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających prednizon w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w wskazaniach miastenia i zespoły miasteniczne, neuropatie zapalne z wyjątkiem Zespołu Guillain-Barré, miopatie zapalne.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, we wskazaniu miastenia. Stosowanie takrolimusu powinno być ograniczone jedynie do przypadków o ciężkim przebiegu z udokumentowanym brakiem reakcji na leczenie pierwszego rzutu.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających takrolimus w leczeniu zespołów miastenicznych, neuropatii zapalnych i miopatii zapalnych.</p> <p>Uzasadnienie: Prednizon należy do grupy leków pierwszego rzutu stosowanych w leczeniu miastenii, zespołów miastenicznych, neuropatii zapalnych oraz miopatii zapalnych. Chociaż nie są dostępne badania najwyższej jakości potwierdzające jego skuteczność w wymienionych wskazaniach, to jednak doniesienia kliniczne słabszej jakości, standardy postępowania klinicznego a także opinie ekspertów klinicznych jednoznacznie wskazują na jego użyteczność w wymienionych schorzeniach.</p> <p>Takrolimus jest lekiem pierwotnie używanym w zapobieganiu odrzucania przeszczepionych narządów.</p>

Dokumenty, Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP/Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
określone w ChPL	Podejmuje się także próby wykorzystywanie jego immunosupresyjnych własności w leczeniu ciężko przebiegającej miastonii. Niewielka liczba danych umiarkowanej i słabej jakości oraz rekomendacje kliniczne wskazuje na jego użyteczność w tym wskazaniu. Równocześnie nie ma danych dokumentujących skuteczność takrolimusu w leczeniu zespołów miastenicznych, neuropatii zapalnych i miopatii zapalnych. Także rekomendacje kliniczne nie wskazują na takrolimus, jako opcję terapeutyczną w tych wskazaniach.

1.3 Problem zdrowotny

1.3.1 Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)

Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (ang. chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP) to przewlekły lub nawrotowy proces autoimmunologiczny powodujący demielinizację pni nerwów, korzeni i splotów nerwowych.

Według proponowanego we wniosku programu lekowego w ramach leczenia przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP) do programu kwalifikowani są pacjenci, u których przeprowadzono diagnostykę w oparciu o ocenę stanu neurologicznego wg. ustalonych zasad oraz wykluczono inne przyczyny obserwowanych zaburzeń, spełniający następujące kryteria:

1. Potwierdzona:
 - Badaniem EMG (wymóg neurografii), co najmniej 4 nerwów,
 - Badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego
2. Przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania .

Epidemiologia

Częstość CIDP szacuje się na 1 na 100 000 mieszkańców u osób w różnym wieku; 10% chorych stanowią dzieci. Choroba może być poprzedzona infekcją lub szczepieniem.

Choroba może wystąpić u kobiet w ciąży z nasileniem objawów w trzecim trymestrze i tuż po porodzie. Częstość CIDP u dzieci ocenia się na 1 na 300 000 (bardzo rzadko u niemowląt). Zarówno objawy, jak i przebieg są podobne do występujących u dorosłych (Drac 2009).

Etiologia i patogeneza

Etiologia CIDP nie została do końca wyjaśniona. Przedstawiane w piśmiennictwie hipotezy mówią o stopniowym, postępującym z wiekiem zanikiem tolerancji immunologicznej na białka mieliny. Sugeruje się również związek pomiędzy rozwojem CIDP a występowaniem infekcji stymulującej odpowiedź układu immunologicznego, analogicznie jak w zespole Guillain-Barré, która poprzez aktywację limfocytów T, makrofagów oraz produkcję autoprzeciwciał doprowadza do ogniskowej destrukcji osłonki mieliny (Bright 2014).

Wystąpienie objawów może być poprzedzone zakażeniem lub szczepieniem. Bywa pierwszym objawem zakażenia HIV (u chorych z grupy dużego ryzyka należy wykonać odpowiednie testy serologiczne). U ok. 10% chorych występują choroby układowe, najczęściej nowotwory złośliwe, choroby tkanki łącznej, zapalenie wątroby, nadczynność tarczycy, cukrzyca (Szczeklik 2014).

Obraz kliniczny

Objawy rozwijają się w dłuższym okresie – od kilku (>8) tygodni do wielu miesięcy. Występują niedowłady kończyn, parestezje, odruchy głębokie są zniesione, rzadko pojawiają się objawy ze strony nerwów czaszkowych, wegetatywne i (wyjątkowo) zaburzenia oddechow. W EMG stwierdza się zwolnienie szybkości przewodzenia, wydłużenie latencji, brak fali F. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego u 95% chorych zwiększone jest stężenie białka.

Choroba może mieć przebieg z postępujący, zwalniający zaostrzeniami lub nawrotowy (Szczeklik 2014).

Diagnostyka

Rozpoznanie CIDP stawiane jest na podstawie obrazu powolnego narastania niedowładu wiotkiego z postępującym zniesieniem odruchów, podwyższonym stężeniem białka w płynie mózgowo-rdzeniowym, oraz stwierdzanych w badaniach neurofizjologicznych: bloku przewodzenia, zwolnieniu prędkości przewodzenia impulsów i wydłużeniu fali latencji F (Ryniewicz 2009).

Leczenie

Leczenie w CIDP ma na celu zmniejszenie objawów neurologicznych, a co za tym idzie – poprawę sprawności chorego, utrzymanie długotrwałej remisji i zapobieganie nawrotowi choroby. Podjęcie leczenia wymaga przeciwstawienia płynących z niego korzyści ewentualnym objawom niepożądanym, a także, niestety, rozważenia kosztów planowanego leczenia. Stosuje się steroidy, immunoglobuliny, plazmaferezy. W przypadku podawania steroidów leczenie zaczyna się od dawki 1 mg/kg mc./dobę stosowanej przez wiele tygodni, a następnie – po uzyskaniu poprawy – dawkę zmniejsza się na przykład o 5 mg, co tydzień. Leczenie może spowodować objawy niepożądane, zwłaszcza przy jego długim czasie trwania. Ostatnio podjęto próbę długotrwałego leczenia CIDP doustnymi pulsami metyloprednizolonu.

Inne leki stosowane w leczeniu CIDP to cyklofosfamid, cyklosporyna, interferon alfa 2a, przeszczepy komórek macierzystych. Plazmaferezy stosuje się u chorych zagrożonych unieruchomieniem lub niewydolnością oddechową (występuje w CIDP rzadko). Jak się obecnie uważa, podawanie immunoglobulin, stanowi najkorzystniejszy sposób leczenia, ale – z uwagi na konieczność powtarzania wlewów – ograniczony wysokimi kosztami i praktycznie zarezerwowany dla przypadków opornych na inne leki. Niezależnie od stosowania leków wpływających na przyczyny choroby często konieczne jest leczenie towarzyszącego bólu i prowadzenie rehabilitacji chorych (Drac 2009).

Rokowanie

Rokowanie jest dobre, u 40% chorych objawy całkowicie ustępują, u 50% pozostają niewielkie ubytki (Szczeklik 2014).

1.3.2 Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)

Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (multifocal motor neuropathy, MMN) jest to czysto ruchowa neuropatia, najprawdopodobniej o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzująca się powoli postępującym, asymetrycznym niedowładem kończyn. Kluczowe dla rozpoznania jest stwierdzenie w badaniach elektrofizjologicznych bloku przewodzenia we włóknach ruchowych. MMN została po raz pierwszy opisana w 1985 roku (Drac 2009b).

Według proponowanego we wniosku programu lekowego, w ramach leczenia wieloogniskowej neuropatii ruchowej do programu kwalifikowani są pacjenci, u których przeprowadzono diagnostykę w oparciu o ocenę stanu neurologicznego wg ustalonych zasad oraz wykluczono inne przyczyny obserwowanych zaburzeń, spełniający następujące kryteria:

1. Potwierdzone badaniem EMG (wymóg neurografii), co najmniej 6 nerwów,
2. W przypadku postępującej niesprawności ruchowej.

Epidemiologia

Częstość występowania MMN jest stosunkowo niewielka, wynosi nie więcej niż jeden, dwa przypadki na 100 000 osób. Średni wiek zachorowania przypada na czwartą dekadę życia, przy czym u prawie 80% chorych pierwsze objawy występują między drugą a piątą dekadą życia. Choroba częściej pojawia się u mężczyzn niż u kobiet (Banach 2007).

Etiologia

Etiologia MMN nie jest do końca znana, ale najprawdopodobniej ma podłoże autoimmunologiczne, gdyż u pacjentów leczonych IgG uzyskuje się dobrą odpowiedź, a ponadto u części chorych (20–85%) stwierdza się obecność przeciwciał IgM przeciwko gangliozydowi GM1, aczkolwiek ich rola pozostaje niejasna. Gangliozydy GM1 są usytuowane głównie w okolicy przewężeń Ranviera i odpowiadają za grupowanie kanałów jonowych. Przeciwciała anty-GM1 zaburzają funkcjonowanie nerwów ruchowych, prowadząc do bloku przewodzenia (Lipowska 2013).

Diagnostyka

Zwykle upływa długi czas od momentu wystąpienia objawów do rozpoznania choroby, średnio około 4 lata. Tak długi czas wynika z powolnych, początkowo ogniskowych objawów interpretowanych, jako neuropatia uciskowa.

Rozpoznanie MMN głównie opiera się o wyniki badania elektrofizjologicznego, pozwalającego stwierdzić wieloogniskowy częściowy blok przewodzenia we włóknach ruchowych nerwu, w jego odcinkach nienarażonych na ucisk (Lipowska 2013).

Wyniki badania płynu mózgowo-rdzeniowego zazwyczaj są prawidłowe, czasem wartość stężenia białka może być podwyższona.

Jeżeli obraz kliniczny i badanie elektrofizjologiczne nie rozstrzyga o rozpoznaniu to należy u wybranych chorych rozważyć wykonanie badań dodatkowych tj.:

- badanie przeciwciał IgM anty-GM1 w surowicy krwi (obecne u 20–85% chorych z MMN, istotne wysokie miana)
- MR splotu barkowego (asymetryczny wzrost sygnału w T2, obrzęk nerwów u 40–50% chorych z MMN)
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (stężenie białka w normie u 2/3 chorych, u 1/3 nieco zwiększone, ale nie przekracza 1g/l)
- badania w kierunku innych chorób lub wykluczające inne niż MMN przyczyny – indywidualnie (Lipowska 2013).

Leczenie

Możliwości leczenia MMN są ograniczone. W przeciwieństwie do przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej kortykosteroidy i plazmafereza nie tylko nie poprawiają, ale mogą nawet pogorszyć stan chorego. Lekiem z wyboru okazały się immunoglobuliny podawane dożylnie (intravenous immunoglobulins, IVIg). Skuteczność IVIg została potwierdzona w kilku randomizowanych i otwartych badaniach klinicznych. Leczenie IVIg łagodzi objawy i spowalnia postęp choroby, ale nie prowadzi do wyleczenia MMN. Leczenie to jest rekomendowane przez federację europejskich towarzystw neurologicznych (EFNS). Podawanie IVIg zaleca się u wszystkich chorych z MMN z istotną niesprawnością. Należy rozpocząć leczenie od dawki 2g/kg/ kurs w ciągu 2–5 dni. W razie dobrej odpowiedzi na leczenie w postaci wyraźnego zmniejszenia niedowładu zaleca się terapię podtrzymującą. Rekomendowane dawki podtrzymujące to 1g/kg mc, co 2–4 tyg. lub 2g/kg mc, co 1–2 m-ce, ale w praktyce klinicznej dawki te dobierane są indywidualnie i mogą różnić się od zalecanych.

Leczenie IVIg może być prowadzone bezpiecznie przez lata. Jednak wraz z czasem trwania choroby, mimo regularnego leczenia IVIg obserwuje się powolny postęp objawów, nawet w przypadku zwiększenia dawki IVIg. Leczenie IVIg łagodzi objawy i spowalnia postęp choroby, ale nie prowadzi do wyleczenia MMN.

Dane odnośnie stosowania innych leków immunomodulujących i immunosupresyjnych są ograniczone i zwykle niejednoznaczne. Jak wspomniano wcześniej, nie zaleca się stosowania kortykosteroidów i plazmaferezy, które mogą nawet zaostrzyć objawy MMN. Z uwagi na rzadkie występowanie MMN istnieją trudności z organizacją badań randomizowanych. W MMN przeprowadzono tylko jedno takie badanie, które wykazało brak skuteczności mykofenolanu mofetilu. Dane pochodzące z otwartych badań i obserwacji niewielkich grup sugerują korzyści u części chorych przy leczeniu azatiopryną, cyklosporyną, metotreksatem, interferonem beta-1a, rytuksymabem i cyklofosfamidem. Ten ostatni nie jest zalecany przez niektórych ekspertów z uwagi na jego toksyczność.

Brak jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, jak długo prowadzić leczenie IVIg u chorych z MMN. Wydaje się, że należy je kontynuować tak długo, jak długo leczenie pozostaje bezpieczne i skuteczne. Po pewnym okresie leczenia np. po kilku latach można zmniejszyć dawkę IVIg lub czasowo przerwać leczenie w celu oceny wskazań do dalszej terapii. Wyraźne pogorszenie po przerwaniu leczenia IVIg będzie wskazywało na skuteczność dotychczasowej terapii i uzasadniało kontynuację leczenia. Można również w trakcie terapii IVIg dodać inny lek immunosupresyjny, licząc na możliwość redukcji dawki IVIg lub całkowite odstawienie IVIg, ale jak dotychczas brak jest dowodów na skuteczność takiego postępowania (Lipowska 2013).

Rokowanie

Nieleczona postać MMN prowadzi do średniego lub znacznego stopnia niesprawności u około 80% chorych (Lipowska 2013).

1.3.3 Miastenia

Miastenia jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, związaną z występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego tj. receptorowi acetylocholino (AChR) oraz receptorowej kinazie tyrozyny swoistej dla mięśni. Pierwsze objawy choroby obejmują najczęściej mięśnie gałek ocznych powodując podwójne widzenie, opadanie powiek, zaburzenia ruchów gałek ocznych. Często występuje zajęcie mięśni opuszkowych wywołujących cicha mowę z przydźwiękiem nosowym, występują trudności z gryzieniem i połykaniem. Pojawia się charakterystyczny uśmiech Giocondy opadanie głowy i żuchwy. Występują trudności w unoszeniu kończyn górnych, chodzeniu po schodach, podnoszeniu się z pozycji leżącej bez pomocy rąk. Charakterystyczne dla choroby jest nasilanie objawów w miarę zwiększania wysiłku fizycznego (apokamnoza) (Szczeklik 2014).

Miastenia może przebiegać z samoistnymi rzutami i remisjami. Istnieje możliwość wystąpienia przełomów miastenicznych, a podczas terapii inhibitorami cholinesterazy – przełom cholinergiczny. Ze względu na umiejscowienie niedowładu mięśni i nasilenie objawów występują 4 stadia choroby:

I – Miastenia oczna.

IIA – Łagodna postać uogólniona (łatwo poddaje się leczeniu).

IIB – Umiarkowana postać uogólniona (słaba odpowiedź na leczenie).

III – Ostro przebiegająca postać miastonii z zaburzeniami oddechowymi (słaba odpowiedź na leki).

IV – Późna, ciężka postać miastonii (przejście do stadium IV trwa 2 lata) (Szczeklik 2014).

Według proponowanego we wniosku programu lekowego, do leczenia kwalifikowani są pacjenci, z miastenią przy jednoczesnym wystąpieniu jednego z poniższych punktów:

- 1) Pojemność życiowa niższa lub równa 20 ml/kg m.c.
- 2) Retencja CO₂ (ciśnienie parcjalne powyżej 45 mmHg)
- 3) Spadki saturacji pomimo pełnej suplementacji tlenem SpO₂ poniżej 93%
- 4) Narastanie zaburzeń oddechowych wymagających mechanicznej wentylacji lub narastający zespół opuszkowy
- 5) Brak skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przeciwwskazania do ich stosowania
- 6) Terapia pomostowa przed zabiegiem operacyjnym
- 7) Nasilenie objawów miastonii w okresie ciąży

Etiologia i patogeneza

W miastonii dochodzi do degradacji AchR, w czym pośredniczy wiązanie 2 sąsiednich cząsteczek receptora przez przeciwciała dimerowe. U ok. 75% chorych stwierdza się przetrwałą grasicę lub jej przerost., u ok. 10% – grasiczaka. W rdzeniu grasicy wykryto AchR na komórkach podobnych do komórek mięśniowych, a w ośrodkach rozrodczych stwierdza się pobudzone limfocyty B. Miastenia często współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak choroba Gravesa i Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie wielomięśniowe (Szczeklik 2014).

Epidemiologia

Częstość występowania wynosi 50–125/mln, roczna zapadalność jest równa 2–4/mln. Szczyt zachorowań przypada do 40 r.ż. (2–3 razy częściej zapadają kobiety) i po 60 r.ż. (częściej chorują mężczyźni). Stwierdzono wzrastającą częstość miastonii z autoprzeciwciałami przeciwko receptorowi AchR wśród osób starszych (Szczeklik 2014).

Leczenie

Zalecenia ogólne dotyczące leczenia miastonii obejmują:

1. Leczenie współistniejących chorób autoimmunologicznych i zakażeń.
2. Unikanie nadmiernego wysiłku fizycznego.
3. Przeciwwskazane jest przyjmowanie leków:
 - blokujących przewodzenie nerwowo-mięśniowe, np. atrakurium, miwakurium, pankuronium, wekuronium;
 - antybiotyków – aminoglikozydów (zwł. gentamycyny), chinologów (cyprofloksacyny, norfloksacyny, ampicyliny, erytromycyny, klindamycyny, tetracyklin, chlorochiny i in.
 - stabilizujących błonę komórkową – prokain amidu, lidokainy, β-blokerów, fenytoiny, chinidyny, brokerów kanału wapniowego
 - magnezu i.v.
 - penicylaminy
 - leków działających na ośrodkowy układ nerwowy – chlorpromazyny, fenytoiny, litu
 - radiologicznych środków cieniujących zawierających jod
 - leków znieczulenia ogólnego – sukcylocholinę

- cisplatyny.
- 4. Ostrożność w zalecaniu szczepień.

Leczenie swoiste: Jeżeli ogniskowe lub uogólnione objawy są niewielkie, stosuje się inhibitory ChE (pirydostygmina, neostygmina, ambenonium, distygmina), które zwalniają rozkład acetylocholiny, zwiększając tym samym jej stężenie w obrębie złącza nerwowo-mięśniowego i dostępność dla receptora. Najskuteczniejszym i najbezpieczniejszym lekiem jest pirydostygmina. Leczenie zaczyna się od dawki 60 mg podawanej 3–4 razy dz.; maks. dawka dobową: 360 mg. Ze względu na zmienne nasilenie objawów dawkowanie należy dokładnie ustalić z chorym. Najczęściej poprawa jest przejściowa, chociaż niekiedy występują wieloletnie remisje.

Jeśli leczenie inhibitorami ChE nie przynosi poprawy należy rozważyć leczenie immunosupresyjne. Najczęściej stosowanymi lekami są: prednizon i azatiopryna, w przypadku braku ich skuteczności w leczeniu stosowane są cyklofosfamid i cyklosporyna A, metotreksat lub mykofenolan mofetylu. W przypadku uogólnionej miastonii, głównie u kobiet w wieku 20–40 lat wskazane jest leczenie operacyjne. Poprawa występuje u 45–80% operowanych, a trwałe remisje u 20–30% (Szczeklik 2014).

Diagnostyka

Rozpoznanie obejmuje:

1. Badania pomocnicze
 - Badania elektrofizjologiczne: elektrostymulacyjna próba nużliwości; elektromiografia pojedynczego włókna mięśniowego;
 - Badania laboratoryjne: przeciwciała anty-AchR surowicy; przeciwciała anty-Mus-K w surowicy
 - Badania obrazowe: TK klatki piersiowej może ujawnić guz śródpiersia przedniego (najczęściej grasiczak) lub przetrwałą grasicę. W wątpliwych przypadkach należy wykonać badanie MR.
2. Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie ustala się na podstawie: wywiadu; stwierdzenia apokoamnozy; dodatniego wyniku próby farmakologicznej z inhibitorem ChE; wyników badań elektrofizjologicznych; wykrycia autoprzeciwciał.

3. Rozpoznanie różnicowe
 - Inne zaburzenia przewodzenia nerwowo-mięśniowego: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona; zatrucie jadem kielbasianym
 - inne choroby układu nerwowego: stwardnienie rozsiane; guz pnia mózgu; uszkodzenia nerwów gałkoruchowych; miopatia oczno-gardzielowa

Konieczne są badania w kierunku choroby tarczycy i chorób autoimmunologicznych, które często współistnieją z miastenią (Szczeklik 2014).

Leczenie

Zalecenia ogólne obejmują:

1. Leczenie współistniejących chorób autoimmunologicznych i zakażeń.
2. Unikanie nadmiernego wysiłku fizycznego.
3. Przeciwwskazane jest przyjmowanie leków: blokujących przewodzenie nerwowo-mięśniowe; antybiotyków; leków stabilizujących błonę komórkową; magnezu; penicylaminy; leków działających na ośrodkowy układ nerwowy; radiologicznych środków cieniujących zawierających jod; leków znieczulenia ogólnego; cis platyny.
4. Ostrożność w zalecaniu szczepień.

Leczenie swoiste: Jeżeli ogniskowe lub uogólnione objawy są niewielkie stosuje się inhibitory ChE (pirydostygmina, neostygmina, distygmina), które zwalniają rozkład acetylocholiny, zwiększając tym samym jej stężenie w obrębie złącza nerwowo-mięśniowego i dostępność dla receptora. Najskuteczniejszym i najbezpieczniejszym lekiem jest pirydostygmina. Leczenie zaczyna się od dawki 60 mg podawanej 3–4 razy dziennie: maks. dawka dobową – 360 mg. Ze względu na zmienne nasilenie objawów dawkowanie należy dokładnie ustalić z chorym. Najczęściej poprawa jest przejściowa, chociaż niekiedy występują wieloletnie remisje.

Jeżeli leczenie inhibitorem ChE nie przynosi poprawy, należy rozważyć leczenie immunosupresyjne. Najczęściej stosuje się prednizon i azatioprynę, a w razie ich nieskuteczności – cyklofosfamid, cyklosporynę.

W przypadku rozpoznania lub podejrzenia grasiczaka należy wykonać tymektomię. Przeważa pogląd, że leczenie operacyjne jest wskazane w przypadku uogólnionej miastenii, zgłasza u młodych kobiet (20–40 lat) z krótkim wywiadem chorobowym. Poprawa występuje u 45 – 80% operowanych, a trwała remisja u 20–30%. Śmiertelność okołoperacyjna wynosi <2%, a powikłania pooperacyjne występują u ok. 15% (Szczeklik 2014).

Postępowanie przy wystąpieniu przełomu miastenicznego: Szybkie i ciężkie zaostrzenie objawów miastenii z objawami niewydolności oddechowej, najczęściej występuje w pierwszych 2 latach choroby u ok. 20% chorych z uogólnioną miastenią. Starszy wiek i zajęcie mięśni oddechowych są czynnikami ryzyka wystąpienia przełomu miastenicznego.

Leczenie obejmuje ustalenie i eliminację czynników wywołujących przełom – u jednej trzeciej chorych przyczyną jest zakażenie układu oddechowego, stosowanie przeciwwskazanych leków, zbyt szybko wprowadzane lub odstawiane GKS, ciąża, zaburzenia elektrolitowe.

Leczenie miastenii obejmuje: wymianę osocza (3–6 zabiegów wykonywanych, co drugi dzień) lub IVIg 0,4 g/kg przez 5 kolejnych dni), metyloprednizolon 500–1000 mg/d przez 3 dni, a następnie prednizon 1 mg/kg; odstawia się inhibitory ChE oraz objawowe leczenie niewydolności oddechowej w razie konieczności (Szczeklik 2014).

Rokowanie

U 15% chorych z miastenią występuje samoistna remisja. Miastenia oczna jest najlepiej rokującym stadium choroby. Główną przyczynę zgonów stanowi niewydolność oddechowa w przebiegu przełomu miastenicznego lub cholinergicznego, a także powikłania leczenia GKS oraz immunosupresyjnego (Szczeklik 2014).

1.3.4 Zespoły paranowotworowe

W ocenianym programie lekowym, w ramach zespołów paranowotworowych włączono następujące jednostki chorobowe:

- zespół miasteniczny Lamberta-Eatona;
- zapalenie układu limbicznego;
- polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa

Do programu kwalifikowani są pacjenci posiadający udokumentowane, co najmniej dwa z trzech niżej wymienionych badań dodatkowych:

1. Badanie przeciwciał przeciwnowotworowych;
2. Badanie neurofizjologiczne;
3. Rezonans magnetyczny;
4. Przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania

Zespół miasteniczny Lamberta – Eatona

Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona to choroba autoimmunologiczna wywołana przez autoprzeciwciała skierowane przeciwko zależnym od napięcia kanałom wapniowym w błonie presynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego. Występuje 20 razy rzadziej niż miastenia; w 50–60 % przypadków występuje w przebiegu złośliwej choroby nowotworowej (w większości przypadków rozpoznaje się raka drobnokomórkowego płuca, rzadziej gruczolakoraka, białaczkę, chłoniaka lub grasiczaka) (Szczeklik 2014).

Obraz kliniczny

Objawy choroby to osłabienie mięśni ksobnych, głównie kończyn dolnych, ból mięśni, męczliwość, zniesienie odruchów kolanowych oraz wyraźne zaburzenia wegetatywne (hipotensja ortostatyczna, suchość w ustach, zaburzenia czynności zwieraczy, impotencja).

Epidemiologia

Częstość występowania wynosi 1/mln. W 50–60% przypadków występuje w przebiegu nowotworu złośliwego (Szczeklik 2014).

Diagnostyka

Konieczne jest wykluczenie choroby nowotworowej. Jeżeli wyniki początkowych badań są ujemne, należy powtarzać RTG klatki piersiowej, co roku przez ≥ 5 lat, szczególnie u palaczy; można rozważyć PET (Szczeklik 2014).

Leczenie i cele leczenia

Leczenie zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona polega przede wszystkim na leczeniu przeciwnowotworowym (jeśli został wykryty nowotwór). Inhibitory ChE są mniej skuteczne niż w miastenii. Można zastosować glikokortykosteroidy, a w przypadkach niezwiązanych z nowotworem także inne leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan-mofetylu). W ciężkich przypadkach stosuje się wymianę osocza oraz IVIg (Szczeklik 2014).

Rokowanie

Rokowanie dla osób z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona (LEMS) jest zróżnicowane. Osoby z LEMS niezwiązane z chorobą nowotworową mają dobrą ogólną prognozę. Na ogół, rokowanie określa obecność raka (Szczeklik 2014).

Zapalenie układu limbicznego

Objawy zapalenia układu limbicznego, zwykle o 3–5 miesięcy poprzedzające rozpoznanie pierwotnego nowotworu, obejmują: zaburzenia pamięci krótkoterminowej lub amnezję; dezorientację; psychozę (omamy wzrokowe i słuchowe); obniżenie nastroju lub depresję; uogólnione lub częściowe napady padaczkowe (ok. 50% chorych). Zapalenie układu limbicznego objawia się szybko postępującymi zmianami osobowości i nastroju. W ciągu kilku tygodni dominującymi objawami są stan majaczeniowy i otępienie ze znaczną utratą pamięci (Rowland 2005).

W obrazach rezonansu magnetycznego można zaobserwować niewielkie wzmocnienie ognisk w obrębie środkowej części płatów skroniowych oraz wzmożenie sygnału w obrazach T2-zależnych i FLAIR (Rowland 2005). W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdza się nieznaczną pleocytozę z przewagą limfocytów. Wynik badania metodą tomografii komputerowej (CT, computed tomography) jest zazwyczaj prawidłowy. Do najczęściej wykrywanych przeciwciał onkoneuronalnych należą: anti-Hu; anti-Ma2; anti-CV2.

W diagnostyce różnicowej zapalenia układu limbicznego trzeba również uwzględnić jego nieparanowotworową etiologię. W tej grupie chorych stwierdza się obecność przeciwciała przeciw kanałom potasowym bramkowanym napięciem (anti-VGKC, anti-voltage-gated potassium channel).

U 45% chorych z zapaleniem układu limbicznego stwierdza się czynność napadową w elektroencefalografii. U ponad połowy pacjentów z zapaleniem układu limbicznego rozpoznaje się pierwotny nowotwór. W grupie tej stwierdza się: drobnokomórkowego raka płuca (40%); nowotwory jąder (20%); raka sutka (8%); ziarnicę złośliwą; grasiczaka; potworniaka.

Postępowanie z chorymi z zapaleniem układu limbicznego obejmuje przede wszystkim terapia pierwotnego nowotworu. Jak dotąd, brakuje jednoznacznych zaleceń dotyczących leczenia immunomodulującego, jednak opisywano stosowanie dożylnie immunoglobulin, plazmaferezy i steroidów. Natomiast w leczeniu objawowym podawano leki przeciwpadaczkowe i neuroleptyczne (Michalak 2008).

Polineuropatia ruchowa i polineuropatia ruchowo – czuciowa

Głównymi objawami neuropatii są bolesne, narastające w ciągu kilku tygodni parestezje. Dotyczą one kończyn górnych i dolnych, a niekiedy także tułowia i twarzy. Paraneoplastyczna neuropatia czuciowa obejmuje wszystkie rodzaje czucia i zwykle przejawia się znacznego stopnia ataksją. W zwojach rdzeniowych obserwuje się zmiany zapalne (Rowland 2005).

Neuropatie paranowotworowe to uszkodzenia układu nerwowego w przebiegu nowotworów złośliwych niezwiązanych z bezpośrednim naciekaniem przez komórki nowotworowe ani uciskaniem przez guz. Najczęściej występuje w przebiegu:

- Szpiczaka plazmocytozowego – może wystąpić przewlekła czuciowo-ruchowa polineuropatia, rozwija się niesymetrycznie początkowo mogą dominować objawy czuciowe, objawy ruchowe prowadzą do znacznego kalectwa.
- Chłoniaka złośliwego – pojawiają się objawy podobne do GBS lub przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej
- Raka drobnokomórkowego płuca – objawy mogą wyprzedzać rozpoznanie nowotworu nawet o kilka lat. Pojawiają się niesymetryczne parestezje i ból kończyn, dominują zaburzenia czucia wibracji i ułożenia, później dołączają się niedowłady i zaniki mięśni (Szczeklik 2014).

1.3.5 Miopatie zapalne

Do miopatii zapalnych, stanowiących grupę chorób o podłożu autoimmunologicznym, należą: zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe oraz wtórne zapalenie mięśni. Mogą one występować, jako postaci izolowane lub współistnieć z układowymi chorobami tkanki łącznej, z innymi procesami immunologicznymi lub z procesem nowotworowym (Ryniewicz 2007).

Oceniany program lekowy w ramach miopatii zapalnych obejmuje leczenie zapalenia skórno-mięśniowego oraz zapalenia wielomięśniowego w przypadku nieskutecznego leczenia kortykosteroidami (terapia 2. rzutu).

Zapalenie wielomięśniowe (łac. dolymiositis, PM) jest nabytym, idiopatycznym, przewlekłym zapaleniem mięśni. Zapalenie skórno-mięśniowe (łac. dermatomyositis, DM) jest postacią zapalenia mięśni z towarzyszącym zapaleniem skóry. W obu chorobach mogą wystąpić zmiany zapalne w sercu, tkance śródmiąższowej płuc i naczyniach krwionośnych (Szczeklik 2014).

Początek choroby może być ostry (kilka dni), podostry (tygodnie) lub przewlekły (miesiące, lata). U większości chorych nieuleczonych dochodzi do powolnego zaniku mięśni i ich przykurczu, a śmiertelność 5-letnia wynosi 50%. DM zwiększa prawdopodobieństwo obecności nowotworu złośliwego 6-krotnie, a PM – 2-krotnie. Częściej występują raki: jajnika, piersi, płuca, żołądka, jelita, jamy nosowej i gardła, trzustki, pęcherza moczowego oraz Chłoniaki niezłośliwe (Szczeklik 2014).

Epidemiologia

Zapadalność na idiopatyczne zapalne choroby mięśni szacuje się na <1–8/mln/rok. Na PM/DM 2 razy częściej chorują kobiety. Choroba może wystąpić w każdym wieku, ale szczyt zachorowań przypada na 10–15 lat (postać dziecięca) i 35–65 lat. Średni wiek w chwili rozpoznania DM/PM wynosi ok. 40 lat (Szczeklik 2014).

Etiologia i patogenez

Etiologia nie jest znana. Uważa się, że w patogenezie PM/DM główną rolę odgrywają mechanizmy autoimmunologiczne, zapoczątkowywane u osób podatnych genetycznie przez czynniki środowiskowe np. zakażenie. Podejrzewa się udział w inicjacji zapalenia enterowirusów (głównie Coxsackie B), adenowirusów, wirusów grypy, HBV, CMV i HIV. Rola autoprzeciwciał nie jest wyjaśniona. W przebiegu PM pierwotnie dochodzi do aktywacji komórkowego układu odpornościowego, a w DM dominuje aktywacja układu humoralnego. Wydaje się, w patogenezie DM istotną rolę odgrywają interferony typu I – IFN- α i IFN- β w obecności aktywowanych limfocytów B i plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych powodują uszkodzenie zarówno komórek nabłonka, jak i miocytów. Proces ten rozpoczyna kaskadę prowadzącą do zapalenia mięśni (Szczeklik 2014).

Obraz kliniczny

1. Objawy ogólne: osłabienie: wzrost temperatury ciała: zmniejszenie masy ciała.
2. Objawy zajęcia mięśni: na ogół symetryczne osłabienie mięśni obręczy barkowej, obręczy biodrowej oraz karku i grzbietu – główny objaw, występujący prawie u wszystkich chorych. Chorzy zgłaszają problemy z chodzeniem po schodach, wstawaniem z pozycji siedzącej, podnoszeniem ciężkich przedmiotów, czesaniem włosów itp. Osłabienie mięśni może pojawić się nagle lub narastać w ciągu kilku tygodni lub miesięcy, często towarzyszy temu tkliwość i ból mięśni (u 20–50%); osłabienie mięśni oddechowych – powoduje niewydolność oddechową (u 4–7% chorych); osłabienie mięśni gardła, przełyku i krtani – powoduje dysfonię i dysfagię (u 30%); oczopląs, niewyraźne widzenie – wskutek zajęcia mięśni okoruchowych (rzadko)
3. Zmiany skórne

Występują w DM. Ich pojawienie się i nasilenie nie zawsze jest powiązane z zajęciem mięśni. Mogą wyprzedzać zapalenie mięśni lub występować samodzielnie (CADM). Zmianom rumieniowym często towarzyszy świąd i/lub nadwrażliwość na światło słoneczne.

1. rumień w kształcie okularów wokół oczu (niekiedy tylko na górnej powiece) o fiołkowym zabarwieniu (tzw. Heliotropowy), niekiedy współwystępujący z obrzękiem powiek (objaw patognomiczny, występuje u 30–60% chorych)
2. rumień dekoltu w kształcie litery V
3. rumień karku i barków (objaw szala)
4. rumień bocznej powierzchni ud i bioder (objaw kabury)
5. grudki Gottrona – sinawe grudki z przerostem naskórka, zlokalizowane po wyprostnej stronie stawów, najczęściej stawów międzypaliczkowych i śródrečno-paliczkowych rąk; mogą także

- występować w okolicy nadgarstków, stawów łokciowych, kolanowych i skokowych; objaw Gottrona to rumieniowe lub sinawe plamy w tej samej lokalizacji (objawy patognomoniczne; u ~70% chorych)
6. w wałach paznokciowych niekiedy występują rumień z obrzękiem, wybroczyny, teleangiektazje, zawały
 7. tzw. ręce mechanika – pogrubienie, łuszczenie i pękanie skóry opuszków palców i powierzchni dłoniowej rąk
 8. owrzodzenia troficzne wskutek współistnienia zapalenia naczyń skóry

Inne rzadsze objawy skórne to: uogólniona erytrodemia, zapalenia tkanki podskórnej (panniculitis), siność siatkowata, łysienie ogniskowe bez pozostawiania blizn.

1. Zmiany w sercu (u 70%): zwykle tachykardia lub bradykardia, rzadko objawy niewydolności serca.
2. Zmiany w płucach: objawy śródmiąższowej choroby płuc (u 30–40%) – głównie suchy kaszel i narastająca duszność. Pojawienie się zmian w płucach może nawet o lata wyprzedzać zapalenie mięśni, wystąpić jednocześnie z zapaleniem mięśni lub później; zachłystowe zapalenie płuc u chorych z dysfagią
3. Zmiany w przewodzie pokarmowym: objawy zaburzonej motoryki przełyku, żołądka i jelit, w tym refluksu żołądkowo-przełykowego. W ciężkich przypadkach mogą powstawać owrzodzenia przewodu pokarmowego o różnej lokalizacji, powikłane krwawieniem.
4. Zmiany stawowe: objawy zapalenia stawów bez nadżerek lub bólu stawów, zwłaszcza obwodowych, głównie stawów rąk (u 20–50%).
5. Zwapnienie: występują w tkance podskórnej, mięśniach szkieletowych, podwięziach i ścięgnach (u >10%), niekiedy masywne.
6. Objaw Raynauda – u 10–15% chorych na PM/DM (Szczeklik 2014).

Rozpoznanie

1. Badania laboratoryjne:

- wzrost markerów uszkodzenia mięśni w surowicy: aktywności enzymów mięśniowych; stężenia mioglobiny
- przyśpieszenie OB oraz zwiększenie stężenia CRP i gammaglobulin w surowicy (u ~50% chorych)
- ANA (u 40–80% chorych): przeciwciała skojarzone z PM/DM (myositis specific antibodies MSA); przeciwciała towarzyszące (myositis associated antibodies – MAA)

2. Elektromiografia

3. Badania histologiczne

- wycinek mięśniowy: PM – zwykle naciek zapalny w obrębie pęczków mięśniowych, głównie limfocytów TCDS (cytotoksyczne i supresorowe); DM – zwykle naciek zapalny, głównie z limfocytów T CD4 pomocniczych i zaktywowanych limfocytów B; martwicza miopatia autoimmunologiczna; wycinek płuca (biopsja chirurgiczna)

4. Badania obrazowe: MR mięśni; RTG i TKWR klatki piersiowej; RTG kości stawów

Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie DM/PM ustala się na podstawie kryteriów diagnostycznych: symetryczne, narastające osłabienie mięśni obręczy barkowej i obręczy biodrowej; obraz histologiczny typowy dla zapalenia mięśni; zwiększona aktywność CK lub aldolazy surowicy; elektromiograficzne cechy pierwotnego uszkodzenia mięśni; typowe zmiany skórne – objaw Gottrona, heliotropowy rumień powiek, rumień dekoltu lub ramion.

Rozpoznanie można ustalić, gdy są spełnione kryteria pewnego lub prawdopodobnego PM/DM. Pomocne w ustaleniu rozpoznania może być również stwierdzenie przeciwciał MSA, zmian w obrazie MR mięśni oraz takich objawów jak wapnica „ręce mechanika”, pętle drzewkowate w badaniu kapilaroskopowym (Szczeklik 2014).

Rozpoznanie różnicowe:

- Idiopatyczne miopatie zapalne inne niż PM/DM: zapalenie mięśni w przebiegu innych chorób układowych tkanki łącznej (zespoły nakładania); zapalenie mięśni towarzyszące chorobie nowotworowej; wtrętowe zapalenie mięśni (inclusion body myositis – IBM); zapalenie mięśni z eozynofilią; ogniskowe zapalenie mięśni.

- Choroby z wtórnym uszkodzeniem lub osłabieniem mięśni.

Konieczne jest poszukiwanie nowotwory złośliwego (Szczeklik 2014).

Leczenie

Leczenie jest wyłącznie objawowe.

Leczenie farmakologiczne:

1. Glikokortykosteroidy (GKS) – są lekami z wyboru. W okresie początkowym stosuje się prednizon w dawce 1 mg/kg/d. U chorych z ostrym początkiem lub cięższym przebiegiem choroby można, jako leczenie wstępne zastosować metyloprednizolon 0,5–1,0 g i.v. przez 3 dni. Po uzyskaniu poprawy (wzrost siły mięśniowej, normalizacja markerów uszkodzenia mięśni), ale nie wcześniej niż po upływie 4–8 tyg. od rozpoczęcia leczenia, dawkę stopniowo zmniejsza się, np. o ok. 10 mg na miesiąc, do dawki podtrzymującej 5–10 mg/d p.o. i kontynuuje leczenie przez kilka lat, a niekiedy do końca życia (Szczeklik 2014).
2. Jeśli w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia nie nastąpi zadawalająca poprawa lub gdy przebieg choroby jest gwałtowny należy rozpocząć leczenie skojarzone. W leczeniu PM/DM można w połączeniu z GKS zastosować: metotreksat; azatioprynę; cyklosporynę; cyklofosfamid; mykofenolan mofetylu; hydroksychlorochinę; immunoglobulinę ludzką (u chorych z ciężkim PM/DM, u których leczenie immunosupresyjne nie przyniosło efektu; stosuje się 0,4 g/kg/d przez 5 kolejnych dni 1 miesiącu przez 3–7 kolejnych miesięcy); rytuksymab; inne leki, które mogą skutecznie w przypadkach opornych na inne leczenie immunosupresyjne – takrolimus, leki anty – TNF (Szczeklik 2014).

Rokowanie

Przy prawidłowym leczeniu odsetek przeżyć 1-rocznych wynosi 95–97%, 5-letnich – 88–93%, 10-letnich – 83–88%. Rokowanie pogarszają: starszy wiek pacjenta w chwili zachorowania; współistnienie nowotwora złośliwego; zajęcie narządów wewnętrznych, zwłaszcza układu oddechowego; obecność przeciwciał anty-SRP (Szczeklik 2014).

1.3.6 Choroba Devica

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

Po raz pierwszy NMO zostało opisane w 1894 r. przez Devica i Gaul, stąd nazwa choroby (Napora 2008).

Etiologia i patogenez

Istotą choroby, podobnie jak w stwardnieniu rozsianym, jest proces demielinizacyjny polegający na rozpadzie mieliny otaczającej włókna nerwowe rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych. U podłoża tych zmian leżą procesy immunologiczne związane z produkcją wysoce specyficznych przeciwciał zwanych neuromyelitis-immunoglobuliny IgG (NMO-IgG). Przeciwciała określa się mianem biomarkerów NMO, a ich wysokie stężenie stwierdzono w surowicy krwi pacjentów z chorobą Devica. NMO-immunoglobuliny są skierowane przeciwko antygenowi obcemu w błonach komórkowych astrocytów. Jest to białko zwane aquaporin-4 (AQP4), które pełni rolę kanału odpowiedzialnego za transport wody poprzez błony komórkowe. Badania sugerują, że NMO to specyficzny rodzaj autoimmunologicznej patologii kanałów błonowych. Aquaporin-4 są charakterystyczne szczególnie dla astrocytów tworzących barierę krew-mózg, a doświadczenia kliniczne potwierdzają, że w chorobie Devica bariera ta nie funkcjonuje prawidłowo. Nie do końca jednak wiadomo, w jaki sposób humoralna odpowiedź immunologiczna, w którą zaangażowane są przeciwciała NMO-IgG, prowadzi do rozpadu osłonki mielinoj. Wiadomo tylko, że proces patologiczny w obrębie rdzenia kręgowego ma złożony przebieg – od zapalenia po martwicę – i obejmuje nie tylko istotę białą rdzenia, ale także szarą. Zmiany chorobowe w zespole Devica są klasyfikowane, jako typ II uszkodzenia, czyli proces demielinizacyjny z udziałem układu dopełniacza. Od SM różni go także miejsce lokalizacji zmian, które mają tendencję do zajmowania obszarów okołonaczyniowych. W miejscu uszkodzenia stwierdza się spadek liczby oligodendrocytów, intensywne nacieki makrofagów, granulocytów i eozynofili. W okolicy naczyń obserwuje się też odkładanie się immunoglobulin (głównie IgM), akumulację składowych dopełniacza oraz włóknienie ścian naczyń. Immunologiczne tło schorzenia potwierdzają też obserwacje kliniczne, czyli że neuromyelitis optima występuje często u pacjentów z innymi schorzeniami autoimmunologicznymi, w tym z zespołem Sjorgena, tocznieniem rumieniowatym układowym, reumatoidalnym zapaleniem stawów czy chorobą Hashamito. Ponieważ NMO spotyka się też częściej u chorych z gruźlicą oraz infekcjami wirusowymi (wirus półpaśca, opryszczki zwykłej, Epstein-Barra), niektórzy badacze sugerują, że proces demielinizacyjny może mieć także tło infekcyjne. W komórkach glejowych pacjentów z chorobą

Devica – w oligodendrocytach i astrocytach – wykonując badanie PCR wykryto wirus grupy Herpes. Okazało się, że na modelach zwierzęcych możliwa jest indukcja demielinizacji nerwu wzrokowego i rdzenia kręgowego za pomocą wirusa Herpes simplex typu 2 (Napora 2008).

Epidemiologia

Dane na temat występowania NMO w populacji ludności na całym świecie nie są pełne, gdyż choroba ta nadal bywa błędnie diagnozowana i często mylona ze stwardnieniem rozsianym. Choroba Devica częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn. Na 3 chorujące kobiety przypada, bowiem 2 mężczyzn. Średni wiek zachorowania to 30 lat, ale granice wieku są dość duże i wynoszą od 5 lat do 55 lat. Choroba częściej występuje u Azjatów i ciemnoskórych i dotyka około 0,7–1,6% populacji. Jest rzadka u przedstawicieli rasy kaukaskiej, stwierdza się ją, bowiem tylko i około 0,1% ludności. (Napora 2008).

Obraz kliniczny

W przebiegu klinicznym charakteryzuje się nawracającym zapaleniem pozagałkowym nerwów wzrokowych oraz nawracającymi poprzecznymi zapaleniami rdzenia. W przeciwieństwie do typowych postaci SM nie dochodzi do rozsianego uszkodzenia istoty białej półkul mózgu, przynajmniej na początku choroby. Obecnie do rozpoznania NMO nie jest wymagane wystąpienie jednofazowego, jednoczasowego, obustronnego zapalenia nerwów wzrokowych oraz nawracającymi poprzecznego zapalenia rdzenia. Izolowane zapalenie pozagałkowe nerwów wzrokowych, poprzeczne zapalenie rdzenia obejmujące kilka segmentów (>3) może stanowić podstawę do rozpoznania. Neuromyelitis Optica 9 razy częściej występuje u kobiet, średni wiek zachorowania wynosi 39 lat. U 80–90% pacjentów choroba przebiega z rzutami, 60% ma kolejny rzut w ciągu pierwszego roku, a 90% – w ciągu 3 lat. Objawy zwykle nasilają się w ciągu kilku–kilkunastu dni, potem następuje powolna, stopniowa poprawa, która jednak nie jest całkowita. Charakterystycznemu obrazowi klinicznemu (izolowane objawy uszkodzenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego), towarzyszy dość specyficzny obraz MR, tj. wzmacniające się po podaniu gadoliny ogniska w obrębie nerwów wzrokowych oraz symetryczne hiperintensywne zmiany w obrazach T2 w rdzeniu kręgowym, obejmujące zwykle powyżej 3 segmentów. W przeciwieństwie do choroby Devica, zmiany w rdzeniu kręgowym w SM są niesymetryczne i rzadko obejmują więcej niż 2 segmenty. W rzadkich przypadkach zajęcia odcinka szyjnego rdzenia kręgowego w przebiegu NMO, zmiany demielinizacyjne mogą „ciągnąć” się dogłowo i obejmować pień mózgu. Taka lokalizacja może doprowadzić do uszkodzenia ośrodka oddechowego i niewydolności oddechowej, która jest częstą przyczyną zgonu w przebiegu NMO. Na początku choroby nie ma zmian demielinizacyjnych w obrębie mózgowia w badaniu MR. Mogą się one pojawić w późniejszym okresie u około 60% chorych, nie wykazują wówczas cech charakterystycznych dla SM i są nieme klinicznie (Jurewicz 2010).

Diagnostyka

Zalecenia diagnostyczne, wskazują, że do rozpoznania zespołu Devica wymagane jest stwierdzenie dwóch kryteriów absolutnych, tj. objawów zapalenia nerwów wzrokowych i zapalenia rdzenia kręgowego oraz dodatkowo, co najmniej dwóch z trzech kryteriów uzupełniających. Należą do nich: brak zmian w MRI mózgu typowych dla SM; widoczne w MRI przylegające do siebie uszkodzenia obejmujące 3 segmenty rdzenia kręgowego lub więcej oraz dodatnie miano przeciwciał NMO-IgG.

Obecność zmian demielinizacyjnych w badaniu MRI rdzenia kręgowego i ich brak w MRI mózgu uważa się za bardzo typowe kryteria diagnostyczne choroby Devica. Czułość i specyficzność metody MRI w rozpoznaniu NMO jest bardzo wysoka i wynosi odpowiednio 94% i 96%.

Badanie przeciwciał NMO-IgG, obecnych w surowicy krwi pacjentów z zespołem Devica, stanowi bardzo ważny, choć nie zawsze dostępny, test diagnostyczny. Został on wprowadzony do praktyki klinicznej w 2004 r. i jak dowodzą badania, pozwala on na wykrycie przeciwciał NMO-IgG u 75% chorych.

U pacjentów chorobą Devica, w przeciwieństwie do pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, nie występują typowe zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym. Z reguły dochodzi do wzrostu zawartości białka (350–380 mg/l) i leukocytów (10–100/mm³), ale są to zmiany mało swoiste i dotyczą około 60% badanych. W płynie mózgowo-rdzeniowym zauważa się pleocytozę (>50 komórek/mm³) oraz polimorfizm, nie stwierdza się natomiast charakterystycznych dla SM prążków oligoklonalnych (Napora 2008).

Leczenie

W leczeniu NMO wykorzystuje się plazmaferezy, immunoglobuliny, rytuksymab (monoklonalne przeciwciało przeciwko CD20, niszczące limfocyty B), a także leki immunosupresyjne jak mitoksantron, azatioprynę, mykofenolan mofetilu. Są to metody pozwalające na zmniejszenie stężenia patologicznych przeciwciał. Jednakże u około 30% chorych na NMO nie wykrywa się przeciwciał przeciwko akwaporynie-4 w klasie IgG, spośród nich 10% chorych ma przeciwciała przeciwko akwaporynie-4 w klasie IgM. W niewielkiej grupie chorych z objawami NMO nie stwierdza się przeciwciał ani w klasie IgG, ani IgM. Potencjalnym antygenem w tych przypadkach może być kanał potasowy Kir4.1, co wymaga jednak dalszych badań (Jurewicz 2010).

Rokowanie

W porównaniu do SM zespół Devica ma bardziej ostry, niekiedy piorunujący przebieg oraz znacznie gorsze rokowania. Około 20% chorych z jednym rzutem NMO ma trwałą utratę widzenia, a 30% – niecofające się porażenia jednej kończyny lub obu. U 50% pacjentów z nawrotową postacią NMO dochodzi do trwałych porażań i ślepoty w ciągu 5 lat od pojawienia się pierwszych objawów. Śmiertelne zejścia, w następstwie poprzecznego zapalenia szczyjnej części rdzenia kręgowego i zaburzeń oddechowych, dotyczą 33% chorych z zespołem Devica (Napora 2008).

1.3.7 Zespół Guillain-Barré

Zespół Guillain-Barré (ang. Guillain-Barré syndrome, GBS) to ostra neuropatia zapalna o podłożu autoimmunologicznym.

Jest nabytą chorobą nerwów obwodowych o nieustalonej jednoznacznie przyczynie, powstającą z udziałem mechanizmów autoimmunologicznych (Szczeklik 2014).

Według proponowanego we wniosku programu lekowego, w ramach leczenia przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP) do programu kwalifikowani są pacjenci, u których przeprowadzono diagnostykę w oparciu o ocenę stanu neurologicznego wg ustalonych zasad oraz wykluczono inne przyczyny obserwowanych zaburzeń, spełniający następujące kryteria:

1. Potwierdzona:
 - badaniem EMG (wymóg neurografii), co najmniej 4 nerwów,
 - badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego
2. Przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania.

Epidemiologia

Zachorowalność roczna na GBS w Polsce wynosi około 1,5–4/100 000 mieszkańców (około 800 nowych zachorowań rocznie). Częstość występowania GBS w populacji dziecięcej szacuje się na 0,5–1,5 na 100 000 (Kopytko 2014).

Etiologia i patogeneza

Czynnikiem wyzwalającym proces autoimmunologiczny skierowany głównie przeciw osłonce mielinowej nerwów obwodowych może być zakażenie wirusowe (EBV, CMV, VZV, wirus grypy) lub bakteryjne (*Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*). Występują nacieki z limfocytów T oraz odcinkowa demielinizacja. W surowicy wykrywa się często przeciwciała przeciwko gangliozydowi GM1 w osłonce mielinowej nerwów obwodowych. Występowanie tych przeciwciał wiąże się z poprzedzającym zakażeniem *C. jejuni*. U podłoża GBS leży w tym przypadku podobieństwo antygenowe gangliozydu GM1 i lipo polisacharydów osłonki *C. jejuni*. Opisano także przypadki podbierki GBS po szczepieniach (nie udowodniono związku przyczynowo-skutkowego), po zabiegach chirurgicznych, w przebiegu chłoniaka Hodgkina (ziarnicy złośliwej), chłoniaków nieziarnicznych, innych chorób nowotworowych, toczenia rumieniowatego układowego (Szczeklik 2014).

Obraz kliniczny

Około 2/3 chorych podaje przebiecie 1–6 tygodni przed wystąpieniem objawów neurologicznych choroby zakaźnej, najczęściej zakażenia układu oddechowego, rzadziej przewodu pokarmowego. Pierwszymi objawami są parestezje stóp, bóle korzeniowe, niedowłady wiotkie o charakterze wstępującym (od stóp, przez mięśnie tułowia do kończyn górnych i twarzy). Odruchy głębokie są osłabione lub zniesione od początku choroby. Często pojawiają się silne bóle korzeniowe w kończynach dolnych i parestezje oraz czuciowe objawy ubytkowe, zaburzenia czucia głębokiego i wibracji. Przeważają jednak objawy ruchowe. U ok. 50% chorych występuje obustronny, obwodowy niedowład mięśni twarzy, rzadziej niedowłady nerwów gałkoruchowych. W przypadku o ciężkim przebiegu występują zaburzenia gryzienia i połykania oraz mowy, w najcięższych – zaburzenia oddechowe, wymagające sztucznej wentylacji. Stosunkowo często występują objawy uszkodzenia układu wegetatywnego przejawiające się zaburzeniami czynności układu krążenia (Szczeklik 2014).

Diagnostyka

Badania pomocnicze

1. Badania laboratoryjne

Płyn mózgowo-rdzeniowy – zwiększenie stężenia białka do 2,0 g/l przy prawidłowej liczbie komórek w 1 μ l (tzw. rozszczepienie białkowo-komórkowe; występuje dopiero po kilku lub kilkunastu dniach od pierwszych objawów neurologicznych).

2. EMG

Znaczne zwolnienie szybkości przewodzenia w nerwach obwodowych (głównie we włóknach ruchowych, ale często również czuciowych), wydłużenie latencji końcowej, wielogniskowy blok przewodzenia.

Kryteria rozpoznania

1. Postępujący niedowład >1 kończyny.
2. Osłabienie lub zniesienie odruchów głębokich.
3. Narastanie objawów od kilku dni do 4 (postać ostra) lub 6 tygodni (postać podostra).
4. Nieprawidłowości w EMG (typowo stwierdza się zmiany świadczące o demielinizacji, uszkodzenie aksonów –w wariacie aksonalnym).
5. Rozszczepienie białkowo-komórkowe w płynie mózgowo-rdzeniowym.

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

Rozpoznanie różnicowe

1. Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna.
2. Polineuropatia w przebiegu porfirii.
3. Toksyczne uszkodzenie nerwów obwodowych (alkohol, metale ciężkie, trucizny organiczne).
4. Neuropatia w przebiegu toczenia rumieniowatego układuowego.
5. Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego.
6. Ucisk na rdzeń kręgowy.
7. Neuroborelioza.
8. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.
9. Porażenie okresowe (hiper- lub hipokaliemiczne).
10. Zatrucie jadem kiełbasianym (botulizm).
11. Miastenia.
12. Niedrożność tętnicy podstawnej (w różnicowaniu postaci Millera- Fishera).
13. Polymyelititis (w różnicowaniu postaci czysto ruchowej).

Leczenie i cele leczenia

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

1. Nie są w stanie chodzić samodzielnie, a od wystąpienia objawów upłynęło mniej niż 4 tygodnie.
2. Chodzą samodzielnie, a od wystąpienia objawów upłynęło mniej niż 2 tygodnie.

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

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

Rokowanie

Niekiedy choroba przechodzi w fazę przewlekłą, u 20% chorych pozostają trwałe ubytki neurologiczne, 5 15% umiera z powodu zachyłkowego zapalenia płuc, zatorowości płucnej lub zaburzeń wegetatywnych układu krążenia (Szczeklik 2014).

Pomimo zastosowania intensywnego leczenia, śmiertelność GBS waha się w granicach 4% do 15% (Kopytko 2014).

1.3.8 Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym

Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym (anty-NDMAR) może mieć przebieg związany z toczącym się procesem nowotworowym, w takim przypadku uszkodzenie układu nerwowego w przebiegu nowotworów złośliwych, jednakże niezwiązane jest z bezpośrednim naciekaniem przez komórki nowotworowe, ani uciskaniem przez guz (Szczeklik 2014).

Do zespołów paranowotworowych obejmujących stany zapalne mózgu zalicza się zapalenie pnia mózgu (Rowland 2005).

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

Zgodnie z proponowanym programem lekowym, do leczenia włączani są pacjenci z zapaleniem mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym:

1. Potwierdzone wykonaniem:
 - Rezonansu magnetycznego mózgu,
 - Badania płynu mózgowo-rdzeniowego,
 - Badania poziomu przeciwciał przeciw antygenom neuronalnym
2. W przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwwskazaniach do jego zastosowania.

Epidemiologia

Szacuje się w 10% zespół paraneoplastyczny obejmujący zapalenie mózgu i rdzenia związany jest z procesem nowotworowym (Rowland 2005).

Etiologia i patogeneza

Paranowotworowe zespoły neurologiczne najczęściej występują w przebiegu: szpiczaka plazmocytozy (może wystąpić przewlekła czuciowo-ruchowa polineuropatia), chłoniaka złośliwego (mogą wystąpić objawy podobne do GBS lub przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej), raka drobnokomórkowego płuca (objawy mogą wyprzedzać rozpoznanie nowotworu nawet o kilka lat; pojawiają się niesymetryczne parestezje i ból kończyn, dominują zaburzenia czucia wibracji i ułożenia, później dołączają się niedowłady i zaniki mięśni (Szczeklik 2014).

Dominująca teoria utrzymuje, że większość zaburzeń paraneoplastycznych ma podłoże autoimmunologiczne, ze względu na występowanie charakterystycznych przeciwciał przeciwko antygenom neuronalnym. Obecność tych przeciwciał wspomaga diagnostykę, jednakże nie ma dowodów, że powodują one uszkodzenia centralnego układu nerwowego. Przeciwciała te uznaje się za patogen w przypadku występowania zaburzeń przewodzenia nerwowo-mięśniowego. Nowotwory złośliwe powodujące zespoły paranowotworowe zawierają antygeny, które w warunkach normalnych znajdują się w układzie nerwowym. Prawdopodobnie mechanizm polega na działaniu przeciwciał gospodarza na antygeny występujące w obrębie guza (na drodze procesu mimikry molekularnej) odpowiedź immunologiczna zostaje skierowana przeciwko ośrodkowym i obwodowym antygenom neuronalnym (Rowland 2005).

Obraz kliniczny

Objawy zapalenia pnia mózgu zwykle towarzyszą objawom uogólnionego zapalenia mózgu z obecnością przeciwciał anti-Hu. Niekiedy zespół opuszkowy i inne zaburzenia ze strony nerwów czaszkowych mogą być pierwszym jego przejawem. Zespół ten może dawać także bardziej ograniczone zmiany w przypadku raka płuc lub innych nowotworów przebiegających z obecnością przeciwciał anti-Ma1. Często pojawiają się zaburzenia okołoruchowe, w tym oczopląs oraz nadjądrowe porażenie spojrzenia ku górze; a także utrata słuchu, dyszartria, dysfagia i zaburzenia oddechowe. Zaburzenia ruchowe mogą być bardzo nasilone (Rowland 2005).

Diagnostyka

Ustalenie rozpoznania odbywa się na podstawie stwierdzenia charakterystycznych antygenów u chorego z objawami (Rowland 2005).

Leczenie i cele leczenia

Zaburzenia paranowotworowe często odpowiadają na leczenie dożylnymi wlewami immunoglobulin, plazmaferezą lub leczenie immunosupresyjne. Zespoły obejmujące zmiany w ośrodkowym układzie

nerwowym są odporne na leczenie. Leczenie współistniejącego nowotworu może czasem przynieść poprawę w zakresie zespołów paraneoplastycznych występujących u dorosłych (Rowland 2005).

1.3.9 Opis proponowanego programu lekowego

Analiza problemu decyzyjnego wykazała, iż w zależności od źródła, przewlekła zapalna polineuropatia ruchowa jest klasyfikowana pod różnymi kodami ICD-10 (G61.8, G62.8). Na tej podstawie, w toku korespondencji z Ministerstwem Zdrowia Agencja zaproponowała włączenie do programu kodu ICD-10: G61.8. Minister przychylił się do propozycji Agencji.

Tabela 3. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Zakres	Opis
Nazwa programu	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)
Cel programu	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych
Kryteria włączenia do programu	<p>Do programu kwalifikowani są pacjenci, u których przeprowadzono diagnostykę w oparciu o ocenę stanu neurologicznego wg ustalonych zasad oraz wykluczono inne przyczyny obserwowanych zaburzeń.</p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z następującymi rozpoznaniem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP): <ol style="list-style-type: none"> 1) Potwierdzona: <ol style="list-style-type: none"> a) Badaniem EMG (wymóg neurografii), co najmniej 4 nerwów b) Badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego 2) Przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania 1.2. Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN): <ol style="list-style-type: none"> 1) Badaniem EMG (wymóg neurografii), co najmniej 6 nerwów 2) W przypadku postępującej niesprawności ruchowej 1.3. Miastenia (MG) przy jednoczesnym wystąpieniu jednego z poniższych punktów <ol style="list-style-type: none"> 1) Pojemność życiowa niższa lub równa 20 ml/kg m.c. 2) Retencja CO₂ (ciśnienie parcjalne powyżej 45 mmHg) 3) Spadki saturacji pomimo pełnej suplementacji tlenem SpO₂ poniżej 93% 4) Narastanie zaburzeń oddechowych wymagających mechanicznej wentylacji lub narastający zespół opuszkowy 5) Brak skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przeciwwskazania do ich stosowania 6) Terapia pomostowa przed zabiegiem operacyjnym 7) Nasilenie objawów miastenii w okresie ciąży 1.4. Zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa udokumentowane, co najmniej dwoma z trzech poniżej wymienionych badań dodatkowych: <ol style="list-style-type: none"> 1) Badanie przeciwciał przeciwnowotworowych 2) Badanie neurofizjologiczne 3) Rezonans magnetyczny 4) Przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania 1.5. Miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe w przypadku nieskutecznego leczenia kortykosteroidami (terapia 2. Rzutu). 1.6. Zespół Guillain-Barré w przypadku wystąpienia jednego z poniższych objawów: <ol style="list-style-type: none"> 1) Narastająca niesprawność ruchowa uniemożliwiająca samodzielne chodzenie obserwowana w okresie 2 tygodni od momentu zachorowania 2) Narastający niedowład mięśni twarzy, 3) Dyzartria, 4) Dysfagia, 5) Zaburzenia oddechowe 1.7. Choroba Devica (NMO): <ol style="list-style-type: none"> 1) Potwierdzona wykonaniem: <ol style="list-style-type: none"> a) Rezonansu magnetycznego mózgu i rdzenia kręgowego b) Badania potencjałów wzrokowych c) Badania przeciwciał przeciwko akwaporynie (AQP4) d) Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego 2) W przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwwskazaniach do jego zastosowania 1.8. Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym: <ol style="list-style-type: none"> 1) Potwierdzona wykonaniem: <ol style="list-style-type: none"> a) Rezonansu magnetycznego mózgu

Zakres	Opis
	b) Badania płynu mózgowo-rdzeniowego c) Badania poziomu przeciwciał przeciw antygenom neuronalnym 2) W przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwwskazaniach do jego zastosowania
Kryteria wyłączenia z programu	Nadwrażliwość na immunoglobuliny lub inny składnik preparatu. W przypadkach wyjątkowych, w których pomimo stwierdzenia obecności przeciwciał przeciwko IgA zachodzi bezwzględna konieczność leczenia immunoglobulinami terapia powinna być prowadzona w Oddziale Intensywnej Terapii
Dawkowanie i sposób podawania	Pierwsze podanie immunoglobulin w dawce 0,4 g/kg m.c. we wlewie iv, ogółem dawka leku 1–2 g/kg m.c. w ciągu 2–5 dni. Kontynuacja leczenia w zależności od stanu neurologicznego wlewami w dawce 0,4 g/kg m.c. – 2,0 g/kg m.c. na cykl, podane w ciągu 2–5 dni. W przypadku terapii podtrzymującej MMN, CIDP i miopatii zapalnych dawkowanie ustala się indywidualnie
Monitorowanie leczenia	Badania przeprowadzone przed pierwszym podaniem leku: <ol style="list-style-type: none"> 1) Morfologia krwi z rozmazem 2) Oznaczenie poziomu kinazy keratynowej 3) Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej 4) Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginowej 5) Proteinogram 6) Oznaczenie poziomu immunoglobulin i podklas IgA lub swoistych przeciwciał Badania przeprowadzone przed pierwszym podaniem leku: <ol style="list-style-type: none"> 1) Morfologia krwi z rozmazem 2) Oznaczenie poziomu kinazy kreatynowej 3) Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej 4) Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginowej 5) Inne indywidualnie ustalone przez lekarza

2 Ocena analizy klinicznej

2.1 Alternatywne technologie medyczne

2.1.1 Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 4. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu choroby neurologiczne (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, M33.0, M33.1, M33.2)

Kraj / region, organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)	
Polska; Stanowisko grupy ekspertów dotyczące stosowanie dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego (Stępień 2011)	Korzystne efekty przynosi leczenie kortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi. Poprawę odnotowuje się także po zastosowaniu IVIg (klasa I) lub PE. Dawka immunoglobulin oraz czas ich stosowania nie zostały ustalone. Stosowanie IVIg jest metodą z wyboru w postaci ruchowo-czuciowej CIDP (siła zalecenia B)
USA; American Society for Apheresis (ASFA 2013)	Kortykosteroidy, plazmafereza i przetoczenia immunoglobulin traktowane są, jako terapie o porównywalnej skuteczności (kat. 1B). Leczenie powinno być rozpoczęte jak najwcześniej w celu powstrzymania demielinizacji. II linia leczenia obejmuje rytuksymab, cyklosporynę, interferon, azatioprynę, cyklofosfamid i leczenie immunosupresyjne.
USA; American Academy of Neurology (AAN 2012)	IVIg jest uważane za skuteczne i powinno być stosowane u chorych z CIDP, jako terapia długoterminowa (poziom A).
USA; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM 2009)	Immunoglobuliny w podaniu dożylnym są terapią o udowodnionej skuteczności w leczeniu CIDP w porównaniu z placebo. Z uwagi na specyfikę choroby leczenie musi być prowadzone długoterminowo (klasa I). Zaleca się stosowanie całkowitej dawki miesięcznej 2g/kg m.c. przez 2-5 dni, stosuje się następujące schematy dawkowania 0,5g/kg m.c./2 tygodnie lub 1g/kg m.c./3 tygodnie lub 2g/kg m.c./1 miesiąc.
Europa; European Federation of Neurological Societies (EFNS 2008)	Konieczność leczenia występuje jedynie u pacjentów z umiarkowanie do znacznie nasiloną niepełnosprawnością. Rekomenduje się podawanie IVIg w dawce 2 g/kg/dzień przez 2 do 5 dni (poziom A) lub podawanie kortykosteroidów (1 mg/kg lub 60 mg/dzień, poziom B).
Kanada; IVIg Hematology and Neurology Expert Panels (Feasby 2007)	IVIg jest rekomendowane w krótkoterminowym leczeniu nowych przypadków CIDP oraz pacjentów z nawrotami choroby. W terapii długoterminowej IVIg jest zalecane w terapii złożonej z innymi lekami immunosupresyjnymi.
Kanada; National Technical Working Group on Blood and Blood Products	IVIg jest rekomendowane, jako terapia krótkoterminowa oraz u chorych z nawrotami choroby. Na zasadzie konsensu ekspertów, IVIg może być rozważane, jako terapia złożona w

Kraj / region, organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
(NTWG) and Canadian Blood Services (CBS) (NTWG/CBS 2005)	połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym w przypadku terapii długoterminowej.
Wielka Brytania; Association of British Neurologist (ABN 2005)	<p>IVIg jest rekomendowane w CIDP z uwagi na koszty terapii.</p> <p>Steroidy mogą być preferowane w pierwszej linii leczenia, podczas gdy IVIg stosowane powinno być u pacjentów nieodpowiadających na leczenie steroidami, lub nieakceptujących profilu bezpieczeństwa terapii steroidami.</p> <p>W przypadku pacjentów z ruchową formą choroby IVIg stanowi pierwszą linię leczenia. IVIg jest rekomendowane w CIDP z uwagi na koszty terapii.</p> <p>Steroidy mogą być preferowane w pierwszej linii leczenia, podczas gdy IVIg stosowane powinno być u pacjentów nieodpowiadających na leczenie steroidami, lub nieakceptujących profilu bezpieczeństwa terapii steroidami.</p> <p>W przypadku pacjentów z ruchową formą choroby IVIg stanowi pierwszą linię leczenia.</p>
Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)	
Polska; Stanowisko grupy ekspertów dotyczące stosowanie dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego (Stępień 2011)	<p>Jedyną skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w MMN, rekomendowaną przez grupę polskich ekspertów, stanowią IVIg. Zgodnie z zaleceniami IVIg powinny być stosowane w dawce 2 g/kg m.c. przez 2–5 dni. Część chorych będzie wymagała kolejnych przetoczeń, w takim przypadku dawka i częstotliwość podania powinny być dobrane indywidualnie.</p> <p>U części chorych konieczne może być dodatkowe leczenie immunosupresyjne (cyklosporyna, azatiopryna, interferon beta-1a lub rytuksymab). Cyklofosfamid, ze względu na swoją potencjalną toksyczność, stanowi opcję mniej użyteczną w MMN.</p> <p>Istnieje możliwość podskórnego stosowania immunoglobulin w MMN. Na podstawie wstępnych wyników badań droga ta zdaje się równie skuteczna i bezpieczna, co podanie dożylne, jak również pozwala na ambulatoryjne stosowanie leku. Jednak brak jest wystarczających dowodów naukowych pozwalających na sformułowanie konkretnych zaleceń dotyczących podskórnego stosowania immunoglobulin.</p> <p>Leczenie z zastosowaniem kortykosteroidów i PE nie jest zalecane z uwagi na brak skuteczności tych terapii w MMN.</p>
USA; American Academy of Neurology (AAN 2012)	IVIg jest zalecaną terapią u pacjentów z MMN (poziom B)
Europa; European Federation of Neurological Sciences / Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS 2010)	<p>Jako leczenie pierwszego rzutu rekomendowane jest podanie IVIg w dawce 2 g/kg przez 2–5 dni, u chorych ze znacznym stopniem niepełnosprawności (poziom A).</p> <p>Kortykosteroidy nie są zalecaną formą leczenia.</p> <p>Jeśli początkowe leczenie jest skuteczne, wówczas należy rozważyć powtórne wlewy w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta (poziom C).</p> <p>Zalecane typowe dawkowanie w leczeniu podtrzymującym to 1 g/kg, co 2–4 tygodnie, lub 2 g/kg, co 4–8 tygodni.</p>
USA; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM 2009)	<p>Immunoglobuliny w podaniu dożylnym stanowią terapię o udowodnionej skuteczności. Prednizon podawany doustnie oraz plazmaferezy nie wykazują skuteczności w tej grupie chorych.</p> <p>Dalsze podawanie immunoglobulin uzależnione jest od odpowiedzi na pierwszy cykl terapii.</p>
Europa; European Federation of Neurological Societies (EFNS 2008)	<p>IVIg są rekomendowane, jako leczenie pierwszego rzutu w MMN, zalecaną dawkę - tj. 2 g/kg - należy podawać przez 2–5 dni (poziom A).</p> <p>Jeżeli terapia okaże się skuteczna, należy rozważyć powtórne wlewy (poziom C).</p> <p>W przypadku długotrwałej terapii zaleca się zmniejszenie dawki, by zweryfikować, czy pacjent nadal wymaga podawania immunoglobulin. Częstotliwość terapii podtrzymującej powinna być uzależniona od indywidualnej odpowiedzi. Typowe dawkowanie to 1 g/kg, co 2–4 tygodnie, lub 2 g/kg, co 4–8 tygodni.</p> <p>Terapia za pomocą plazmaferezy lub kortykosteroidami nie jest zalecana, gdyż nie wykazano ich skuteczności w MMN, co więcej - u niektórych pacjentów obserwowano nasilenie objawów chorobowych w trakcie leczenia kortykosteroidami lub PE.</p>
Kanada; IVIg Hematology and Neurology Expert Panels (Feasby 2007)	IVIg jest rekomendowane w pierwszej linii terapii MMN.
Kanada; National Technical Working Group on Blood and Blood Products (NTWG) and Canadian Blood Services (CBS) (NTWG/CBS 2005)	IVIg jest rekomendowane w pierwszej linii leczenia MMN
Wielka Brytania; Association of British Neurologist (ABN 2005)	<p>IVIg jest jedyną bezpieczną formą leczenia o udowodnionej skuteczności w MMN.</p> <p>IVIg rekomendowane są w leczeniu pacjentów ze znaczną niepełnosprawnością.</p>
Miastenia (MG)	
Polska; Stanowisko grupy ekspertów dotyczące stosowanie dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego (Stępień 2011)	<p>Podawanie IVIg jest skuteczne w leczeniu ostrego pogorszenia MG (przełom miasteniczny) i w celu uzyskania krótkoterminowej poprawy (IA)</p> <p>Skuteczność IVIg jest podobna do skuteczności PE, IVIg jest bezpieczna także u dzieci, kobiet w ciąży oraz ludzi w podeszłym wieku.</p> <p>Nie zaleca się stosowania IVIg, jako przewlekłego leczenia podtrzymującego w MG.</p>
USA; American Society for Apheresis	Podstawowe metody leczenia obejmują: zastosowanie inhibitorów cholinesterazy, tymektomię, leczenie immunosupresyjne oraz plazmaferezę i podanie dożylnie

Kraj / region, organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
(ASFA 2013)	immunoglobulin (kat. 1B-1C).
USA; American Academy of Neurology (AAN 2012)	IVIg powinno być rozważaną opcją leczenia u pacjentów z miastenia (poziom B)
Europa; European Federation of Neurological Societies (EFNS 2010)	Pierwsza linia leczenia obejmuje podawanie inhibitorów cholinesterazy, tymektomię w okresie 1 roku od wystąpienia objawów choroby. Leczenie immunosupresyjne powinno być rozważone u wszystkich pacjentów, u których następuje progresja choroby. Rekomenduje się rozpoczęcie terapii prednizolonem, a w dalszej kolejności bisfosfonianami, antacydem lub azatiopryną.
USA; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM 2009)	Immunoglobuliny w podaniu dożylnym są terapią o udowodnionej skuteczności w leczeniu miastenii. Najlepsze efekty uzyskuje się u pacjentów z najcięższymi objawami (klasa I). Nie wykazano przewagi skuteczności między dożylnym podaniem immunoglobulin a plazmaferezą, uznaje się je, zatem za interwencje o porównywalnej skuteczności.
Europa; European Federation of Neurological Societies (EFNS 2008)	Immunoglobuliny w podaniu dożylnym są skuteczną formą leczenia zaostrzeń miastenia oraz krótkoterminowego leczenia ciężkiej miastenii (poziom A). Plazmafereza wykazuje porównywalną skuteczność do IVIg.
Kanada; IVIg Hematology and Neurology Expert Panels (Feasby 2007)	<u>Dorośli i dzieci:</u> IVIg jest rekomendowane u pacjentów z ciężką postacią miastenii IVIg może być rozważaną formą terapii u pacjentów w okresie poprzedzającym zabieg operacyjny w celu stabilizacji stanu pacjenta. <u>Noworodki:</u> Na podstawie konsensusu ekspertów uznano, że IVIg może być rozważaną metodą leczenia u noworodków z ciężką postacią miastenii.
Kanada; National Technical Working Group on Blood and Blood Products (NTWG) and Canadian Blood Services (CBS) (NTWG/CBS 2005)	<u>Dorośli i dzieci:</u> IVIg jest rekomendowane u pacjentów z ciężką postacią miastenii IVIg może być rozważaną formą terapii u pacjentów w okresie poprzedzającym zabieg operacyjny w celu stabilizacji stanu pacjenta IVIg nie jest zalecane u pacjentów z przewlekłą postacią miastenii <u>Noworodki:</u> Na podstawie konsensusu ekspertów uznano, że IVIg może być rozważaną metodą leczenia u noworodków z ciężką postacią miastenii.
Wielka Brytania; Association of British Neurologist (ABN 2005)	IVIg powinno być stosowane w przypadku ostrego pogorszenia w miastenii. IVIg jest wygodniejsze w terapii i posiada bardziej korzystny profil bezpieczeństwa niż PE. Nie odnaleziono dowodów skuteczności IVIg w stabilnej postaci miastenii i terapii długoterminowej.
Zespoły paranowotworowe (ogółem)	
Polska; Stanowisko grupy ekspertów dotyczące stosowanie dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego (Stępień 2011)	Opisywano przypadki korzystnego efektu terapeutycznego IVIg w neuromiotonii, paraneoplastycznym zespole opośklonie-ataksja u dzieci z neuroblastoma, a także w zapaleniu układu limbicznego.
USA; American Society for Apheresis (ASFA 2013)	Terapia immunosupresyjna zazwyczaj nie wykazuje skuteczności w leczeniu neurologicznych zespołów paranowotworowych. Leczenie zazwyczaj obejmuje podawanie kortykosteroidów oraz terapię nowotworu powodującego wystąpienie objawów. Leczenie immunoglobulinami w podaniu dożylnym wykazuje skuteczność u pacjentów, z obecnością przeciwciał anti-Hu i anti-Yo.
Europa; European Federation of Neurological Societies (EFNS 2008)	Nie jest możliwe sformułowanie zaleceń dotyczących stosowania IVIg w zespołach paranowotworowych, takich jak: neuromiotonia paranowotworowa, neuropatia czuciowa, zwyrodnienie mózdzku, zapalenie limbicznego mózgu.
Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona	
Polska; Stanowisko grupy ekspertów dotyczące stosowanie dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego (Stępień 2011)	Można podjąć próbę leczenia IVIg pacjentów z LEMS o etiologii paranowotworowej. U pacjentów z LEMS stosować można również kortykosteroidy, leki immunosupresyjne, PE.
USA; American Society for Apheresis (ASFA 2013)	Podstawowe leczenie ukierunkowane jest na immunosupresję. Amifampirydyna oraz 3,4-diaminopirydyna stosowane są w pierwszej linii leczenia. Inhibitory cholinesterazy wykazują się mniejszą skutecznością. Skuteczność wykazuje również terapia immunosupresyjna z zastosowaniem prednizonu, prednizolonu lub azatiopryny. Poza tym można stosować IVIg, którego skuteczność wykazano w badaniach klinicznych.
USA; American Academy of Neurology (AAN 2012)	IVIg wydaje się być skuteczne w leczeniu zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona (poziom 3)
Europa; European Federation of Neurological Societies (EFNS 2010)	Leczenie z wyboru obejmuje stosowanie IVIg lub 3,4-diaminopirydyny.
USA; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM 2009)	Podanie dożylnych immunoglobulin może być stosowane w leczeniu zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona (klasa III).

Kraj / region, organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa; European Federation of Neurological Societies (EFNS 2008)	Terapia dożylna immunoglobulinami może być rozważana w przypadku pacjentów z LEMS.
Kanada; IVIg Hematology and Neurology Expert Panels (Feasby 2007)	IVIg jest rekomendowane w leczeniu LEMS.
Kanada; National Technical Working Group on Blood and Blood Products (NTWG) and Canadian Blood Services (CBS) (NTWG/CBS 2005)	IVIg jest rekomendowane w leczeniu LEMS.
Wielka Brytania; Association of British Neurologist (ABN 2005)	Krótkoterminowa terapia IVIg może być rozważana u pacjentów z LEMS o etiologii niezwiązanej z procesem nowotworowym. Nieodnaleziono dowodów skuteczności terapii długoterminowej.
Miopatie zapalne	
Polska; Stanowisko grupy ekspertów dotyczące stosowanie dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego (Stępień 2011)	IVIg uznawane jest za metodę leczenia z wyboru u pacjentów z zapaleniem skórno-mięśniowym. U pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby IVIg stosowane może być w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi. IVIg może być brane pod uwagę w leczeniu pacjentów z zapaleniem wielomięśniowym, którzy nie uzyskali wystarczającej poprawy na leczenie immunosupresyjne.
USA; American Society for Apheresis (ASFA 2013)	Nie jest znana optymalna metoda leczenia. Stosuje się leczenie immunosupresyjne oraz immunomodulujące, mające na celu zmniejszenie dawki podawanych kortykosteroidów. W chorobie nawrotowej oraz odpornej na leczenie w drugiej linii leczenia stosuje się: podwyższoną dawkę kortykosteroidów, azatioprynę, metotreksat, rytuksymab, lub immunoglobuliny w podaniu dożylnym.
USA; American Academy of Neurology (AAN 2012)	IVIg wydaje się być skuteczne w leczeniu zapalenia skórno-mięśniowego u chorych nieodpowiadających na inne leczenie (poziom 3)
Europa; European Federation of Neurological Societies (EFNS 2008)	Podanie dożylnych immunoglobulin jest zalecane w leczeniu zapalenia skórno-mięśniowego, u pacjentów, którzy nie odpowiadają na podawanie kortykosteroidów (poziom B). IVIg zalecane jest w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym, jako terapia zmniejszająca podawanie kortykosteroidów (poziom C). Immunoglobuliny w podaniu dożylnym może być rozważaną formą terapii pacjentów z zapaleniem wielomięśniowym, którzy nie odpowiadają na terapię immunosupresyjną (poziom C).
Kanada; IVIg Hematology and Neurology Expert Panels (Feasby 2007)	IVIg nie jest zalecane w monoterapii w zapaleniu skórno-mięśniowym. IVIg jest zalecane w terapii złożonej (np. w połączeniu z kortykosteroidami) u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na inne leczenie immunosupresyjne. IVIg nie jest zalecane w leczeniu IBM. IVIg jest rekomendowaną formą terapii pacjentów z zapaleniem wielomięśniowym po niepowodzeniu leczenia I linii.
Kanada; National Technical Working Group on Blood and Blood Products (NTWG) and Canadian Blood Services (CBS) (NTWG/CBS 2005)	Nie jest rekomendowana monoterapia IVIg w zapaleniu skórno-mięśniowym. IVIg jest rekomendowane, jako terapia złożona razem z leczeniem immunosupresyjnym u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli wystarczająco na leczenie immunosupresyjne. IVIg jest również zalecane w terapii złożonej z innymi lekami, jako terapia mająca na celu obniżenie dawki podawanych kortykosteroidów. IVIg jest rekomendowaną formą terapii pacjentów z zapaleniem wielomięśniowym po niepowodzeniu leczenia I linii (kortykosteroidy)
Wielka Brytania; Association of British Neurologist (ABN 2005)	IVIg może stanowić opcję leczenia w zapaleniu skórno-mięśniowym u pacjentów z nawrotami choroby lub nieodpowiadających na inne terapie. Nie odnaleziono wystarczających dowodów skuteczności w stosowaniu IVIg w pierwszej linii terapii oraz w terapii długoterminowej. IVIg może stanowić opcję leczenia pacjentów z zapaleniem wielomięśniowym.
Zespół Devica (OMN)	
USA; American Society for Apheresis (ASFA 2013)	W ostrych atakach ADEM stosuje się wysokie dawki steroidów podawanych dożylnie, w przypadku braku poprawy stosuje się równoległe plazmaferezę. U pacjentów z nawrotami choroby, opornych na terapię steroidami stosuje się plazmaferezę. Profilaktyka mająca na celu ograniczenie kolejnych ataków choroby obejmuje leczenie immunosupresyjne i immunomodulacyjne, z zastosowaniem m.in.: metotreksatu, rytuksymabu, interferonu, azatiopryny, cyklofosfamidu, prednizonu, IVIg, mitoksantronu i mykofenolanu mofetylu.
Europa; European Federation of Neurological Societies (EFNS 2008)	IVIg może wykazywać skuteczność w leczeniu pacjentów z ADEM, niemniej jednak powinien być stosowany u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię wysokimi dawkami steroidów. Alternatywą dla IVIg może być plazmafereza.
Zespół Guillain-Barré	
Polska; Stanowisko grupy ekspertów dotyczące stosowanie dożylnych	Leczeniem z wyboru chorych z GBS jest IVIg oraz PE, obie terapie powinny być traktowane, jako opcje równoważne. Dożylnie wlewy immunoglobulin zalecane są w średnio ciężkiej i

Kraj / region, organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego (Stępień 2011)	<p>ciężkiej postaci GBS, głównie u chorych niezdolnych do samodzielnego chodzenia (stopień niepełnosprawności >2), a także u chorych zagrożonych unieruchomieniem.</p> <p>Stosowanie IVIg jest proste i bezpieczne dla chorego z GBS oraz jest szerzej dostępne w szpitalach niż zabiegi PE. Leczenie IVIg powoduje mniej reakcji niepożądanych niż PE. W przypadku współwystępujących zaburzeń hemodynamicznych, zastosowanie PE nie jest rekomendowane. Optymalna dawka IVIg i czas leczenia nie zostały jak dotąd jednoznacznie ustalone, przytoczono zalecenia EFNS, wg. których rekomenduje się stosowanie IVIg w dawce 0,4 g/kg m.c. przez kolejnych 5 dni. Leczenie należy rozpocząć natychmiast po ustaleniu rozpoznania choroby, najlepiej w ciągu pierwszych dwóch tygodni.</p> <p>Pomimo podjęcia próby leczenia IVIg, nie wszyscy chorzy na nie odpowiadają. W przypadku pogorszenia się stanu klinicznego należy rozważyć zastosowanie PE. Jeżeli pojawiły się nawroty choroby u chorych, którzy odnieśli korzyść z wcześniejszego leczenia, zaleca się ponowne zastosowanie IVIg.</p> <p>Sekwencyjne leczenie IVIg po PE nie jest rekomendowane, gdyż nie wykazano dodatkowych korzyści z terapii kombinacyjnej w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie PE.</p>
USA; American Society for Apheresis (ASFA 2013)	<p>Zgodnie z zaleceniami u pacjentów z GBS (postać AIDP) zalecane jest wykonanie plazmaferezy, 5 do 6 razy przez 10–14 dni. Zwykle wymianie podlega łącznie 200–250 ml osocza na kg m.c. (40–50 ml/kg m.c. w pojedynczym zabiegu) (kat. 1A). W przypadku pacjentów stosujących IVIg, u których wystąpił nawrót choroby zaleca się zastosowanie dodatkowego leczenia, zazwyczaj PE (kat. 2C). U chorych z aksonalną postacią AIDP lecznicza PE może mieć większe potencjalne korzyści niż IVIg.</p>
USA; American Academy of Neurology (AAN 2012)	<p>IVIg powinno być stosowane u dorosłych z GBS (poziom A), nie odnaleziono wystarczających dowodów, aby rekomendować podawanie IVIg w populacji pediatrycznej (poziom U).</p> <p>IVIg jest porównywalnie skuteczne, co plazmafereza w leczeniu chorych z GBS (Poziom A)</p> <p>Nie powinno się stosować jednocześnie IVIg i plazmaferezy u chorych z GBS (poziom B)</p>
USA; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM 2009)	<p>U dorosłych pacjentów z GBS, którzy wymagają pomocy przy chodzeniu (stopień niepełnosprawności ≥ 2) rekomendowane jest rozpoczęcie podawania IVIg w ciągu dwóch tygodni od wystąpienia objawów choroby. Zaleca się stosowanie IVIg w dawce 0,4 g/kg m.c. przez kolejnych 5 dni (klasa I).</p> <p>Brak jest badań klinicznych porównujących IVIg z PLC lub leczeniem wspomagających w terapii dorosłych pacjentów z GBS. PE stanowiło ugruntowaną terapię jeszcze przed opublikowaniem prac dla IVIg, z tego względu w populacji dorosłych z GBS dostępne są wyłącznie prace porównujące bezpośrednio IVIg względem PE. Można wnioskować o porównywalnej skuteczności obu form leczenia. W przypadku pacjentów pediatrycznych z GBS skuteczność IVIg została potwierdzona w nielicznych badaniach porównujących IVIg względem leczenia wspomagającego.</p>
Europa; European Federation of Neurological Societies (EFNS 2008)	<p>Zgodnie z zaleceniami w pierwszej linii leczenia GBS rekomendowane jest podawanie IVIg w dawce 0,4 g/kg na dobę przez kolejnych 5 dni lub zastosowanie PE; skuteczność obu metod jest porównywalna (poziom A).</p> <p>Z kolei leczenie immunoglobulinami wywołuje mniej reakcji niepożądanych w porównaniu z PE (poziom B).</p> <p>Stosowanie sekwencyjne IVIg po PE nie jest rekomendowane, gdyż nie przynosi dodatkowych korzyści w porównaniu z monoterapią (poziom B).</p> <p>Podawanie wysokiej dożylniej dawki metyloprednizolonu wraz z IVIg może powodować niewielkie, krótkotrwałe korzyści zdrowotne (poziom C).</p> <p>W przypadku pediatrycznych pacjentów, którzy na ogół mają lepsze rokowania, w pierwszej linii leczenia należy stosować IVIg (poziom C).</p> <p>Ponowne leczenie IVIg zalecane jest w przypadku wystąpienia nawrotu choroby u pacjentów, którzy odnieśli korzyść z pierwszego kursu IVIg. Chorzy, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie po pierwszym kursie IVIg, również mogą otrzymać kolejny wlew, aczkolwiek brak jest wystarczających dowodów naukowych na potwierdzenie skuteczności terapii u tych pacjentów.</p> <p>Autorzy wskazują na brak możliwości sformułowania zaleceń dotyczących leczenia IVIg pacjentów z łagodnym przebiegiem GBS lub z ZMF.</p>
Kanada; IVIg Hematology and Neurology Expert Panels (Feasby 2007)	<p>IVIg jest rekomendowane w leczeniu GBS u pacjentów, u których objawy choroby wystąpiły nie później niż w ciągu ostatnich 2 tygodni i:</p> <ul style="list-style-type: none"> - posiadają, co najmniej 3 stopień ciężkości objawów - posiadają niższy niż 3 stopień ciężkości objawów GBS, ale choroba postępuje <p>IVIg może być stosowane również u pacjentów z nawrotami choroby, którzy byli leczeni wcześniej IVIg.</p> <p>IVIg zalecane jest również u pacjentów z GBS, z odmianą Miller-Fisher.</p>
Wielka Brytania; Association of British Neurologist (ABN 2005)	<p>W przypadku dzieci i dorosłych z ciężkim GBS, którzy nie są w stanie samodzielnie chodzić, zaleca się rozpoczęcie stosowania IVIg w ciągu dwóch tygodni od wystąpienia objawów choroby.</p> <p>Skuteczność leczenia IVIg jest porównywalna z PE, z kolei terapia IVIg jest bardziej skuteczna w porównaniu z leczeniem wspomagającym w populacji pediatrycznej. Ponowne zastosowanie IVIg jest zalecane w przypadku wystąpienia nawrotu choroby u pacjentów, którzy odnieśli korzyść z pierwszego kursu, lub u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie w pierwszym kursie IVIg.</p> <p>Rekomendowaną dawką IVIg jest 0,4 g/kg na dobę stosowaną przez 5 kolejnych dni.</p>

Kraj / region, organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	Leczeniem alternatywnym dla IVIg w GBS jest stosowanie PE. Wymiana osocza trwa około trzech godzin i powtarzana jest przez 5 dni w okresie 10 dni. Metoda ta jest mniej komfortowa i może powodować nieznacznie więcej działań niepożądanych niż leczenie immunoglobulinami.
Kanada; National Technical Working Group on Blood and Blood Products (NTWG) and Canadian Blood Services (CBS) (NTWG/CBS 2005)	IVIg jest rekomendowane w leczeniu GBS u pacjentów, u których objawy choroby wystąpiły nie później niż w ciągu ostatnich 2 tygodni i: - posiadają, co najmniej 3 stopień ciężkości objawów - posiadają niższy niż 3 stopień ciężkości objawów GBS, ale choroba postępuje IVIg może być stosowane również u pacjentów z nawrotami choroby, którzy byli leczeni wcześniej IVIg.
Zespół Rasmussena (G04.8 - Inne zapalenie mózgu, rdzenia kręgowego oraz mózgu i rdzenia kręgowego)	
Kanada; IVIg Hematology and Neurology Expert Panels (Feasby 2007)	IVIg może być stosowane krótkoterminowo u pacjentów z zespołem Rasmussena. IVIg nie jest rekomendowane do stosowania długoterminowego, standard terapii stanowi leczenie chirurgiczne.

Świadczenie przetoczenia IVIg rozliczane jest obecnie w ramach leczenia szpitalnego, jako Leczenie przetoczeniami immunoglobulin (kod produktu: 5.53.01.0001401), zgodnie z Katalogiem świadczeń do sumowania. Wycena świadczenia związanego z podaniem IVIg jest niezależna od zastosowanego preparatu.

Tabela 5. Koszt podania immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego

Świadczenie	Kod produktu	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt
Leczenie przetoczeniami immunoglobulin (za każdy 1 gram)	5.53.01.0001401	6 pkt	52,00 zł	312,00 zł

Tabela 6. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (poziom odpłatności: ryczałt) – poniżej wyróżniono wskazania zgodne ze przedmiotem niniejszego aneksu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, kod EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania refundowane	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
Mycophenolas mofetil	CellCept, tabl., 500 mg, 50 tabl., 5909990707515	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	308,90	308,90	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna ; Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)
	CellCept, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps., 5909990707614		308,90	308,90		
	CellCept, proszek do sporz. zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml, 110 g, 5909990980918		427,40	427,40		
	Mycophenolate mofetil Apotex, kaps., 250 mg, 100 kaps., 5909990718375		308,90	308,90		
	Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl., 5909990718405		308,90	308,90		
	Mycophenolate mofetil Sandoz 500, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl., 5909990715268		167,15	167,15		
	Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg, 100 kaps., 5909990807703		163,75	163,75		
	Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl., 5909990807741		163,75	163,75		
	Myfenax, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps., 5909990638185		308,90	308,90		
	Myfenax, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl., 5909990638208		308,90	308,90		
	Mycophenolate Mofetil Accord, tabl. powł., 500 mg, 50 szt., 5909990750993		134,26	134,26		
Mycophenolate Mofetil Accord, kaps. twarde, 250 mg, 100 szt., 5909990754472	134,26	134,26				

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, kod EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania refundowane	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg, 20 tabl., 5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	8,32	1,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillain - Barre); Obturacyjne choroby płuc, choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż wymienione w ChPL; Stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szpiku
	Encorton, tabl., 5 mg, 20 tabl., 5909990297016		12,10	5,92		
	Encorton, tabl., 5 mg, 100 tabl., 5909990297023		29,62	29,62		
	Encorton, tabl., 10 mg, 20 szt., 5909990405329		20,34	11,85		
	Encorton, tabl., 20 mg, 20 szt., 5909990405428		27,95	23,70		
Pyridostigmini bromidum	Mestinon, tabl. drażowane, 60 mg, 150 tabl., 5909991014421	188.0, Leki parasympatykami metyczne - bromek pirydostrygminy	121,62	121,62	Miastenia	x
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłuż. uwalnianiu, twarde, 0,5 mg, 30 kaps., 5909990051052	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny – takrolimus	90,31	84,85	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia ; Idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek – w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności
	Advagraf, kaps. o przedłuż. uwalnianiu, twarde, 1 mg, 30 kaps., 5909990051076		169,69	169,69		
	Advagraf, kaps. o przedłuż. uwalnianiu, twarde, 5 mg, 30 kaps., 5909990051137		812,51	812,51		
	Advagraf, kaps. o przedłuż. uwalnianiu, twarde, 3 mg, 30 kaps., 5909990699957		484,54	484,54		
	Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps., 5909990783489		90,31	84,85		
	Cidimus, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps., 5909990783533		797,14	797,14		
	Cidimus, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps., 5909990783571		163,60	163,60		
	Prograf, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps., 5909990447213		169,69	169,69		
	Prograf, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps., 5909990447312		812,51	812,51		
	Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps., 5909991148713		90,31	84,85		
	Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps., 5909990821006		82,49	82,49		
	Tacni, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps., 5909990821228		156,80	156,80		
	Tacni, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps., 5909990821280		734,77	734,77		
	Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps., 5909990836857		73,98	73,98		
	Taliximun, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps., 5909990836888		133,55	133,55		
Taliximun, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps., 5909990836949	597,56	597,56				

2.1.2 Wybór komparatorów w analizie klinicznej

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

Tabela 7. Zestawienie komparatorów w poszczególnych wskazaniach

Wskazanie	Komparator	Uzasadnienie wyboru
Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)	Plazmafereza, kortykosteroidy	Wybór oparto o aktualne wytyczne postępowania klinicznego oraz status refundacyjny (technologie refundowane w Polsce).
Wielooogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)	Plazmafereza, immunoadsorpcja	
Miastenia	Plazmafereza	
Zespoły paranowotworowe	Plazmafereza, kortykosteroidy	
Miopatie zapalne	Plazmafereza	
Choroba Devica	Plazmafereza, leki immunosupresyjne	
Zespół Guillain-Barré	Plazmafereza, leki immunosupresyjne, rytuksymab	
Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym	Plazmafereza, leki immunosupresyjne	

2.2 Opublikowane przeglądy systematyczne

Tabela 8. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną immunoglobulin w chorobach neurologicznych

Badanie, metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Bright 2014</p> <p>Źródła finansowania: xxx</p> <p>Cel: Opcje leczenia CIDP</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do końca grudnia 2012 roku</p>	<p>Populacja: CIDP</p> <p>Interwencja: IVIg</p> <p>Komparatory: PLC, PE, kortykosteroidy, rytuksymab, metotreksat, interferon</p> <p>Punkty końcowe: siła mięśni, kondycja nerwów, własna ocena stanu pacjenta</p> <p>Metodyka: badania randomizowane</p>	<p>Włączone badania: 9 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>CIDP: w czwartym miesiącu obserwacji 77,8% pacjentów z grupy IVIg i 22,2% pacjentów z grupy placebo oceniło swój stan jak dobry. W badaniu Vermeulen 26.7% pacjentów otrzymujących IVIg i 23.6% pacjentów otrzymujących PLC uzyskało poprawę w skali Rankin o 1 punkt między 16a 23 dniem obserwacji (OR 1.21, 95% CI 0.21-6.80), nieuzyskano różnic istotnych statystycznie.</p> <p>W badaniu Latov 54% pacjentów z grupy IVIg i 21% pacjentów z grupy placebo odpowiedziało na leczenie (OR 4.54, 95% CI 2.01-10.28, p < 0.001).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: IVIg i kortykosteroidy pozostają pierwszą linią leczenia CIDP. Obiecujące wyniki dają terapię z użyciem przeciwciał monoklonalnych..</p>
<p>Eftimov 2013</p> <p>Źródła finansowania: brak danych</p> <p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa IVIg w populacji chorych na CIDP</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: b.d.</p>	<p>Populacja: CIDP (rozpoznanie lub podejrzenie)</p> <p>Interwencja: IVIg</p> <p>Komparatory: PLC, PE, kortykosteroidy</p> <p>Punkty końcowe: stopień niepełnosprawności, bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka: badania randomizowane</p>	<p>Włączone badania: 8 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>CIDP: IVIg vs PLC (5 badań): Częstość istotnej statystycznie poprawy niepełnosprawności (w czasie do 1 mies. po leczeniu IVIg) wg skali użytej w badaniu (różne skale): RB = 2,40 (95% CI: 1,72; 3,36). Częstość poprawy o ≥ 1 stopień w skali Rankina (3 badania): RB = 2,40 (95% CI: 0,98; 5,83). Długoterminowa ocena (1 badanie): IVIg istotnie bardziej niż placebo zmniejsza niepełnosprawność chorych w czasie 24 i 48 tyg. CIDP; IVIg vs aktywny komparator: brak istotnych różnic w ocenie stopnia niepełnosprawności w pomiędzy IVIg a PE, prednizolonem i metylprednizolonem. Analiza bezpieczeństwa: brak istotnych statystycznie różnic w częstości AEs pomiędzy IVIg a placebo i steroidami. Łagodne i przemijające AEs odnotowano u 49% chorych leczonych IVIg, a poważne (serious) AEs u 6% (podobny odsetek dla PE i kortykosteroidów). Częstość SAEs (IVIg vs PLC): RR = 0,82 (95% CI: 0,36; 1,87).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Immunoglobulina dożylna zmniejsza niepełnosprawność wynikającą z CIDP w okresie do 24 tygodni leczenia, a w porównaniu z placebo nawet do 48 tygodni. Krótszy schemat terapii wykazuje podobną skuteczność do plazmaferezy i stosowanego doustnie prednizolonu. Konieczne jest wykonanie kolejnych badań w celu porównania długookresowej skuteczności immunoglobulin, plazmaferezy oraz kortykosteroidów.</p>
<p>Hughes 2012</p> <p>Źródła finansowania: środki publiczne</p> <p>Cel: Ocena skuteczności stosowania IVIg w leczeniu GBS</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p>	<p>Populacja: GBS</p> <p>Interwencja: IVIg</p> <p>Komparatory: PLC, brak leczenia, PE, immunoadsorpcja, lub połączenie terapii</p> <p>Punkty końcowe: stopień</p>	<p>Włączone badania: 12 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>GBS: IVIg vs PE; Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w poprawie stopnia niepełnosprawności: MD = 0,02 (95% CI: -0,20; 0,25). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w pozostałych analizowanych punktach końcowych. IVIg w porównaniu do braku leczenia (supportive care) istotnie skraca czas dojścia do siebie (recovery). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości</p>

Badanie, metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do sierpnia 2011</p>	<p>niepełnosprawności, bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka: badania randomizowane</p>	<p>występowania AEs: RR = 0,84 (95% CI: 0,54; 1,30), ale częstość przerwania terapii była istotnie mniejsza dla IVIg niż PE: RR = 0,14 (95% CI: 0,05; 0,36). W małych badaniach prowadzonych w populacji dzieci zaobserwowano trend wskazujący na większą korzyść ze stosowania dużej dawki (high-dose) IVIg ni małej dawki (low-dose) i brak różnic, kiedy standardowa dawka podawana była w czasie 2 vs 5 dni.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: W zaawansowanej postaci GBS leczenie IVIg, rozpoczęte w ciągu 14 dni od wystąpienia objawów, ma podobną skuteczność jak PE. Nie obserwuje się znaczących różnic w częstości występowaniu AE pomiędzy terapiami. IVIg wiąże się z mniejszym ryzykiem przedwczesnego zakończenia terapii.</p>
<p>Gordon 2012</p> <p>Źródła finansowania: środki publiczne</p> <p>Cel: Leczenie immunomodulacyjne i immunosupresyjne w zapaleniu skórno-mięśniowym i wielomięśniowym</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do końca sierpnia 2011 roku</p>	<p>Populacja: <u>zapalenie skórno-mięśniowe, oraz wielomięśniowe zdiagnozowane lub prawdopodobne</u></p> <p>Interwencja: IVIg</p> <p>Komparatory: placebo, leczenie immunosupresyjne lub immunomodulujące</p> <p>Punkty końcowe: siła mięśni</p> <p>Metodyka: badania randomizowane, lub pseudorandomizowane</p>	<p>Włączone badania: 14 RCT, w tym jedno dotyczyło IVIg</p> <p>Kluczowe wyniki: Istotna statystycznie poprawa w sile mięśni po 3 miesiącach obserwacji.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: IVIg statystycznie skuteczniejszy od grupy kontrolnej leczonej placebo.</p>
<p>Wang 2012</p> <p>Źródła finansowania: prawdopodobnie środki publiczne</p> <p>Cel: IVIg w leczeniu PM i DM</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do końca 2011 roku</p>	<p>Populacja: <u>zapalenie skórno-mięśniowe, oraz wielomięśniowe zdiagnozowane lub prawdopodobne</u></p> <p>Interwencja: IVIg</p> <p>Komparatory: b.d.</p> <p>Punkty końcowe: skuteczność, bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka: badania randomizowane i inne badania prospektywne</p>	<p>Włączone badania: 14 badań</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>PM/DM: po zastosowaniu IVIg uzyskano poprawę stanu u 27,3–93,3% pacjentów.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: IVIg jest skuteczne w leczeniu dorosłych pacjentów z PM/DM. IVIg zalecane w szczególności u pacjentów z nawrotem, szybko postępującą chorobą lub o ostrym przebiegu oraz pacjentów z przeciwwskazaniami do kortykosteroidów</p>
<p>Gajdos 2012</p> <p>Źródła finansowania: środki publiczne</p> <p>Cel: Stosowanie IVIg w MG</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do końca sierpnia 2011 roku</p>	<p>Populacja: <u>MG</u></p> <p>Interwencja: IVIg</p> <p>Komparatory: brak leczenia, PE, PLC</p> <p>Punkty końcowe: QMGS, MMS</p> <p>Metodyka: badania randomizowane i pseudorandomizowane</p>	<p>Włączone badania: 7 badań</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>MG: Średnia różnica w QMGS w porównaniu z placebo wyniosła -1,60 (95%CI -3,23–0,03). Nie wykazano różnicy w średniej wartości MMS -1,00; 95% CI -7,72–5,72. Średnia różnica w QMGS w porównaniu z PE wyniosła (-1,50; 95% CI -3,43–0,43) po 14 dniach obserwacji. W pozostałych badaniach również nie wykazano różnicy istotnej statystycznie między IVIg i PE.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Zidentyfikowano dowody na wyższą skuteczność IVIg względem placebo w leczeniu przełomu miastenicznego oraz porównywalną skuteczność względem technologii komparatywnych: plazmaferezy oraz doustnym metyloprednizonem (z powodu braku mocy statystycznej badania). Nie odnaleziono dowodów na skuteczność IVIg u pacjentów z przewlekłą postacią miastenii.</p>
<p>Gimetto 2012</p> <p>Źródła finansowania: środki publiczne</p> <p>Cel: leczenie neuropatii paranowotworowych</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do końca lutego 2012 roku</p>	<p>Populacja: <u>zespoły paranowotworowe</u></p> <p>Interwencja: IVIg</p> <p>Komparatory: różne formy leczenia, m. in. leczenie immunomodulujące i biologiczne</p> <p>Punkty końcowe: poprawa stanu pacjenta, bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka: dowody najwyższej jakości</p>	<p>Włączone badania: przegląd obejmuje 6 badań nierandomizowanych, w tym 2 badania obejmujące również pacjentów z neuropatią ruchowo-czuciową</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>Zespoły paranowotworowe: w jednym z badań 17 pacjentów otrzymywało IVIg w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią (7 pacjentów). W wyniku leczenia uzyskano poprawę u jednego pacjenta, stabilizację choroby u 8 pacjentów, pogorszenie stanu u 7 pacjentów. Stan jednego pacjenta był nieznanym.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: nie można wykazać skuteczności IVIg w leczeniu zespołów paranowotworowych z uwagi na brak wysokiej jakości dowodów naukowych.</p>

Badanie, metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Sato 2012 Źródła finansowania: b.d. Cel: Leczenie choroby Devica Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 20 lipca 2011 roku</p>	<p>Populacja: <u>NMO</u> Interwencja: IVIg Komparatory: różne formy leczenia Punkty końcowe: b.d. Metodyka: badania randomizowane</p>	<p>Włączone badania: badania jednoramienne i serie przypadków Kluczowe wyniki: NMO: dowody na temat zastosowania IVIg w chorobie Devica autorzy opisali, jako anegdotyczne Wnioski autorów przeglądu: nie można wykazać skuteczności IVIg w leczeniu NMO z uwagi na brak wysokiej jakości dowodów naukowych.</p>
<p>Keogh 2011 Źródła finansowania: środki publiczne Cel: Leczenie zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do końca września 2010 roku</p>	<p>Populacja: <u>LEMS</u> Interwencja: IVIg Komparatory: PLC, inne leczenie Punkty końcowe: siła mięśni, parametry biochemiczne, bezpieczeństwo Metodyka: badania randomizowane</p>	<p>Włączone badania: 7 badań, w tym 1 badanie oceniające skuteczność IVIg Kluczowe wyniki: LEMS: wykazano istotną statystycznie poprawę w sile mięśni kończyn i nie istotną statystycznie poprawę w wartościach parametrów biochemicznych. Poprawa stanu pacjenta była obserwowana przez 8 tygodni. Wnioski autorów przeglądu: W jednym badaniu RCT wykazano skuteczność IVIg (8 tyg.) w leczeniu pacjentów z LEMS.</p>
<p>Gaebel 2009 Źródła finansowania: środki publiczne Cel: IVIg w leczeniu CIDP Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do końca 2009 roku</p>	<p>Populacja: <u>CIDP</u> (rozpoznanie lub podejrzenie) Interwencja: IVIg Komparatory: PE, PLC, kortykosteroidy Punkty końcowe: zmiana w stopniu niepełnosprawności, jakość życia, bezpieczeństwo Metodyka: badania randomizowane</p>	<p>Włączone badania: 9 RCT Kluczowe wyniki: CIDP: nie wykazano istotnie statystycznych różnic w skuteczności między stosowaniem IVIg i innych aktywnych komparatorów. Metaanaliza wyników w zakresie punktu końcowego zmiana w stopniu niepełnosprawności w badaniach kontrolowanych placebo wykazała istotność statystyczną -0,65 (95% CI -1,08—-0,23) Wnioski autorów przeglądu: IVIg jest statystycznie skuteczniejszy niż placebo w redukcji niepełnosprawności. Skuteczność IVIg jest porównywalna do plazmaferezy oraz doustnego prednizonu.</p>
<p>van Schaik 2009 Źródła finansowania: środki publiczne Cel: IVIg w leczeniu MMN Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do końca marca 2007 roku</p>	<p>Populacja: <u>MMN</u> (rozpoznanie lub podejrzenie) Interwencja: IVIg Komparatory: PLC, inne leczenie Punkty końcowe: siła mięśni, bezpieczeństwo, niepełnosprawność Metodyka: badania randomizowane</p>	<p>Włączone badania: 4 RCT Kluczowe wyniki: MMN: Poprawę w sile mięśni uzyskano u 78% pacjentów w grupie IVIg i 4% pacjentów w grupie placebo. Poprawę w zakresie niepełnosprawności uzyskano u 39% pacjentów grupy IVIg i 11% pacjentów grupy placebo. Nie obserwowano poważnych działań niepożądanych. Łagodne działania niepożądane występowały u 71% pacjentów leczonych IVIg. Wnioski autorów przeglądu: Ograniczone dowody z badań RCT pokazują korzystny efekt IVIg na siłę mięśni. Nie odnotowano statystycznie istotnego wpływu na poprawę niepełnosprawności.</p>
<p>Hughes 2007 Źródła finansowania: środki publiczne Cel: Przedstawienie najlepszych dowodów naukowych dotyczących zastosowania immunoterapii w leczeniu GBS Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do lipca 2006</p>	<p>Populacja: <u>GBS</u> Interwencja: IVIg Komparatory: PE, standardowe leczenie, immunoadsorcja, kortykosterydy Punkty końcowe: różnica średnich ważonych w skali niepełnosprawności, bezpieczeństwo Metodyka: badania randomizowane</p>	<p>Włączone badania: 5 RCT Kluczowe wyniki: GBS: poprawa w 7-stopniowej skali niepełnosprawności u pacjentów leczonych IVIg była porównywalna do tej odnotowanej u pacjentów leczonych PE, różnica średniej ważonej (-0,02, 95%CI: -0,17—1,47). Nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy wyników dla pozostałych punktów końcowych w porównaniach IVIg vs PE. Wnioski autorów przeglądu: Nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy IVIg i PE w odniesieniu do wpływu na ogólny stopień niesprawności, niesprawność lub zgon po roku od zakończenia leczenia, czas do odzyskania zdolności do samodzielnego chodzenia czy występowanie nawrotów.</p>
<p>Gurcan 2007 Źródła finansowania: b.d. Cel: Ocena skuteczności różnych rodzajów IVIg w chorobach autoimmunologicznych oraz przewlekłe choroby zapalne Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do końca marca</p>	<p>Populacja: GBS, CIDP, MMN Interwencja: IVIg Komparatory: b.d. Punkty końcowe: xxx Metodyka: pierwotne badania kliniczne z randomizacją, oceniające, co najmniej 15 chorych; ponadto</p>	<p>Włączone badania: 7 badań RCT Wnioski autorów przeglądu: Pomimo porównywalnej skuteczności IVIg i PE lub kortykosteroidów, terapia IVIg jest korzystniejszą opcją w przypadku GBS, CIDP i MMN dla chorych z powodu łatwiejszego sposobu podawania oraz lepszego profilu bezpieczeństwa.</p>

Badanie, metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
2007 roku Fergusson 2005 <u>Źródła finansowania:</u> środki publiczne Cel: Ocena skuteczności stosowania IVIg w schorzeniach neurologicznych Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do czerwca 2003	badania wtórne Populacja: pacjenci ze schorzeniami neurologicznymi (przedstawiono wyniki następujących wskaźników: <u>GBS, MMN, MG</u>) Interwencja: IVIg Komparatory: PLC, PE, immunoadsorpcja, IVIg + PE Punkty końcowe: niesprawność, śmiertelność, czas do wyzdrowienia, siła mięśniowa, skala miasteniczna Metodyka: badania randomizowane	Włączone badania: 37 badań RCT Kluczowe wyniki: <u>GBS:</u> nie wykazano różnic w skuteczności między IVIg a PE w odniesieniu do różnic w niepełnosprawności pacjentów mierzonych skalą Hughes (-0,11 95%CI: -0,37–0,14) Wyniki poprawy stanu pacjenta, o co najmniej jeden stopień w skali niepełnosprawności przeliczonej na wspólną (3 badania RCT) OR=1,91; 95%CI:1,11–3,28. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w śmiertelności pomiędzy terapiami. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w skuteczności między IVIg a IVIg+PE. <u>MNN:</u> 5/6 pacjentów uzyskało poprawę w sile mięśni w przypadku terapii IVIg w porównaniu z brakiem poprawy wśród pacjentów otrzymujących placebo. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do jakiegokolwiek punktu końcowego (porównanie z placebo). <u>Miastenia:</u> średni wynik w miastenicznej skali mięśniowej (0–100, gdzie 100 oznacza stan normalny) w 15 dniu obserwacji wyniósł 18,9 (95%CI: 13,1–24,7) w grupie 3 dni-IVIg; 12,4 (95%CI: 5–19,8) w grupie 5 dni-IVIg i 16,6 (95%CI: 10,9–20,3) w grupie PE. Wnioski autorów przeglądu: IVIg wydają się skuteczniejsze niż placebo w leczeniu MMN. Brak dostatecznych danych, by wnioskować o wyższej skuteczności IVIg w porównaniu z PE w GBS oraz miastenii.
van Schaik 2005 <u>Źródła finansowania:</u> środki publiczne Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania IVIg w leczeniu MMN Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do marca 2007	Populacja: <u>MMN</u> Interwencja: IVIg Komparatory: placebo Punkty końcowe: siła, niepełnosprawność, bezpieczeństwo Metodyka: badania randomizowane	Włączone badania: 4 RCT Kluczowe wyniki: <u>MNN:</u> U 78% pacjentów leczonych IVIg uzyskano wzrost siły w porównaniu z 4 % pacjentów leczonych placebo. Niepełnosprawność uległa poprawie u 39% pacjentów leczonych IVIg i 11% pacjentów otrzymujących placebo (brak różnicy istotnej statystycznie). Łagodne działania niepożądane wystąpiły u 71% pacjentów leczonych IVIg. Wnioski autorów przeglądu: Stosowanie IVIg w leczeniu MMN wpływa na zwiększenie siły mięśni w porównaniu z PLC. Obserwuje się też trend w kierunku zmniejszenia stopnia niesprawności w porównaniu z PLC, aczkolwiek wynik nie jest znamieny statystycznie.
Dalakas 2004 <u>Źródła finansowania:</u> środki publiczne Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa IVIg w leczeniu autoimmunologicznych chorób nerwowo-mięśniowych Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do końca 2003 roku	Populacja: choroby autoimmunologiczne nerwowo-mięśniowe, w tym CIDP, GBS, MMN, LEMS, DM, IBM i MG Interwencja: IVIg Komparatory: PE Punkty końcowe: niepełnosprawność, bezpieczeństwo Metodyka: badania randomizowane	Włączone badania: 17 RCT Kluczowe wyniki: Nie stwierdzono istotnych różnic między IVIg a PE w średniej zmianie stopnia niepełnosprawności, zdolności do samodzielnego poruszania się oraz częstości zakończenia mechanicznej wentylacji, po 4 tygodniach leczenia w GBS. Uzyskano poprawę stanu pacjentów leczonych IVIg w CIDP, GBS, MMN, LEMS, DM i MG Wnioski autorów przeglądu: IVIg są leczeniem z wyboru w terapii GBS i CIDP z uwagi na podobną skuteczność do innych opcji terapeutycznych, zaś w przypadku MG mogą być korzystniejsze niż PE. W GBS IVIg są I linią leczenia, gdyż PE jest trudnodostępna.

2.3 Efektywność kliniczna i praktyczna – przegląd systematyczny

2.3.1 Strategia wyszukiwania

Przeegląd systematyczny przeprowadzono w bazach bibliograficznych: MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library. Strategię wyszukiwania przygotowano w oparciu o schemat PICOS, wykorzystując zarówno słowniki haseł tematycznych (MeSH, Emtree) oraz wyszukiwanie wolnotekstowe w odniesieniu do populacji, interwencji oraz metodyki badania. Nie ograniczono wyszukiwania w odniesieniu do komparatorów oraz wyników. Wyszukiwanie uzupełniono poprzez ręczny przegląd piśmiennictwa. Szczegółowe kwerendy wyszukiwania wraz z wynikami oraz diagram selekcji badań przedstawiono w Załączniku 1.

W przypadku części kodów ICD-10, dla których nie było możliwe zidentyfikowanie konkretnej jednostki chorobowej (G04.9; G61.8; G62.8; G72.4; G73.2) przeprowadzono szersze wyszukiwanie w oparciu o zidentyfikowane słowa kluczowe oraz deskryptory w słowniku haseł tematycznych.

2.3.2 Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi
Populacja	Pacjenci z chorobami neurologicznymi (zgodnie z załączonym programem lekowym)		
Interwencja	Immunoglobulina ludzka	Terapia łączona	
Komparatory	Każda technologia medyczna refundowana w Polsce w analizowanych wskazaniach		
Punkty końcowe	Nie określono		
Typ badań	RCT, CT		W przypadku braku odnalezienia badań RCT i/lub CT, włączano badania niższej wiarygodności.
Inne kryteria	Brak		

2.3.3 Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej

Tabela 10. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Nazwa skali / kwestionariusza	Opis skali / kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Ocena niesprawności		
GNDS_c (Guy's Neurological Disability Score)	Ocena niesprawności kończyn górnych w odniesieniu do samodzielnego zapinania guzików, wiązania sznurówek, mycia włosów i jedzenia: 0 = brak objawów w kończynach; 1 = objawy w jednym lub obu ramionach niepowodujące niesprawności; 2 = objawy w jednym lub obu ramionach mające wpływ na niektóre czynności; 3 = objawy w jednym lub obu ramionach, mające wpływ na wszystkie czynności, albo uniemożliwiające jedną lub dwie z ich; 4 = objawy w jednym lub obu ramionach, uniemożliwiające 3 lub wszystkie czynności; 5 = brak możliwości wykonywania ruchów celowych w którymkolwiek z ramion	wyższy wynik oznacza pogorszenie sprawności
ODSS (Overall Disability Sum Score)	Ogólna skala niesprawności, suma wyników w kwestionariuszu osobno dla kończyn górnych: zakres od 0 (normalne funkcjonowanie) do 5 (brak możliwości wykonywania celowych ruchów), oraz dolnych: zakres od 0 (brak wpływu na chodzenie) do 7 (pacjent przykuty do łóżka lub wózka przez większość dnia, brak możliwości celowego poruszania nogami); ogólny wynik w 12 stopniowej skali (0 – brak niesprawności; 12 – maksymalna niesprawność)	wyższy wynik oznacza pogorszenie sprawności
Zmodyfikowana skala Rankin	Ocena nasilenia niesprawności: 0 = brak objawów; 1 = objawy nieobniżające sprawności i niewpływające na tryb życia; 2 = niewielka niesprawność prowadząca do ograniczeń w trybie życia, ale niemająca wpływu na samodzielne funkcjonowanie; 3 = znaczna niesprawność mająca wpływ na tryb życia i uniemożliwiająca całkowicie samodzielną egzystencję; 4 = silna niesprawność uniemożliwiająca samodzielną egzystencję, ale niewymagająca ciągłej obserwacji; 5 = całkowita niesprawność i niesamodzielnosc, pacjent wymaga ciągłej uwagi	wyższy wynik oznacza pogorszenie sprawności
Skala oceny sprawności ręki	Ocena sprawności ręki: 0 = normalna sprawność; 1 = niewielkie objawy, pacjent zdolny do dotknięcia ręką czubka głowy i kciukiem do każdego z palców; 2 = zdolny do wykonania jednego z zadań w 1, ale nie obu; 3 = częściowa zdolność do ruchu, pacjent niezdolny do wykonania żadnego z zadań w 2; 4 = brak zdolności ruchu; 5 = zgon	wyższy wynik oznacza pogorszenie sprawności
Skala niesprawności Norrisa	Ocena niesprawności na podstawie oceny zdolności wykonywania codziennych czynności, funkcji fizjologicznych, odruchów i zaburzeń mięśniowych. Wynik mieści się w granicach od 63 do 0	wyższy wynik oznacza poprawę funkcjonalności i zmniejszenie nasilenia objawów
Zmiana nasilenia objawów/ogólnej sprawności w ocenie pacjenta		
PGICS (Patient Global Impression of Change Score)	Zmiana stanu od ostatniej wizyty w ocenie pacjenta: 1 = bardzo znaczne polepszenie; 2 = znaczne polepszenie; 3 = minimalne polepszenie; 4 = brak zmian; 5 = minimalne pogorszenie; 6 = znaczne pogorszenie; 7 = bardzo znaczne pogorszenie	wynik w granicy 1–3 oznacza polepszenie sprawności, natomiast 5–7 pogorszenie sprawności

Nazwa skali / kwestionariusza	Opis skali / kwestionariusza	Komentarz oceniającego
VAS (Visual Analogue Scale)	Ocena stopnia nasilenia symptomów przez pacjenta za pomocą wizualnej skali analogowej	wyższy wynik oznacza pogorszenie sprawności
Skala samooceny codziennych aktywności	Ocena możliwości wykonania 5 codziennych aktywności (wybranych przez pacjenta i badacza na początku badania) w skali 0 normalne wykonywanie – 5 (czynność niemożliwa do wykonania)	wyższy wynik oznacza pogorszenie sprawności
Inne skale		
9-hole peg board test	Ocena sprawności manualnej polegająca na umieszczaniu 9 kuleczek w równomiernie rozmieszczonych otworach. Mierzony jest czas wykonania zadania	wyższy wynik oznacza pogorszenie sprawności
MRC (Medical Research Council)	Sumaryczna ocena siły 12 ** grup mięśniowych w skali: 0 = brak widocznego skurczu mięśnia; 1 = widoczny skurcz, ale brak ruchu; 2 = ruch kończyny zgodnie z grawitacją; 3 = ruch niezgodnie z grawitacją w (prawie) pełnym zakresie; 4 = ruch i opór niezgodnie z grawitacją; 5 = normalny ruch. Wynik mieści się w granicy od 60 (normalna siła mięśni) do 0 (całkowity paraliż)	wyższy wynik oznacza większą siłę mięśni
NDS (Neurologic Disability Score)	Suma wyników uzyskanych podczas pomiaru: - siły mięśni dla 26 grup mięśniowych: 0 = normalna; 1 = nieznaczne osłabienie; 2 = średnie osłabienie; 3 = znaczne osłabienie; 4 = paraliż - czucia i odruchów we wszystkich kończynach: 0 = normalne; 1 = obniżone; 2 = brak czucia - drżenia: 0 = nie występuje; 1 = występuje	wyższy wynik oznacza pogorszenie ogólnej sprawności i siły mięśni
INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment))	Skalę INCAT stosuje się do oceny odpowiedzi na leczenie oraz aktualnego stanu neurologicznego pacjenta najczęściej stosuje się (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment disability scale) Skala INCAT została opracowana w 2001 roku. Ocena stopnia niesprawności oparta jest na serii pytań zadawanych pacjentowi przez lekarza. Wynik dotyczący stopnia sprawności kończyn górnych mieści się w granicy od 0 do 5, w zależności od tego jak pacjent ocenia 4 następujące czynności: zapinanie wszystkich guzików oraz zamków, mycie lub czesanie włosów, przekręcanie klucza w zamku, korzystanie z drobnych monet. Wynik dotyczący stopnia sprawności kończyn dolnych również mieści się w granicy od 0 do 5, przy czym oceniana jest zdolność do poruszania się i ewentualna konieczność korzystania z dodatkowych pomocy. Ostateczny wynik w skali INCAT otrzymuje się po zsumowaniu obu wyników.	wyższy wynik oznacza pogorszenie ogólnej sprawności

Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP)

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 8 badań randomizowanych: 1 badanie porównujące efektywność kliniczną immunoglobulin stosowanych dożylnie z plazmaferezą w leczeniu CIDP (Dyck 1994), 2 badania porównawcze z glikokortykosteroidami (Nobile-Orazio 2012, Hughes 2001) oraz 5 badań porównawczych z placebo (Vermeulen 1993; Hahn 1996, Mendell 2001; Thompson 1996, Hughes 2008).

Dowody naukowe skuteczności klinicznej pochodzą z badań klinicznych. Nie włączono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

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 (Dyck 1994), prednizolonu (Hughes 2001) oraz metyloprednizolonu (Nobile-Orazio 2012).

W randomizowanym, jednośrodkowym, otwartym badaniu Dyck 1994 oceniano skuteczność IVIg względem plazmaferezy u dorosłych pacjentów z CIDP z postępującymi lub nawracającymi objawami motorycznymi i/lub czuciowymi występującymi w więcej niż jednej kończynie przez okres co najmniej 2 miesięcy. Badanie zostało przeprowadzone w grupach naprzemiennych; pacjenci po randomizacji przez 6 tyg. otrzymywali IVIg lub PE, a następnie po okresie wash-out (6 tyg.) przez kolejne 6 tyg. otrzymywali odpowiednio PE lub IVIg, jeśli dalej wymagali leczenia. Łącznie w badaniu uczestniczyło 19 pacjentów (do badania włączono 20 pacjentów, jednak charakterystykę podano dla 19 pacjentów, którzy ukończyli co najmniej jedną fazę badania). W badaniu analizowano wyniki pacjentów, którzy przyjęli PE w pierwszym lub drugim cyklu leczenia (17 podań) i analogicznie w grupie IVIg (15 podań). Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena efektu leczenia na podstawie zmiany stopnia niepełnosprawności (wg skal: NDS i NDS-W) (Dyck 1994).

Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie Hughes 2001, zaprojektowano do oceny skuteczności i bezpieczeństwa IVIg w porównaniu z prednizolonem w populacji pacjentów z CIPD. Badanie przeprowadzono w schemacie grup naprzemiennych. Pacjentom po randomizacji podawano IVIg lub GKS, a następnie po okresie wash-out (4 tyg.) odpowiednio prednizolon (PRED) lub IVIg, jeśli dalej wymagali leczenia (brak odpowiedzi na leczenie zastosowane w I fazie, nawrót choroby). 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. Łącznie w badaniu uczestniczyło 32 pacjentów (24 pacjentów ukończyło obie fazy leczenia). Okres obserwacji wynosił 6 tyg. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła zmiana w całkowitym wyniku niepełnosprawności wg skali INCAT (Hughes 2001).

Badanie Nobile-Orazio 2012 stanowi randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie oceniające skuteczność IVIg w porównaniu z metyloprednizolonem u pacjentów CIDP (terapię podawano przez kolejne 4 dni co 28 dni przez 6 miesięcy). W badaniu oceniano pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą CIDP wg kryteriów EFNS/*Peripheral Nerve Society* (PNS), z potwierdzonym inwalidztwem, ≥ 2 punkty w skali ONLS (skala zaawansowania neuropatii (ang. overall neuropathy limitation score)) i zmodyfikowanej skali Rankina (ang. Modified Rankin Score) w fazie aktywnej lub stabilnej. Badanie zostało przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy. Łącznie w badaniu zrandomizowano 46 pacjentów. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena odsetka pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, braku skuteczności lub nietolerancji leku (Nobile-Orazio 2012). Zestawienie opisów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego - CIDP

ID badania, źródło finansowania, Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
IVIg vs PE			
<p>Dyck 1994 <u>Źródło finansowania:</u> grant naukowy</p> <p>Randomizowane, jednoośrodkowe pojedynczo zaślepienie przeprowadzone w grupach naprzemiennych (cross-over), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w porównaniu z PE i dorosłych u pacjentów z CIDP z postępującymi lub nawracającymi objawami motorycznymi i/lub czuciowymi występującymi w więcej niż jednej kończynie przez okres co najmniej 2 miesiące.</p> <p>(Do badania włączono 20 pacjentów, jednak charakterystykę podano dla 19 pacjentów, którzy ukończyli co najmniej jedną fazę badania)</p> <p>Ocena w skali JADAD = 2 pkt</p>	<p>Schemat leczenia w grupie IVIg: 0,4 g/kg m.c. 1x w tygodniu przez okres 3 tygodni, a następnie 0,2 g/kg m.c. 1x w tygodniu przez 3 tygodnie.</p> <p>Schemat leczenia w grupie PE: Wymiana 1.0 objętości osocza, z zastąpieniem 5% roztworem albuminy.</p> <p>Przeprowadzano 2x w tygodniu przez 3 tygodnie, a następnie 1x w tygodniu przez 3 tygodnie.</p> <p>Okres obserwacji: 6 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) Zdiagnozowana PZPD wg kryteriów Dyck 1993; 2) Niesprawność postępująca lub w stopniu ciężkim (≥ 15 pkt w skali niesprawności NDS)</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> 1) Leczenie IVIg lub PE w ciągu 6 tyg. przed włączeniem do badania; 2) Zmiana innego dowolnego leczenia w ciągu 6 tyg. przed włączeniem do badania.</p> <p>Liczba pacjentów IVIg: 10 Liczba pacjentów PE: 9</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> zmiana stopnia niesprawności w skali NDS i NDS-W</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> zmiana zsumowanego potencjału czynnościowego mięśni (nerw podśrodkowy, łokciowy, strzałkowy); zmiana zsumowanej aktywności sensorycznej nerwów podśrodkowego oraz tydkowego; odczuwanie wibracji</p>
IVIg vs PRED			
<p>Hughes 2001: <u>Źródło finansowania:</u> Novartis i the Guillain-Barré Syndrome Support Group</p> <p>Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, prospektywne, przeprowadzone w grupach naprzemiennych (cross-over), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w porównaniu z PRED i immunoadsorbpcją u pacjentów z CIDP z postępującymi lub</p>	<p>Schemat leczenia w grupie IVIg: 1,0 g/kg m.c. na dzień przez 2 dni albo 2,0 g/kg m.c. przez 24 godziny</p> <p>Schemat leczenia w grupie PRED: 60 mg 2x w tygodniu, 40 mg 1x w tygodniu, 30 mg 1x w tygodniu, 20 mg 1x w tygodniu, 10 mg 1x w tygodniu</p> <p>Okres obserwacji:</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) postępujące lub nawracające zaburzenia motoryczne i sensoryczne w > 1 kończynie wynikające z neuropatii rozwijającej się > 2 miesiące; 2) zmniejszony lub brak odruchu ścięgniętego (tendon reflexes); 3) < 10 białych krwinek/μl w CSF (badanie CSF zalecane, ale nie obowiązkowe); 4) spełnienie kryteriów INCAT dla CIDP (multifocal demyelinating polyradiculoneuropathy):</p> <p>1. częściowy blok przewodzenia lub czasowe rozproszenie impulsu nerwowego (abnormal temporal dispersion of conduction) w ≥ 2 nerwach oraz istotnie zredukowana szybkość przewodzenia (conduction velocity) lub istotnie wydłużona dystalna latencja ruchowa (distal motor latency) lub brak lub istotne wydłużenie minimalnego opóźnienia fali F w</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> zmiana w całkowitym wyniku niepełnosprawności w skali INCAT po 2 tygodniach terapii</p> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u> zmiana w czasie przejścia 10 metrów po 2 tygodniach terapii; zmiana szybkości wykonania testu 9-dółków, siła chwytu, niesprawność w skali Rotterdam, niesprawność w skali mRS, duszności w</p>

ID badania, źródło finansowania, Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
nawracającymi zaburzeniami sensorycznymi i motorycznymi więcej niż jednej kończyny, skutkujące neuropatią, która występuje od min 2 miesięcy Typ hipotezy badawczej: badanie przewagi (superiority) Ocena w skali JADAD = 5 pkt	co 28 dni przez 6 msc Liczba pacjentów IVlg: 17 Liczba pacjentów PRED: 15	≥ 1 innym nerwie Lub 2. w przypadku braku bloku lub zaburzeń przewodzenia, istotna redukcja szybkości przewodzenia lub istotnie wydłużona dystalna latencja ruchowa (dystal motor latency) lub rak lub istotne wydłużenie minimalnego opóźnienia fali F w ≥ 3 nerwach Lub 3. przypadku stwierdzenia istotnych zaburzeń neurofizjologicznych tylko w 2 nerwach, obecna musi być jednoznaczne potwierdzenie histologicznie demielinizacji lub zdemielinizowane włókna nerwowe w biopsji nerwu. Wykonywano pomiary nerwów po obu stronach (chyba że wystarczyło spełnienie przez mniejszą liczbę nerwów): nerw pośrodkowy (median) (nadgarstek, łokieć, pacha), nerw łokciowy (ulnar) (nadgarstek, łokieć, pacha, punkt Erba), nerw strzałkowy wspólny (pe-roneal) (kostka, poniżej głowy kości strzałkowej, ponad głowę kości strzałkowej), nerw piszczelowy (tibial) (kostka, dół podkolanowy). Nagrano 10 kolejnych fal F z każdego z nerwów i zmierzono minimalną latencję (opóźnienie). 5) istotna niepełnosprawność czynności górnej lub dolnej kończyny (niepełnosprawność górnej kończyny ≥ 2. stopnia lub nogi ≥ 1. stopnia) 6) stabilna lub pogarszająca się kondycja kliniczna (bez spontanicznej poprawy) <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) towarzyszące choroby ogólnoustrojowe, przy których może występować neuropatia, takie jak rak, toczeń rumieniowaty układowy, cukrzyca, gammapatia monoklonalna (paraproteinemia) wykrywana za pomocą konwencjonalnej elektroforezy na żelu agarozowym wysokiej rozdzielczości, zakażenie HIV; 2) ciąża lub jej planowanie; 3) ciężkie schorzenia towarzyszące lub deficyt neurologiczny (neurological deficit) w stopniu kolidującym z leczeniem, włączając aktywną chorobę wrzodową żołądka i dwunastnicy, niewydolność nerek, wskazania do stosowania sterydów lub reakcja alergiczna na IVlg w wywiadzie; 4) znaczące upośledzenie oddychania; 5) leczenie sterydami, IVlg, wykonana plazmafereza lub stosowanie jakiegokolwiek leku immunosupresyjnego w czasie 6 tygodni przed randomizacją, z wyjątkiem leczenia azatiopryną w niezmiennym dawkowaniu przez 6 miesięcy (i oczekiwanym dalszym takim dawkowaniu); 6) wiek < 18 lat; 7) zespół czysto ruchowy (pure motor syndrome) spełniający kryteria wieloogniskowej neuropatii ruchowej z blokiem przewodzenia; 8) wcześniejsze niepowodzenie leczenia IVlg lub prednizolonu	skali MRC, jakość życia, zmiana parametrów elektrodiagnostycznych,
IVlg vs MPRED			
Nobile-Orazio 2012 <u>Źródło finansowania:</u> firma Kedrion Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, przeprowadzone w schemacie grup równoległych oceniające skuteczność IVlg w porównaniu z MPRED u pacjentów CIDP Ocena w skali JADAD = 5 pkt	Schemat leczenia w grupie IVlg: 0,5 g/kg przez 4 kolejne dni Schemat leczenia w grupie MPRED: 0,5 g w 250 ml w roztworze chlorku sodu przez 4 kolejne dni Okres obserwacji: co 28 dni przez 6 msc	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) pacjenci przynajmniej 18 letni 2) pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą CIDP wg kryteriów EFNS/Peripheral Nerve Society (PNS); 3) pacjenci z potwierdzonym inwalidztwem, 3) ≥2 punkty w skali ONLS i Modified Rankin Scale w fazie aktywnej lub stabilnej. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) atypowa postać CIDP; 2) współistniejące choroby zakłócające leczenie lub ocenę wyników leczenia; 3) nieprawidłowości RTG klatki piersiowej; 4) nadciśnienie oczne; 5) zaburzenia psychiatryczne w historii choroby; 6) przeciwwskazania do stosowania leków sterydowych i IVlg; 7) przyjmowanie kortykosteroidów w dawce większej niż 25 mg przez 3 miesiące przed rozpoczęciem badania; 8) przyjmowanie IVlg przez 8 tygodni przed rozpoczęciem badania; 9) pacjenci z udokumentowanym brakiem odpowiedzi na leczenie	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> liczba pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, braku skuteczności lub nietolerancji leku <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> częstość nawrotów; suma wyników w skali MRC; niesprawność skali INCAT; wskaźnik czucia wibracji; siła uchwytu ręki prawej i lewej; czas na przejście 10 m; wynik w

ID badania, źródło finansowania, Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		metyloprednizolonem i glikokortykosteroidami Liczba pacjentów IVIg: 20 Liczba pacjentów MPRED: 21	skali ONLS; niesprawność w skali Rankina; niesprawność w skali Rotterdam; jakość życia

Wielooogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)

Do przeglądu systematycznego włączono 5 pierwotnych badań z randomizacją, porównujących immunoglobulinę ludzką z placebo (Azulay 1994; van den Berg 1995; Federico 2000; Lager 2001; Hahn 2013).

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

ID badania, źródło finansowania, Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Azulay 1994 <u>Źródło finansowania:</u> Podwójnie zaślepienie randomizowane badanie w układzie naprzemiennym (cross-over), oceniające skuteczność IVIg względem placebo w leczeniu MMN i zespołu dolnego neuronu ruchowego (LMNS) JADAD: 2/5</p>	<p>IVIg (0,4 g/kg przez 5 kolejnych dni) Placebo</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. diagnoza MMN 2. LMNS 3. wysokie miano przeciwciał przeciw GM1 <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Stwardnienie zanikowe boczne. <u>Liczebność grup:</u> n = 5 Średnia wieku: 42,1 lat (zakres: 19 – 63)</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> - zmiana siły mięśni <u>Drugorzędowe:</u> - stopień niesprawności w skali Norrisa, - przewodnictwo w nerwach dotkniętych blokiem przewodzenia, - badania immunologiczne <u>Bezpieczeństwo:</u> - działania niepożądane</p>
<p>Van den Berg 1995 <u>Źródło finansowania:</u> Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie w układzie naprzemiennym (cross-over), oceniające skuteczność IVIg względem placebo w leczeniu MMN JADAD: 2/5</p>	<p>IVIg (0,4 g/kg przez 5 kolejnych dni) Placebo</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - MMN z częściowym blokiem przewodzenia (>30%) w motoneuronach, ale z normalnym przewodzeniem w nerwach czuciowych <u>Kryteria wykluczenia:</u> inne niż MMN podobne schorzenia (ALS, CIDP, neuropatia monoklonalna) <u>Liczebność grup:</u> n = 20</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> - zmiana stopnia niesprawności kończyn górnych w skali NDS po 28 dniach leczenia <u>Drugorzędowe:</u> - siła uścisku ręki bardziej dotkniętej niedowładem, - zmiana w bloku przewodzenia w dotkniętych nerwach, - subiektywna ocena siły i zdolności funkcjonowania po 28 dniach leczenia, - odpowiedź na leczenie po 5 dniach <u>Bezpieczeństwo:</u> - działania niepożądane</p>
<p>Federico 2000 <u>Źródło finansowania:</u> Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie przeprowadzone w układzie naprzemiennym (cross-over), oceniające skuteczność IVIg względem placebo w leczeniu MMN JADAD: 5/5</p>	<p>IVIg (0,4 g/kg przez 5 kolejnych dni) Placebo (5% dekstroza lub sól fizjologiczna przez 5 kolejnych dni)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - MMN z częściowym blokiem przewodzenia (>30%) w motoneuronach, ale z normalnym przewodzeniem w nerwach czuciowych <u>Kryteria wykluczenia:</u> inne niż MMN podobne schorzenia (ALS, CIDP, neuropatia monoklonalna) <u>Liczebność grup:</u> n = 16</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> - zmiana stopnia niesprawności kończyn górnych w skali NDS po 28 dniach leczenia <u>Drugorzędowe:</u> - siła uścisku ręki bardziej dotkniętej niedowładem, - zmiana w bloku przewodzenia w dotkniętych nerwach, - subiektywna ocena siły i zdolności funkcjonowania po 28 dniach leczenia, - odpowiedź na leczenie po 5 dniach <u>Bezpieczeństwo:</u> - działania niepożądane</p>
<p>Lager 2001 <u>Źródło finansowania:</u> Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie w układzie naprzemiennym (cross-over), oceniające</p>	<p>IVIg (Endobulin 5%, liofilizowane w dawce 0,5 g/kg/dzień przez 5 kolejnych dni podawane raz w</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - MMN z częściowym blokiem przewodzenia (>30%) w motoneuronach, ale z normalnym przewodzeniem</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> - zmiana w skali MRC w ciągu 4 mies. od randomizacji <u>Drugorzędowe:</u></p>

ID badania, źródło finansowania, Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
skuteczność IVIg względem placebo w leczeniu MMN u pacjentów wcześniej leczonych IVIg, u których nastąpił nawrót choroby (n = 9) i wcześniej nieleczonych (n = 19). Okres obserwacji: 7 miesięcy JADAD: 3/5	miesiącu) Placebo (1% ludzka albumina, liofilizowana w dawce 0,5 g/kg/dzień przez 5 kolejnych dni podawane raz w miesiącu)	w nerwach czuciowych <u>Kryteria wykluczenia:</u> inne niż MMN podobne schorzenia (ALS, CIDP, neuropatia monoklonalna) <u>Liczebność grup:</u> n = 10 (IVIg) n= 9 (placebo)	- zmiana w skali samooceny, w parametrach elektrofizjologicznych i mianach przeciwciał anty-GM1 w ciągu 4 mies. od randomizacji <u>Bezpieczeństwo:</u> - działania niepożądane
Hahn 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie przeprowadzone w układzie naprzemiennym (cross-over), oceniające skuteczność IVIg względem placebo w leczeniu MMN JADAD: 5/5	Gammagard Liquid / Kiovig 10%, schematy leczenia indywidualnych pacjentów zachowane sprzed badania (0,4-2,0 g/kg co 2-4 tygodni); w przypadku pacjentów przyjmujących lek co 5. tydzień, zmieniono schemat na co 4. tydzień i odpowiednio przeliczono dawkę Placebo (0,25% ludzka albumina, dawkowanie takie jak IVIg)	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. prawdopodobna lub pewna MMN wg kryteriów AAEM; 2. przyjmowanie IVIg przez co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania, w dawce 0,4–2,0 g/kg co 2–5 tygodni; 3. wiek ≥ 18 lat <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. ciąża lub karmienie piersią; 2. inna neuropatia lub schorzenia mogące wpływać na wyniki badania; 3. trwające leczenie immunosupresyjne inne niż IVIg w ciągu wcześniejszych 3 miesięcy; 4. białko w płynie mózgowo-rdzeniowym >100 mg/dl; 5. pozytywny wynik testu na HBV, HCV, HIV; 5) ALT lub AST $>2,5x$ powyżej górnego limitu normy; 6) neutropenia, poziom kreatyniny w osoczu $>1,5x$ powyżej górnego limitu normy; 7. choroba nowotworowa (z wyjątkiem podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego raka skóry lub raka szyjki macicy in situ); 8. zdarzenia zatorowo-zakrzepowe w wywiadzie; 9. stosowanie preparatów krwi lub krwiopochodnych innych niż IVIg w ciągu 6 mies. przed badaniem; 10. nadwrażliwość lub reakcja alergiczna na IVIg lub albuminy ludzkie; 11. niedobór lub przeciwciała przeciwko IgA <u>Liczebność grup:</u> n = 44	<u>Pierwszorzędowy:</u> - maksymalna siła uścisku ręki bardziej dotkniętej niedowładem, - stopień niesprawności kończyn górnych w skali GNDS <u>Drugorzędowy:</u> - konieczność wcześniejszej zmiany leczenia, - obniżenie siły uścisku obu rąk $\geq 30\%$, - maksymalna siła uścisku ręki mniej dotkniętej niedowładem, - stopień niesprawności w skali ODSS, - czas wykonania testu umieszczania kołków w otworach (9-hole peg board test), - odczucie poprawy stopnia sprawności przez pacjenta w skali PGICS i VAS <u>Bezpieczeństwo:</u> - działania niepożądane

Wszystkie włączone do przeglądu badania zostały przeprowadzone w układzie naprzemiennym (cross-over). W trzech badaniach (Azulay 1994, van den Berg 1995, Federico 2000) dawkowanie IVIg ustalono na 0,4 g/kg m.c., podawane przez 5 kolejnych dni. W badaniu Leger 2001, dawkę IVIg ustalono na 0,5 g/kg m.c. przez 5 kolejnych dni. W badaniu Hahn 2013, populację pacjentów stanowiły osoby będące w trakcie terapii IVIg, którzy przyjmowali IVIg wg indywidualnych schematów (0,4–2,0 g/kg m.c.), co 2–4 tygodnie; w przypadku pacjentów przyjmujących lek co 5. tydzień, zmieniono schemat podawania na co 4. tydzień, dawkę leku dostosowano do nowego schematu.

Analiza objęła łącznie 90 pacjentów. Średni wiek chorych wynosił od 38,9 do 54,6 roku, a średni czas od rozpoznania MMN mieścił się w przedziale od 5,3 do 9,0 lat. Stopień niepełnosprawności pacjentów przed rozpoczęciem badania raportowano tylko w dwóch pracach, przy czym stosowano różne skale.

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 anty-GM1 oraz profil bezpieczeństwa. W poszczególnych badaniach stosowano różne metody pomiaru do oceny niesprawności, nasilenia objawów, siły mięśni czy siły uścisku.

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.

Miastenia

Do przeglądu systematycznego włączono 4 pierwotne badania z randomizacją, porównujące immunoglobulinę ludzką z plazmaferezą (Ronager 2001), placebo (Wolfe 2002, Zinman 2007) oraz jedno badanie porównujące różne dawki IVIg (Gajdos 2005).

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego – miastenia

ID badania, źródło finansowania, Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Ronager 2001 <u>Źródło finansowania:</u> - Myasthenia Gravis Association / Muscular Dystrophy Association (UK) - MRC (UK) - Baxter Healthcare Corp. Zaślepienie randomizowane badanie w układzie naprzemiennym (cross-over), oceniające skuteczność IVIg względem plazmaferezy w leczeniu miastenii JADAD = 2/5</p>	<p>IVIg (Gammagard S/D; 0,4 g/kg masy ciała przez 5 kolejnych dni) Plazmafereza (5 razy w ciągu 5 kolejnych dni) Po 16 tygodniach pacjenci przeszli na przeciwną terapię.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. umiarkowana lub poważna, uogólniona miastenia 2. pacjenci w klasie Ossermana 3-5 i statusie funkcjonalnym 4–5 3. wiek 18–75 4. seropozytywni pacjenci z mianem przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholinowemu (AChR) 4. znaczący spadek (15%) podczas powtarzanej stymulacji na dzień postawienia diagnozy</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. stwierdzona lub podejrzewana alergia na IVIg 2. hipogammaglobulinemia 3. pacjenci HIV-pozytywni 4. upośledzone funkcje nerek 5. ciąża, karmienie piersią lub niestosowanie odpowiedniej antykoncepcji 6. psychoza 7. inne, poważne choroby współistniejące (aktywny nowotwór, problemy sercowe) 8. zaburzenia krzepnięcia (w tym stosowanie antykoagulantów)</p> <p>W ciągu 12 miesięcy przed przystąpieniem do badania, wszyscy pacjenci byli poddani farmakoterapii z wykorzystaniem azatiopryny i/lub prednizonu.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> n = 12</p>	<p>- poprawa kliniczna mierzona w oparciu o skalę QMGS przed i po 7 dniach terapii - stężenie immunoglobulin G i M oraz miano przeciwciał AChR <u>Bezpieczeństwo:</u> - działania niepożądane</p>
<p>Wolfe 2002 Podwójnie zaślepienie randomizowane badanie w układzie naprzemiennym (cross-over), oceniające skuteczność IVIg względem placebo w leczeniu miastenii. Po 42 dniach, pacjenci mieli możliwość przejścia do otwartej fazy badania, dla której okres obserwacji wyniósł kolejne 42 dni. JADAD = 5/5</p>	<p>IVIg (1 g/kg m.c./dzień przez 2 kolejne dni) Placebo (5% roztwór albuminy)</p> <p>W 22 dniu pacjenci przyjęli infuzję (IVIg lub placebo odpowiednio).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. umiarkowana lub poważna, uogólniona miastenia 2. pacjenci w klasie Ossermana 3–5 i statusie funkcjonalnym 4–5 3. wiek 18–75 4. seropozytywni pacjenci z mianem przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholinowemu (AChR) 4. znaczący spadek (15%) podczas powtarzanej stymulacji na dzień postawienia diagnozy</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. zaburzenia mogące objawiać się osłabieniem lub zmęczeniem, 2. aktywna choroba tarczycy, 3. niedobór IgA 4. ciąża lub karmienie piersią 5. dowody grasiczaka 6. tymektomia w ciągu 3 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania 7. plazmafereza w ciągu 2 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania 8. aktywna niewydolność nerek lub wątroby 9. natężona pojemność życiowa płuc <50% przewidywanej lub wysokie ryzyko zachłyśnięcia 10. waga >80% powyżej wagi idealnej</p> <p><u>Liczebność grup:</u> n = 15</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> - zmiana wyniku skali QMG przed i po 42 dniach terapii</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> - wynik w skali MG-ADL (aktywności dnia codziennego) - pomiary elektrofizjologiczne (RS, SFEMG)</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> - działania niepożądane</p>
<p>Gajdos 2005 Wieloośrodkowe,</p>	<p>Grupa 1: - 1 dzień: IVIg (1</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Zaostrzenie objawów miastenii (rozwój w ciągu</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> - zmiana wyniku skali MMS</p>

ID badania, źródło finansowania, Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>podwójnie zaślepione randomizowane badanie w układzie równoległym, w którym porównywano skuteczność różnych schematów dawkowania IVIg u pacjentów z zaostrzeniem objawów miastonii</p> <p>JADAD = 5/5</p>	<p>g/kg masy ciała)</p> <p>- 2 dzień: placebo</p> <p>Grupa 2:</p> <p>- IVIg (1 g/kg m.c.) w ciągu 2 kolejnych dni</p>	<p>ostatniego miesiąca następujących objawów:</p> <p>utrudnione przełykanie, ostra niewydolność oddechowa, poważna niepełnosprawność funkcjonalna, uniemożliwiająca aktywność fizyczną)</p> <p>2. nabyte osłabienie mięśni szkieletowych, włączając w to mięśnie unerwiane nerwami czaszkowymi</p> <p>3. wahania w nużliwości mięśni</p> <p>4. stężenie przeciwciał AChR w osoczu większe niż 1 nmol/l lub spadek odpowiedzi w badaniu miograficznym ($\geq 10\%$ spadek amplitudy CMAP dla 3–5 Hz) w połączeniu z pozytywną odpowiedzią na lek antycholinergiczny</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1. rozpoczęta lub modyfikowana w ciągu 1 miesiąca przed badaniem terapia kortykosteroidami,</p> <p>2. plazmafereza w ciągu ostatnich 6 tygodni lub terapia IVIg w ciągu ostatnich 3 miesięcy,</p> <p>3. znana alergia na względem IVIg</p> <p>4. stężenie kreatyniny w osoczu $>1,4$ mg/dl (> 120 μmol/l) lub klirens kreatyniny <60ml/l (1 ml/s),</p> <p>5. masa ciała przekraczająca 100kg</p> <p>6. ciąża</p> <p>7. wiek <15 roku życia</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>n = 173</p>	<p>przed i po 15 dniach terapii</p> <p><u>Drużorzędowe:</u></p> <p>- zmiany w czasie wyniku MMS i odsetek odpowiedzi (definiowany jako wzrost o co najmniej 20 pkt. w skali MMS)</p> <p>- czas do uzyskania odpowiedzi w ciągu 15 dni terapii</p> <p>- bezwzględna różnica w natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) pomiędzy 0 i 15 dniem badania</p> <p>- bezwzględna różnica w poziomie przeciwciał anti-AChR w osoczu, pomiędzy 0 i 15 dniem badania</p> <p>- potrzeba wentylacji mechanicznej lub użycie sondy nosowo-żołądkowej w ciągu pierwszych 15 dni terapii</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>- działania niepożądane</p>
<p>Zinman 2007</p> <p>Podwójnie zaślepione randomizowane badanie w układzie równoległym, oceniające skuteczność IVIg względem placebo w leczeniu miastonii</p> <p>JADAD = 3/5</p>	<p>IVIg (2 g/kg m.c. podane w 2 równych dawkach w ciągu 2 dni)</p> <p>Placebo (5% roztwór dekstrozy)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1. pacjenci w wieku ≥ 18 lat z diagnozą miastonii i postępującym osłabieniem</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1. niewydolność oddechowa wymagająca opieki na oddziale intensywnej terapii</p> <p>2. pojemność życiowa płuc <11</p> <p>3. poważne problemy z przełykaniem i wysokim ryzykiem zachłyśnięcia</p> <p>4. zmiany w dawkowaniu kortykosteroidów w ciągu 2 tygodni przed kwalifikacją do badania</p> <p>5. inne zaburzenia mogące objawiać się osłabieniem lub zmęczeniem,</p> <p>6. niedobór IgA</p> <p>7. aktywna niewydolność nerek lub wątroby</p> <p>8. istotna klinicznie choroba układu krążenia</p> <p>9. nadlepkowość i nadkrzepliowość</p> <p>10. ciąża lub karmienie piersią</p> <p>11. osłabienie z powodu chorób drugorzędowych lub stosowanych leków (np. aminoglikozydy)</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>n = 52</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <p>- zmiana wyniku skali QMG przed i po 14 dniach terapii</p> <p><u>Drużorzędowe:</u></p> <p>- zmiana wyniku skali QMG przed i po 28 dniach terapii</p> <p>- zmiana wyniku skali SFEMG i RNS między początkiem a 14 dniem badania</p> <p>- status pointerwencyjny w 14 i 28 dniu badania</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>- działania niepożądane</p>

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 badaniu Wolfe 2002, pacjenci przyjęli dodatkową infuzję IVIg po 22 dniach od rozpoczęcia badania.

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

Raportowane w badaniach pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę stanu klinicznego w oparciu o zmianę wyniku: skali 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.

Zespoły paranowotworowe

Zespół Eatona-Lamberta

Do przeglądu systematycznego włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją, porównujących immunoglobulinę ludzką z placebo (Bain 1996).

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego – zespół Eatona-Lamberta

ID badania, źródło finansowania, Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Bain 1996 <u>Źródło finansowania:</u> - Myasthenia Gravis Association / Muscular Dystrophy Association (UK) - MRC (UK) - Baxter Healthcare Corp. Podwójnie zaślepienie randomizowane badanie w układzie naprzemiennym (cross-over), oceniające skuteczność IVIg względem placebo w leczeniu zespołu Eatona-Lamberta JADAD = 4/5</p>	<p>IVIg (1 g/kg masy ciała przez 2 kolejne dni) Placebo (równoważna objętość 0,3% roztworu albuminy) Po 8 tygodniach pacjentom przyjmującym wcześniej IVIg, podano placebo i vice versa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. diagnoza zespołu Eatona-Lamberta (kryteria AAEM 2001) <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Nowotwór 2. Przewlekłe zakażenie 3. Zmiany w dawkowaniu kortykosteroidów 4. Plazmaferaza w ciągu 6 tygodni przed wejściem do badania 5. Podwyższony poziom bilirubiny w surowicy krwi 6. Wybiórczy niedobór immunoglobulin A (IgA) 7. Proteinuria <u>Liczebność grup:</u> n = 10</p>	<p>- zmiana siły mięśni kończyn, oddechowych i opuszkowych - pojemność życiowa - czas wypicia płynu - stężenie immunoglobulin w osoczu - miano przeciwciał kanału sodowego - amplituda złożonego potencjału czynnościowego (CMAP) <u>Bezpieczeństwo:</u> - działania niepożądane</p>

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu w układzie naprzemiennym (Bain 1996), uczestniczyło 10 pacjentów z diagnozą zespołu Eatona-Lamberta. Pacjenci przyjmowali IVIg w dawce 1 g/kg m.c. przez 2 kolejne dni. Widoczne objawy choroby stwierdzono u wszystkich włączonych do badania pacjentów, (umiarkowany i poważny stopień niepełnosprawności; wynik skali Barthel od 30 do 100 punktów). Średni czas od diagnozy choroby wyniósł 42,3 lat (zakres: 18–58), a średni czas trwania choroby 9,8 lat (zakres: 4–21 lat). Okres obserwacji wyniósł 8 tygodni (56 dni).

Raportowane w badaniu punkty końcowe obejmowały zmianę: siły mięśni oddechowych i opuszkowych oraz mięśni kończyn; pojemności życiowej płuc, czasu wypicia płynu (patrz Tabela 16) oraz pomiary bio- i fizykochemiczne (stężenie immunoglobulin w osoczu, miano przeciwciał kanału sodowego, amplitudę złożonego potencjału czynnościowego).

Miopatie zapalne (Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe, Zapalenie skórno-mięśniowe, Zapalenie wielomięśniowe)

Do przeglądu systematycznego włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją, porównujące immunoglobulinę ludzką z placebo (Dalakas 1993).

Dowody naukowe skuteczności klinicznej pochodzą z badania klinicznego. Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego – zapalenie skórno-mięśniowe

ID badania, źródło finansowania, Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Dalakas 1993 <u>Źródło finansowania:</u> - grant rządowy Podwójnie zaślepienie randomizowane badanie w układzie naprzemiennym (cross-over), oceniające skuteczność IVIg względem placebo w terapii opornego na leczenie zapalenia skórno-mięśniowego JADAD = 3/5</p>	<p>IVIg (2 g/kg masy ciała/miesiąc przez kolejne 3 miesiące) Placebo (równoważna objętość 0,3% roztworu albuminy) Po 8 tygodniach pacjentom przyjmującym wcześniej IVIg, podano placebo i vice versa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. aktywna choroba, objawiająca się postępującym osłabieniem mięśni oraz ograniczeniami w aktywnościach dnia codziennego oraz wysypką <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. choroba niedokrwienności serca 2. niedobór IgA 3. zaburzenia pracy nerek 4. pacjenci przykuci do łóżka 5. kobiety w ciąży <u>Liczebność grup:</u> n = 15 (10 kobiet, 5 mężczyzn)</p>	<p>- skala objawów neuromięśniowych (ADL scale) - zmodyfikowana skala MRC oceniająca siłę mięśni - ocena wizualna w oparciu o zdjęcia przed i po terapii - ocena histologiczna mięśni <u>Bezpieczeństwo:</u> - działania niepożądane</p>

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.

Tabela 16. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Pojemność życiowa płuc	Bain 1996	Wykorzystano standardową formułę (w oparciu o informacje z Respiratory Function Laboratory, Brompton Hospital, London) w celu określenia dolnej granicy normy dla przewidywanej pojemności życiowej: - dolna granica normy dla mężczyzn: $(5,76 \times \text{wzrost (m)}) - (0,026 \times \text{wiek (lata)}) - 3,87$ - dolna granica normy dla kobiet: $(4,43 \times \text{wzrost (m)}) - (0,026 \times \text{wiek (lata)}) - 2,1$
Czas wypicia płynu		Czas wypicia 150 ml wody.

Choroba Devica

Do przeglądu literatury włączono 1 publikację (Bakker 2004) stanowiącą opis przypadku 2 pacjentów z chorobą Devica leczonych IVIg.

Zespół Guillain – Barré (GBS)

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano: 7 badań randomizowanych porównujących skuteczność IVIg z plazmaferezą; 3 z leczeniem wspomagającym; 3 IVIg z immunoadsorpcją z samą immunoadsorpcją; 1 IVIg z immunoadsorpcją;

Na podstawie wytycznych praktyki klinicznej i opinii ekspertów, według których plazmafereza stanowi technologię alternatywą dla IVIg w leczeniu zespołu Guillain-Barré, oraz stanowi refundowany komparator, w niniejszej analizie klinicznej ograniczono się włączenia pierwotnych badań z randomizacją, porównujących immunoglobulinę ludzką z plazmaferezą: van der Meche 1992 (publikacje dodatkowe: van der Marche 1994 i Kleyweg 1991), Bril 1996, Hughes 1997, Diener 2001, EL-Bayoumi 2011, Nomura 2001 oraz Wang 2001.

Niemniej jednak, ze względu na fakt, iż publikacje źródłowe Nomura 2001 i Wang 2001 dostępne są jedynie w języku japońskim i chińskim, w niniejszej analizie nie zostały uwzględnione. Badania te, zostały uwzględnione w przeglądzie systematycznym grupy Cochrane Collaboration: „Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrom” z 2012 r. (Hughes 2012). Wyniki przeglądu Hughes 2012 zostały omówione w Tabeli 8.

W analizie przedstawiono wyniki 5 badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg względem PE w leczeniu pacjentów z GBS: 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.

W badaniu El-Bayoumi 2011 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.

Okres obserwacji wynosił od 6 do 12 miesięcy. Stopień niesprawności (pierwszorzędowy punkt końcowy) we wszystkich badaniach oceniano po 4 tyg. od randomizacji.

Badania Diener 2001, oraz Hughes 1997 stanowiły trójramienne randomizowane próby kliniczne, które oprócz IVIg i PE, uwzględniały również trzecią grupę, w której stosowano immunoadsorpcję (Diener 2001) lub leczenie sekwencyjne IVIg, a następnie PE (Hughes 1997).

Wszystkie zidentyfikowane badania stanowiły próby otwarte (brak zaślepienia) w układzie grup równoległych. Badania Diener 2001, Hughes 1997 i van der Meche 1992 stanowią badania wieloośrodkowe, natomiast badania Bril 1996, El-Bayoumi 2011 jednoośrodkowe.

We włączonych badaniach oceniano następujące punkty końcowe: ocena stopnia niesprawności (skala GBS lub zbliżona), zmiana stopnia niesprawności, odsetek pacjentów uzyskujących poprawę stopnia niesprawności, o co najmniej 1 pkt, czas do uzyskania poprawy w odniesieniu do stopnia niesprawności, czas do odzyskania zdolności samodzielnego chodzenia, czas do zaprzestania mechanicznej wentylacji, hospitalizacja nawrót choroby, zgon, działania niepożądane (ogółem, ciężkie), utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych).

Charakterystykę włączonych badań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 17. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego w analizie IVlg vs. PE.

ID badania, źródło finansowania, Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>El-Bayoumi 2011; <u>Źródło finansowania:</u> Mansoura University Children Hospital Randomizowane, jednoośrodkowe, otwarte, przeprowadzone w grupach równoległych, oceniające skuteczność IVlg w porównaniu z PE u dzieci z GBS wymagających mechanicznej wentylacji. Ocena w skali JADAD= 3 pkt</p>	<p>Schemat leczenia w grupie IVlg: 0,4 g/kg przez 5 kolejnych dni (dawka całkowita 2,0 g/kg) Schemat leczenia w grupie PE: 1 zabieg przez 5 kolejnych dni Liczba pacjentów: - IVlg: 20 - PE: 21 Okres obserwacji: bd.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) Dzieci z GBS; 2) pacjenci wymagający mechanicznej wentylacji; 3) osłabienie mięśni trwające ≤14 dni. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) osłabienie mięśni trwające >14 dni przed koniecznością zastosowania mechanicznej wentylacji; 2) przyjęcie IVlg lub PE przed rekrutacją do badania.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> czas trwania mechanicznej wentylacji. <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> czas trwania hospitalizacji; ocena zdolności do samodzielnego poruszania się 4 tygodnie po wypisie ze szpitala, działania niepożądane</p>
<p>Diener 2001 <u>Źródło finansowania:</u> Pharmacia & Upjohn Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie przeprowadzone w grupach równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVlg w porównaniu z PE i immunoabsorpcją u pacjentów z GBS. Ocena w skali JADAD=3 pkt</p>	<p>Schemat leczenia w grupie IVlg: Gammonativ w dawce 0,4 g/kg/dzień przez 5 kolejnych dni Schemat leczenia w grupie PE: 200–250 ml/kg w 5 kursach w ciągu 14 dni Liczba pacjentów: - IVlg: 25 - PE: 26 Okres obserwacji: 12 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) ostry, poważny lub umiarkowany GBS; 2) objawy trwające <14 dni. <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> poprawa w skali niesprawności o ≥1 punkt 28 dni po randomizacji <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> poprawa w skali sprawności o ≥1 punkt 6 i 12 miesięcy po randomizacji, czas od wystąpienia objawów i czas od randomizacji do poprawy o 1 punkt w skali sprawności, czas trwania mechanicznej wentylacji, czas hospitalizacji i rehabilitacji, występowanie działań niepożądanych</p>
<p>Hughes 1997 <u>Źródło finansowania:</u> Sandoz Pharmaceuticals Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte, w grupach równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVlg w porównaniu z PE oraz terapię złożoną z PE i IVlg w porównaniu z monoterapią u pacjentów z GBS. Ocena w skali JADAD= 2pkt</p>	<p>Schemat leczenia w grupie IVlg: Sandoglobulin 0,4 g/kg/dzień przez 5 dni, począwszy od dnia randomizacji (w przypadku nawrotu choroby możliwe powtórzenie terapii) Schemat leczenia w grupie PE: 5 kursów po 50 ml/kg w ciągu 8-13 dni od randomizacji (stosowano 1 dodatkowy kurs do osiągnięcia 250 ml/kg, jeśli wcześniejszy kurs był nieodpowiedni; w przypadku nawrotu choroby możliwe powtórzenie terapii) Liczba pacjentów: - IVlg: 130 - PE: 121 Okres obserwacji: 48 tygodni</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) Poważny GBS (brak możliwości samodzielnego poruszania się) zdiagnozowany przez wykwalifikowanego neurologa na podstawie kryteriów diagnostycznych klinicznych oraz płynu mózgowo-rdzeniowego, 2) pojawienie się objawów w ciągu 2 tygodni przed badaniem; 3) wiek >16 lat. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) Nietypowe formy GBS; 2) inna ciężka, występująca wcześniej choroba; 3) przeciwwskazania do PE lub IVlg.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> średnia zmiana niesprawności w ciągu 4 tyg. <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> czas od randomizacji do odzyskania zdolności do samodzielnego chodzenia, czas do permanentnego zaprzestania mechanicznej wentylacji, zmiana stopnia niepełnosprawności w ciągu 48 tygodni, zgon, liczba pacjentów niezdolnych do samodzielnego chodzenia 48 tygodni od randomizacji, czas hospitalizacji, czas od randomizacji do powrotu do pracy, nawrót choroby, występowanie działań niepożądanych</p>
<p>Bril 1996 <u>Źródło finansowania:</u> bd (kanadyjski Czerwony Krzyż udostępnił IVlg) Randomizowane, jednoośrodkowe, otwarte badanie przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVlg w porównaniu z PE u pacjentów z GBS. Ocena w skali JADAD= 2 pkt</p>	<p>Schemat leczenia w grupie IVlg: 0,5 g/kg przez 4 kolejne dni (dawka całkowita 2,0 g/kg) Schemat leczenia w grupie PE: 200–250 ml/kg w 5 zabiegach, w ciągu 7–10 dni techniką ciągłego przepływu przy użyciu odśrodkowych separatorów lub błony półprzepuszczalnej Liczba pacjentów: - IVlg: 26 - PE: 24 Okres obserwacji: 12 miesięcy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) GBS wg kryteriów NINCDS; 2) stopień niesprawności ≥2 wg skali GBS; 3) wiek ≥14 lat; 4) zdolność do udzielenia świadomej zgody. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) Nietypowe objawy: objawy czysto czuciowe, porażenie nerwów czaszkowych bez objawów osłabienia kończyn; 2) ostra polineuropatia w wywiadzie; 3) poprawa o ≥1 stopień w skali niesprawności przed randomizacją; 4) ciąża; 5) stan zdrowia mogący zakłócić badanie; 6) brak możliwości obserwacji przez 12 mies.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> bd <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> czas do poprawy stopnia niesprawności o 1 stopień, stopień niesprawności po 1 mies., czas do uzyskania niesprawności w stopniu 1., odsetek pacjentów uzyskujących poprawę w stopniu sprawności o 1 stopień, działania</p>
<p>van der Meche 1992 <u>Źródło finansowania:</u> Baxter Healthcare i amerykański Czerwony Krzyż</p>	<p>Schemat leczenia w grupie IVlg: Gammagard w dawce 0,4 g/kg w ciągu kolejnych 5 dni (w przypadku nawrotu choroby</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) GBS; 2) niezdolność do przejścia 10 m bez pomocy; 3) możliwość włączenia do badania w ciągu 2 tygodni od</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> poprawa w skali niesprawności o ≥1 punkt w ciągu 4 tyg. od randomizacji</p>

ID badania, źródło finansowania, Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte, w grupach równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w porównaniu z PE u pacjentów z GBS. Ocena w skali JADAD= 2 pkt	możliwe powtórzenie terapii) Schemat leczenia w grupie PE: wymiana 200-250 ml osocza/kg w 5-ciu zabiegach w ciągu 7-14 dni techniką ciągłego przepływu przy użyciu odśrodkowych separatorów lub ultrafiltracji (w przypadku nawrotu choroby możliwe powtórzenie terapii) Liczba pacjentów: - IVIg: 74 - PE: 73 Okres obserwacji: 6 miesięcy	wystąpienia objawów. Kryteria wykluczenia: 1) Wiek <4 lat; 2) wcześniejszy epizod GBS; 3) wcześniejsza poważna reakcja alergiczna na odpowiednio dobrane produkty krwiopochodne; 4) selektywny niedobór IgA; 5) ciąża; 6) leczenie immunosupresyjne; 7) poważna współwystępująca choroba; 8) brak możliwości obserwacji pacjenta w ciągu następnych 6 miesięcy.	<u>Pozostałe punkty końcowe:</u> czas do poprawy niesprawności o ≥ 1 punkt, czas do osiągnięcia zdolności do niezależnego poruszania się, zmiana średniego wyniku w skali niesprawności GBS; odsetek pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji; średni czas trwania intubacji; AE, zgony

* - na podstawie przeglądu systematycznego Chochrane, publikacja Hughes 2012

Tabela 18. Odnalezione badania kliniczne w toku (clinicaltrials.gov) oceniające zastosowanie IVIg w leczeniu GBS.

Identyfikator	Typ badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia
NCT00004833 RCT	(zawieszono)	Pacjenci pediatryczni	170	IVIg vs PE	Rozpoczęcie – lipiec 1995. Planowane zakończenie – b.d.

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. Charakterystykę włączonych publikacji przedstawiono poniżej.

Tabela 19. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Uwagi
Titulaer 2013	obserwacyjne badanie kohortowe	pacjenci leczeni IVIg, steroidami, cyklofosfamidem, rytuksymabem, elektrowstrząsami, chemioterapią lub plazmaferezą
González-Toro 2013	opis przypadku	publikacja w języku hiszpańskim, kwalifikacja dokonana na podstawie angielskiego abstraktu; opis 2 przypadków leczonych IVIg w skojarzeniu ze steroidami
Yau 2013	opis przypadku	opis 1 przypadku leczonego IVIg
Finné Lenoir 2013	opis przypadku	opis jednego przypadku leczonego IVIg, steroidami i plazmaferezą
Safadieh 2013	opis przypadku	opis 1 przypadku leczonego IVIg
Waas 2012	opis przypadku	opis jednego przypadku leczonego IVIg w skojarzeniu ze steroidami
Kuo 2012	opis przypadku	opis 1 przypadku leczonego IVIg
Chapman 2013	opis przypadku	opis 1 przypadku leczonego IVIg
Kung 2011	opis przypadku	opis 1 przypadku leczonego IVIg
Wong-Kisiel 2010	opis przypadku	opis jednego przypadku leczonego IVIg w skojarzeniu z prednizonem i prednizolonem
Breese 2010	opis przypadku	opis jednego przypadku leczonego IVIg w skojarzeniu ze steroidami
Nasky 2008	opis przypadku	opis 1 przypadku leczonego IVIg

2.3.4 Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej

Przewlekła polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)

W randomizowanym, jednoośrodkowym, otwartym badaniu Dyck 1994 oceniano skuteczność IVIg względem plazmaferezy u dorosłych pacjentów z CIDP. Analizie poddano wyniki pacjentów, którzy otrzymali dwa rodzaje leczenia, lub pacjentów, którzy ukończyli jedną fazę badania). Łącznie w badaniu uczestniczyło 19 pacjentów. W badaniu nie przedstawiono opisu randomizacji. Podano informację na temat utraty pacjentów z badania (do drugiej fazy badania nie przeszło łącznie 7 osób (35% pacjentów)). W wyniku przeprowadzonej oceny jakości metodologicznej badanie Dyck 1994 otrzymało 2/5 punktów JADAD.

Badanie Hughes 2001 stonowi wieloośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną, w której oceniano IVIg w porównaniu z prednizolonem w populacji pacjentów z CIDP w grupach naprzemiennych. W publikacji podano informacje na temat randomizacji oraz opisano metodę jej przeprowadzenia (blokowa ze stratyfikacją ze względu na ośrodek). Podano również informacje na temat utraty pacjentów z badania. Podsumowując, badanie Hughes 2001 zostało ocenione na 5/5 pkt w skali JADAD.

Badanie Nobile-Orazio 2012 stanowi randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie oceniające skuteczność IVIg w porównaniu z metyloprednizolonem u pacjentów CIDP. W publikacji podano informacje na temat randomizacji oraz opisano metodę jej przeprowadzenia (blokowa ze stratyfikacją ze względu na ośrodek). Przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia z badania oraz podano informację na temat utraty pacjentów z badania. W wyniku przeprowadzonej oceny, badanie zostało ocenione na 5 pkt w skali JADAD.

Ograniczenia: niewielka liczba badań oraz liczebność prób w badaniach; stosunkowo krótki okres obserwacji i niespotykane schematy podawania (w badaniu Hughes 2001 IVIg podany jednorazowo; w badaniu Dyck 1994 IVIg podany w bardzo małej dawce; stosowanie różnych skal (lub różnych ich nazw i opisów) do oceny niesprawności; brak standaryzacji pomiarów; niepełne raportowanie danych w części badań oraz brak analizy statystycznej.

Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)

Wszystkie włączone do przeglądu badania zostały przeprowadzone w układzie naprzemiennym (cross-over). Jakość badań oceniana w skali JADAD była zróżnicowana i wyniosła 2/5 punktów JADAD dla dwóch badań (Azulay 1994, Van Den Berg 1995), 3/5 punktów JADAD w jednym badaniu (Leger 2001) i 5/5 punktów JADAD dla dwóch pozostałych badań (Federico 2000, Hahn 2013).

We wszystkich pracach wyniki analizowano z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych do danego schematu leczenia pacjentów (analiza ITT). Jedynie w publikacji Leger 2001 nie raportowano informacji na temat metody analizy wyników. Wszystkie badania zaprojektowano w celu wykazania przewagi (superiority) IVIg nad placebo. W badaniu Azulay 1994 nie podano informacji na temat testowanej hipotezy wyjściowej.

Miastenia

Dwa spośród włączonych do przeglądu badań przeprowadzono w układzie naprzemiennym (Ronager 2001, Wolfe 2002), a pozostałe dwa w układzie równoległym (Gajdos 2005, Zinman 2007).

W dwóch pracach (Gajdos 2005, Wolfe 2002) wyniki analizowano z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych do danego schematu leczenia pacjentów (analiza ITT). W pozostałych pracach nie raportowano informacji na temat metody analizy wyników.

Autorzy badania Wolfe 2002 planowali przeprowadzenie analizy w podgrupach, stratyfikując pacjentów w oparciu o stosowanie kortykosteroidów lub immunosupresantów. Z uwagi na ograniczoną liczbę uczestników, zrezygnowano z podziału na grupy i wyniki analizowano wspólnie.

Badanie Gajdos 2005 zaprojektowano w celu wykazania przewagi (superiority) IVIg w dawce 2 g/kg m.c. nad IVIg w dawce 1 g/kg m.c. W pozostałych badaniach nie podano informacji na temat testowanej hipotezy wyjściowej.

Badanie Ronager 2001 zaprojektowano w oparciu o wyjściową wielkość próby równą co najmniej 20 pacjentów, jednakże w badaniu uczestniczyło tylko 12 pacjentów.

Jakość badań uwzględnionych w analizie oceniana w skali JADAD była zróżnicowana i wyniosła 2/5 punktów JADAD dla badania (Ronager 2001), 3/5 punktów JADAD w jednym badaniu (Zinman 2007) i 5/5 punktów JADAD dla dwóch pozostałych badań

Zespoły paranowotworowe

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu w układzie naprzemiennym (Bain 1996), uczestniczyło 10 pacjentów z diagnozą zespołu Eatona-Lamberta.

Przeprowadzono analizę zgodną z protokołem (*per protocol*), analizę wyników oparto o metodę obliczania pola powierzchni pod krzywą (AUC), w oparciu o metodę trapezoidów. Dla części pacjentów wyniki nie były dostępne w 56 dniu obserwacji, dlatego w tych przypadkach analizę przeprowadzono dla dnia 42. W celu znormalizowania wyników, podzielono je przez odpowiednią liczbę dni (42 lub 56), w celu otrzymania pola powierzchni na dzień lub „natężenia odpowiedzi”.

Miopatie zapalne

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu w układzie naprzemiennym (Dalakas 1993), uczestniczyło 15 pacjentów z diagnozą opornego na terapię zapalenia skórno-mięśniowego.

Choroba Devica

W wyniku przeglądu badań pierwotnych odnaleziono pojedynczy opisy przypadków, dotyczący leczenia Choroby Devica.

Zespół Guillain-Barré

W analizie przedstawiono wyniki 5 badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg względem PE w leczeniu pacjentów z GBS: Bril 1996, El-Bayoumi 2011, Diener 2001, Hughes 1997, van der Meche 1992. Wszystkie zidentyfikowane badania stanowiły randomizowane próby otwarte (brak zaślepienia) w układzie grup równoległych. Badania Diener 2001, Hughes 1997 i van der Meche 1992 stanowią badania wielośrodkowe, z kolei badania Bril 1996, El-Bayoumi 2011 były badaniami jednośrodkowymi. W badaniach Hughes 1997 i Bril 1996 nie opisano metody randomizacji.

W większości badań przedstawiono pełną informację na temat liczby pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn. Kryteria włączenia i wykluczenia we wszystkich pracach były zbliżone. Niemniej jednak, w badaniu Bayoumi 2011 kwalifikowano pacjentów wymagających stosowania mechanicznej wentylacji, a więc wyjściowo bardziej obciążonych niż w pozostałych badaniach. Dodatkowo, w badaniu Bayoumi 2011 udział brały wyłącznie dzieci, a czas trwania objawów był nieco dłuższy w porównaniu z innymi badaniami. Łącznie w badaniach udział wzięło 540 pacjentów (275 w grupie IVIg oraz 265 do grupie PE). Okres obserwacji wynosił od 6 do 12 miesięcy.

W większości badań objawy GBS nie mogły trwać dłużej niż 14 dni (w badaniu Bril 1996 kryteria włączenia nie określały czasu trwania objawów przed rozpoczęciem badania). Średni czas trwania objawów wynosił od 5,2 do 6,4 dni w grupie IVIg oraz od 4,7 do 6,9 dni w grupie PE.

W badaniu El-Bayoumi 2011 mediana czasu trwania objawów do momentu intubacji wynosiła w obu grupach 9,0 dni. W pracy van der Meche 1992 nie podano średniego czasu trwania objawów, raportowano natomiast, że odsetek pacjentów, u których objawy trwały nie dłużej niż 7 dni wynosił, 76% i 70%, odpowiednio w grupie IVIg oraz PE. Średni stopień niesprawności pacjentów wynosił 3,8–4,0 pkt.

Badania zostały ocenione na 2 do 3 pkt w skali Jadad.

Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym

W wyniku przeszukania systematycznego literatury nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego, obejmującego wskazanie NMDARE. W wyniku przeglądu badań pierwotnych odnaleziono jedynie pojedyncze opisy przypadków oraz jedno badanie kohortowe, dotyczące różnych form leczenia NMDARE.

2.4 Wyniki analizy skuteczności (efektywności klinicznej)

2.4.1 Przewlekła polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)

Porównanie IVIg vs PE – badanie Dyck 1994

Poprawa efektu leczenia – ocena stopnia niepełnosprawności

W badaniu Dyck 1994 wśród pacjentów, którzy ukończyli całe badanie (n = 17; łącznie przeprowadzono 15 PE i 17 infuzji IVIg), średnia zmiana sprawności (wg skali NDS oraz komponentu określającego osłabienie mięśni – NDS-W) oceniana po 6 tyg. każdej z terapii nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Zgodnie autorami badania Dyck 1994, w obu grupach odnotowano istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych ocenianą zarówno w skali NDS w grupie IVIg i PE (p<0,001) jak i w skali NDS-W (p<0,001).

Tabela 20. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do zmiany stopnia niesprawności w 6 tyg. leczenia.

Badanie*	OB. [tyg.]	IVIg		PE		MD [95% CI]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Ocena sprawności w skali NDS						
Dyck 1994	6	17	-36,1 (32)	17	-38,3 (34,6)	0,06 [-0,63; 0,76]*
Ocena komponenty skali NDS określającej osłabienie mięśni						
Dyck 1994	6	17	-31,4 (31,5)	17	-33,4 (29,5)	NS

* Wynik na podstawie przeglądu systematycznego Cochrane Collaboration: Eftimov 2013

^Wyniki z badania

Drugorzędowe punkty końcowe

Nie odnotowano znamienych różnic między IVIg i PE w ocenie drugorzędowych punktów końcowych: zsumowanego potencjału czynnościowego mięśni (nerw podśrodkowy, łokciowy, strzałkowy); zmiany zsumowanej aktywności sensorycznej nerwów podśrodkowego oraz łydkowego; odczuwania wibracji.

Porównanie IVIg vs PRED – badanie Hughes 2001

Poprawa efektu leczenia – ocena stopnia niepełnosprawności w skali INCAT

W badaniu Hughes 2001 jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano zmianę wyniku oceny stopnia sprawności w skali INCAT. Skala ocenia sprawność ramion i nóg, wynik mieści się w zakresie się od 0 (brak oznak niepełnosprawności) do 10 (najcięższa niepełnosprawność). W badaniu podano wynik w momencie randomizacji oraz wyniki pacjentów, którzy ukończyli obydwa cykle terapii – wyniki po 2 tygodniach terapii i pomiar wykonany po 6 tygodniach. Przedstawiono również wyniki dla pierwszego cyklu terapii (17 chorych otrzymujących IVIg i 15 chorych z doustnym prednizolonem).

Nie odnotowano różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Tabela 21. Wyniki porównania IVIg vs prednizolon w odniesieniu do zmiany stopnia niesprawności w 2 i 6 tyg. leczenia wg skali INCAT.

Badanie*	OB. [tyg.]	IVIg		PE		MD [95% CI]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Analiza z uwzględnieniem pacjentów, którzy ukończyli całe badanie						
Hughes 2001	2	24	-0,71 (1,27)	24	-0,58 (0,93)	-0,13 [-0,76; 0,5]
Hughes 2001	6	24	-0,71 (1,19)	24	-0,62 (1,53)	-0,09 [-0,87; 0,69]
Analiza z uwzględnieniem danych sprzed przejścia pacjentów do alternatywnego ramienia						
Hughes 2001 [^]	2	15	-1,24 (1,75)	17	-0,53 (0,74)	0,71 [-1,47; 0,05]

* Wynik na podstawie przeglądu systematycznego Cochrane Collaboration: Eftimov 2013

[^] Wyniki dla pierwszego cyklu terapii;

Ocena stopnia niepełnosprawności w skali MRC

Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w badaniu Hughes 2001 w ocenie stopnia duszności w skali MRC (Medical Research Council).

Tabela 22. Wyniki porównania IVIg vs prednizolon w ocenie stopnia nasilenia duszności MRC.

Badanie*	OB. [tyg.]	IVIg		PE		MD [95% CI]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Hughes 2001	6	23	-2,3 (3,2)	23	-1,8 (3,2)	-0,5 [-2,35; 1,35]

* Wynik na podstawie przeglądu systematycznego Cochrane Collaboration: Eftimov 2013

Pozostałe punkty końcowe

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między IVIg i PRED w zmianie szybkości przejścia 10 metrów po 2 tygodniach terapii, zmianie w czasie ukończenia testu manualnego „9-hole pegboard” oraz zmianie pola pod krzywą oceny stopnia niepełnosprawności w czasie.

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności terapii IVIg w porównaniu do prednizolonu w leczeniu chorych na CIDP; badanie Hughes 2001.

Okres obserwacji	N	średnia wartość początkowa (SD)	IVIg średnia zmiana (SD)	PRED średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)
Zmiana szybkości przejścia 10 metrów u chorych [m/s]					
po 2 tyg. terapii	24	Bd.	0,01 (0,01)	0,01 (0,02)	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,75
Zmiana szybkości ukończenia 9-dołkowego testu manualnego [sek]					
po 2 tyg. terapii	24	Bd.	-1,64 (3,87)	-2,40 (6,45)	0,76 (-2,24; 3,76), p = 0,70
Zmiana pola pod krzywą oceny stopnia niepełnosprawności w czasie					
po 6 tyg. terapii	24	Bd.	-3,13 (5,50)	-3,88 (5,64)	0,64 (-2,15; 3,42), p = 0,64

[^] wyniki dla pierwszego cyklu terapii;

NS nieistotne statystycznie.

Porównanie IVIg vs metyloprednizolonem (MPRED) – badanie Nobile-Orazio 2012

Odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, braku skuteczności lub nietolerancji leku

Badanie ukończyło 45 pacjentów (24 w grupie IVIg, 21 w grupie MPRED). Po sześciu miesiącach terapii 11 z 21 pacjentów, którym podawano MPRED oraz 3 z 24 pacjentów otrzymujących IVIg musiało przerwać leczenie (RR=0,54 95% CI [0,34-0,870], p=0,0085). 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.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela

Tabela 24. Odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, braku skuteczności lub nietolerancji leku na podstawie badania Nobile-Orazio 2012.

Badania	Interwencja	Ocena efektu leczenia	n/N (%)	RR (95% CI)
Nobile-Orazio 2012	IVIg	15 dni	1/24 (4%)	0,15 [0,02; 1,12]
	MPRED		6/21 (29%)	
	IVIg	2 msc	3/24 (13%)	0,29 [0,09; 0,94]
	MPRED		9/21 (43%)	
	IVIg	6 msc	3/24 (13%)	0,24 [0,08; 0,74]
	MPRED		11/21 (52%)	

Z powodu braku efektywności leczenia z badania wykluczono 8 pacjentów z grupy MPRED i 3 pacjentów z grupy IVIg. U 11 pacjentów z grupy MPRED przerwano leczenie z powodu: postępującego pogorszenia po rozpoczęciu leczenia lub braku poprawy po dwóch cyklach leczenia (8 pacjentów); wystąpienia działań niepożądanych (1 pacjent) (zapalenie błony śluzowej żołądka); rezygnacji dobrowolnej (2 pacjentów). 3 pacjentów zaprzestało leczenia ze względu na pogarszający się stan po rozpoczęciu terapii (2 pacjentów) lub braku poprawy po dwóch cyklach leczenia (1 pacjent).

Drugorzędowe punkty końcowe

Odnotowano istotną statystycznie różnicę między stosowanymi interwencjami w ocenie wskaźnika czucia wibracji – kostka przyśrodkowa prawa ($p < 0,0001$) na korzyść IVIg. Ponadto raportowano większą poprawę wyników w grupie IVIg w ocenie skali INCAT, skali ONLS, sile uchwytu ręki, w czasie przejścia 10m. Niemniej jednak, wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej. W obu badanych grupach odnotowano poprawę wyników w porównaniu z wartościami wyjściowymi w ocenie zmodyfikowanej skali Rankina, skali Rotterdam i ocenie jakości życia. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 25. Wyniki analizy dla drugorzędowych punktów końcowych.

Punkt końcowy (okres obserwacji)	MPRED (n=21)	IVIg (n=24)	wartość p
Zmodyfikowana skala Rankina			
Wynik wejściowe	3 (2-5)	2 (1-4)	-
15 dni	2 (1-5)	2 (0-4)	0,1742
2 miesiące	2 (0-5)	2 (0-3)	0,1413
6 miesięcy	2 (0-5)	2 (0-3)	0,0228
Wartość p	0,0220	0,0006	0,3542
Skala ONLS			
Wynik wejściowe	4 (2-9)	3 (2-5)	-
15 dni	4(1-9)	3(0-8)	0,1506
2 miesiące	4(0-9)	3(0-5)	0,0388
6 miesięcy	3(0-9)	2(0-5)	0,1322
Wartość p	0,0582	<0,0001	0,4030
Suma wyników MRC			
Wynik wejściowe	51,0 (7,7)	53,2 (7,0)	-
15 dni	52,1 (7,9)	54,8 (7,9)	0,1089
2 miesiące	53,1 (7,7)	56,8 (4,5)	0,0896
6 miesięcy	52,8 (8,7)	57,9 (3,2)	0,0929
Wartość p	+1,8 (0,1250)	+4,7 (0,0077)	0,6148
Siła chwytu ręki prawej			
Wynik wejściowe	55,8 (23,9)	53,1 (24,3)	-
15 dni	62,6 (26,7)	60,0 (23,0)	0,8559

Punkt końcowy (okres obserwacji)	MPRED (n=21)	IVIg (n=24)	wartość p
2 miesiące	63,5 (30,6)	69,6 (26,5)	0,4427
6 miesięcy	61,2 (31,7)	72,5	0,2653
Wartość Δp	+5,4	+19,4	0,0641
Siła chwytu ręki lewej			
Wynik wejściowe	54,5 (26,5)	51,3 (25,1)	-
15 dni	60,0 (32,9)	53,6 (23,1)	0,6288
2 miesiące	58,3 (35,9)	64,3 (27,0)	0,3735
6 miesięcy	58,3 (35,9)	68,2 (26,6)	0,8034
Wartość Δp	+8,8	+16,9	0,1358
Wyniki w skali INCAT			
Wynik wejściowe	4 (0-8)	3 (1-6)	-
15 dni	4 (0-10)	3 (0-8)	0,1453
2 miesiące	4 (0-10)	3 (0-6)	0,0540
6 miesięcy	4 (0-10)	3 (0-5)	0,0686
Wartość Δp	0,1877	0,0004	0,3444
Wskaźnik czucia wibracji – kostka przyśrodkowa prawa			
Wynik wejściowe	4 (0-8)	5 (0-8)	-
15 dni	4 (0-8)	4 (0-8)	0,3261
2 miesiące	4 (0-8)	5 (0-8)	0,1962
6 miesięcy	5 (0-8)	6 (0-8)	0,0308
Wartość p	0,655	<0,0001	0,0380
Czas przejścia 10m (s)			
Wynik wejściowe	16,0 (8,9)	13,8 (4,9)	-
15 dni	13,9 (8,7)	13,0 (4,9)	1,0000
2 miesiące	14,7 (11,6)	11,4 (3,9)	0,6131
6 miesięcy	15,5 (12,2)	10,6 (4,2)	0,2300
Wartość Δp	-0,5 (0,2051)	-3,2 (0,0025)	0,08
Niesprawność w skali Rotterdam (0-20)			
Wynik wejściowe	14,0 (5,0)	17,2 (2,6)	-
15 dni	14,7 (5,4)	17,0 (4,6)	0,1226
2 miesiące	15,3 (5,1)	18,2 (2,2)	0,0615
6 miesięcy	15,3 (5,4)	18,6 (2,0)	0,0310
Wartość Δp	+1,3 (0,0342)	+1,4 (0,0071)	0,6465
Ocena jakości życia (SF-36, 0-100%)			
Wynik wejściowe	38,7 (17,0)	56,3 (17,9)	-
15 dni	43,0 (17,1) 0,0237	57,7 (16,8)	0,0237
2 miesiące	47,3 (20,4)	68,1 (17,7)	0,0026
6 miesięcy	55,4 (24,1)	70,5 (17,9)	0,0610
Wartość Δp	+16,7 (0,0008)	+14,2 (0,0011)	0,3634

2.4.2 Wieloogniskowa neuropatia ruchowa

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności – stopień niepełnosprawności (MMN)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
			IVIg	Placebo			
Azulay 1994	poprawa w skali Norrisa	28 dni	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)	ND	ND	bd
Federico 2000	poprawa sprawności w ocenie pacjenta	28 dni	11/16 (68,8)	0/16 (0,0)	23 [1,47; 359,95]	NNT = 2 [2; 3]	bd
Leger 2001	poprawa sprawności w ocenie pacjenta	4 miesiące	4/7 (57,1)**	2/7 (28,6)**	2 [0,53; 7,60]	RD = 0,29 [-0,21; 0,78]	bd

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p*
			IVIg	Placebo			
van den Berg 1995	poprawa sprawności	4 miesiące	5/6 (83,3)	0/6 (0,0)	11 [0,74; 163,49]	NNT = 2 [1; 3]	bd

* - wartość parametru p podana za publikacją źródłową

** - wartość podana za przeglądem systematycznym Cochrane (van Schaik 2005)

Spośród 4 badań raportujących stopień niepełnosprawności, tylko 1 badanie wykazało IS przewagę stosowania IVIg nad placebo (RR=23, 95%CI [1,47; 359,95]). W dwóch badaniach wyższy odsetek pacjentów uzyskał poprawę, jednak wyniki nie były istotne statystycznie.

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności – pogorszenie sprawności (MMN)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI)	RD/NNT (95% CI)	p*
			IVIg	Placebo			
Hahn 2013	pogorszenie w skali GNDS	15 miesięcy	5/42 (11,9)	15/42 (35,7)	0,33 [0,13; 0,83]	NNT = 5 [3; 16]	0,021
Hahn 2013	pogorszenie w skali ODSS	15 miesięcy	3/42 (7,1)	13/42 (31)	0,23 [0,07; 0,75]	NNT = 5 [3; 13]	0,011

* - wartość parametru p podana za publikacją źródłową

Pogorszenie sprawności chorych oceniano w badaniu Hahn 2013 w oparciu o skalę GNDS i ODSS. W grupie pacjentów stosujących IVIg, odsetek pogorszenia sprawności był IS niższy niż w grupie placebo, dla oceny stanu zarówno w skali GNDS (RR=0,33 95%CI [0,13; 0,83]), jak i ODSS (RR=0,23 95%CI [0,07; 0,75]) dla okresu obserwacji wynoszącego 15 miesięcy.

Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności – średnia zmiana sprawności (MMN)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średnia (SD)		MD (95% CI)	p*
			IVIg	Placebo		
Leger 2001	zmiana sprawności w stosunku do poziomu wyjściowego w ocenie pacjenta	4 miesiące	-7 *** [-14; -1]	0 *** [-3; 3]	-7 [-12; -3]	IS
Hahn 2013	Zmiana względem wartości wyjściowej - czas wykonania testu „9 otworów i kołków” dominującą ręką	15 miesięcy	1,16% (3,04)	16,73% (3,12)	-15,57 [-16,86; -14,28]	<0,001
Hahn 2013	Zmiana względem wartości wyjściowej - czas wykonania testu „9 otworów i kołków” niedominującą ręką	15 miesięcy	6,67% (4,44)	32,78% (4,55)	-26,11 [-27,99; -24,32]	<0,001

* - wartość parametru p podana za publikacją źródłową

** - skala samooceny aktywności codziennych

*** - mediana

Średnią zmianę sprawności raportowano w dwóch badaniach (Leger 2001, Hahn 2013). W badaniu Leger 2001, pacjenci samodzielnie oceniali swoją sprawność, natomiast w badaniu Hahn 2013, ocenę oparto o test 9 otworów i kołków, który przeprowadzono oddzielnie dla ręki dominującej i niedominującej. W obu badaniach, obserwowano IS różnicę pomiędzy grupami na korzyść pacjentów stosujących IVIg (poprawa stanu pacjentów; krótszy czas wykonania testu) w 4 (Leger 2001) i 15 (Hahn 2013) miesiącu obserwacji.

Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności – poprawa siły mięśni (MMN)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI)	RD/NNT (95% CI)	p*
			IVIg	Placebo			
Azulay 1994	poprawa siły mięśni >50%	4 dni	2/5 (40)	0/5 (0)	5,0 [0,30; 83,69]	RD = 0,40 [-0,05; 0,85]	bd
		28 dni	5/5 (100)	0/5 (0)	11,0 [0,77; 158,01]	NNT = 1 [1; 2]	<0,05
Federico 2000	poprawa siły w ocenie pacjenta	5 dni	4/16 (25)	0/16 (0)	9,00 [0,52; 154,56]	NNT = 4 [3; 40]	bd
		28 dni	11/16 (68,8)	0/16 (0)	23 [1,47; 359,95]	NNT = 2 [2; 3]	bd
Leger 2001	poprawa o co najmniej 1 punkt w 2 podkategorjach skali MRC	4 miesiące	7/9 (77,8)	2/9 (22,2)	3,50 [0,98; 12,48]	NNT = 2 [2; 6]	0,03
van den Berg 1995	zwiększenie siły mięśni o co najmniej 50%	14 dni	6/6 (100)	1/6 (16,7)	4,33 [1,03; 18,17]	NNT = 2 [1; 3]	bd

* - wartość parametru p podana za publikacją źródłową

Poprawę siły mięśni raportowano w 4 badaniach, przy czym stosowano różne kryteria oceny. Istotną statystycznie poprawę siły mięśni zaobserwowano w badaniu Azulay 1994 dla 28 dnia obserwacji (RR=11,0 [95%CI: 0,77; 158,01], p<0,05), w badaniu Federico 2000 w 28 dniu obserwacji, oraz w badaniu Leger 2001 w 4 miesiącu obserwacji (RR=3,50 95%CI [0,98; 12,48], p=0,03).

Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności – pogorszenie siły uścisku (MMN)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI)	RD/NNT (95% CI)	p*
			IVIg	Placebo			
Hahn 2013	15 miesięcy	Pogorszenie o ≥30% siły uścisku ręki bardziej dotkniętej niedowładem	2/42 (4,8)	18/42 (42,9)	0,11 [0,03; 0,45]	3 [2; 5]	<0,001
Hahn 2013	15 miesięcy	Pogorszenie o ≥30% siły uścisku ręki mniej dotkniętej niedowładem	0/42 (0)	13/42 (31)	0,04 [0,00; 0,60]	4 [3; 6]	<0,001

* - wartość parametru p podana za publikacją źródłową

Tabela 31. Wyniki analizy skuteczności – pogorszenie sprawności i siły mięśni (MMN)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI)	RD/NNT (95% CI)	p*
			IVIg	Placebo			
Hahn 2013	15 miesięcy	Pogorszenie sprawności i siły mięśni o ≥50%	1/42 (2,4)	29/42 (69,0)	0,03 [0,00; 0,24]	2 [2; 2]	<0,001

* - wartość parametru p podana za publikacją źródłową

W badaniu Hahn 2013 raportowano pogorszenie siły uścisku oraz pogorszenie sprawności i siły mięśni. W odniesieniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo, stosowanie IVIg wiązało się z IS niższym ryzykiem pogorszenia siły uścisku (RR=0,11 [95%CI: 0,03; 0,45], p<0,001 dla ręki bardziej dotkniętej niedowładem i RR=0,04 [95%CI: 0,00; 0,60], p<0,001 dla ręki mniej dotkniętej niedowładem) oraz IS niższym ryzykiem pogorszenia sprawności i siły mięśni (RR=0,03 [95%CI: 0,00; 0,24], p<0,001).

Tabela 32. Wyniki analizy skuteczności – średnia zmiana siły mięśni (MMN)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średnia (SD)		MD (95% CI)	p*
			IVIg	Placebo		
Leger 2001	4 mies.	zmiana w skali MRC	3 [2; 13] **	3 [-1; 10] **	2 [-2; 9]	NS
Federico 2000	28 dni	zmiana w skali NDS	-6,7 (3,3) ***	2,1 (3,0) ***	-8,80 [-17,54; -0,06]	0,038
Federico 2000	28 dni	zmiana w sile uścisku ręki bardziej dotkniętej niedowładem	6,4 (1,9)	-1,0 (0,8)	7,40 [3,34; 11,44]	0,0021

* - wartość parametru p podana za publikacją źródłową

** - mediana [95% CI]

*** - średnia (SEM)

Tabela 33. Wyniki analizy skuteczności – średnia procentowa zmiana siły mięśni (MMN)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średnia (SD)		MD (95% CI)	p
			IVIg	Placebo		
Azulay 1994	28 dni	poprawa siły mięśni	103,2% (19,02)	-1,6% (29,68)	104,80 [73,90; 135,70]	bd
Hahn 2013	15 miesięcy	siła uścisku ręki bardziej dotkniętej niedowładem	3,75% (9,09)	-31,38% (9,32)	35,13 [31,28; 38,98]	0,005
Hahn 2013	15 miesięcy	siła uścisku ręki mniej dotkniętej niedowładem	8,57% (6,40)	-23,96% (6,56)	32,53 [29,82; 35,24]	<0,001

* - wartość parametru p podana za publikacją źródłową

Średnią zmianę siły mięśni raportowano w 4 badaniach, przy czym w poszczególnych pracach stosowano odmienne skale, definicje oraz sposób prezentacji wyników. W badaniu Federico 2000 zaobserwowano IS poprawę w średniej zmianie siły mięśni w grupie pacjentów przyjmujących IVIg w 15 miesiącu obserwacji (MD=35,13 [95%CI: 31,28; 38,98], p=0,005 dla ręki bardziej dotkniętej niedowładem i MD=32,53 [95%CI: 29,82; 35,24], p<0,001 dla ręki mniej dotkniętej niedowładem).

Tabela 34. Wyniki analizy skuteczności – zniesienie bloku przewodzenia (MMN)

Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI)	RD/NNT (95% CI)	p*
		IVIg	Placebo			
Azulay 1994	56 dni	0/5 (0)	0/5 (0)	ND	ND	bd

Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI)	RD/NNT (95% CI)	p*
		IVIg	Placebo			
van den Berg 1995	1,5 miesiąca	1/6 (16,7)	0/6 (0)	3,0 [0,15; 61,74]	RD = 0,17 [-0,19; 0,53]	bd
Federico 2000	28 dni	5/10 (50)	0/10 (0)	11,0 [0,69; 175,86]	NNT = 2 [2; 6]	bd

* - wartość parametru p podana za publikacją źródłową

Tabela 35. Wyniki analizy skuteczności – redukcję bloku przewodzenia

Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI)	RD/NNT (95% CI)	p*
		IVIg	Placebo			
Leger 2001	4 miesiące	4/9 (44,4)	2/9 (22,2)	2,0 [0,48; 8,31]	RD = 0,22 [-0,20; 0,65]	NS
Leger 2001	7 miesięcy	10/18 (55,6)		ND	ND	bd

* - wartość parametru p podana za publikacją źródłową

W 3 pracach raportowano zniesienie bloku przewodnictwa nerwowego, natomiast w czwartej (Leger 2001) przedstawiono wyniki odnoszące się do redukcji bloku przewodzenia.

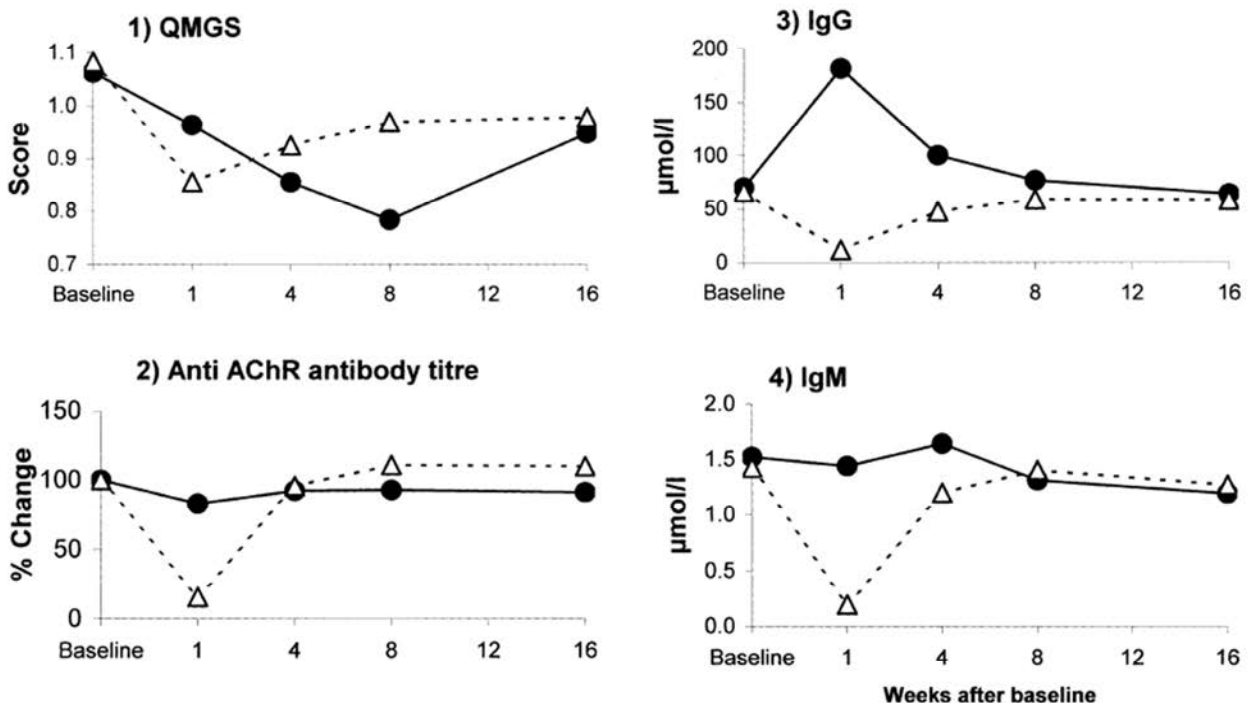
W pracy Azulay 1994 u żadnego z pacjentów nie odnotowano zniesienia bloku przewodnictwa nerwowego. W pozostałych badaniach odsetek pacjentów uzyskujących ten punkt końcowy był większy w grupie pacjentów przyjmujących IVIg w porównaniu z placebo, ale tylko w jednym różnica między grupami była istotna statystycznie.

W badaniu Leger 2001 podczas terapii IVIg odsetek pacjentów, u których obserwowano redukcję bloku przewodzenia, był numerycznie większy niż podczas stosowania PLC (44% vs 22%), aczkolwiek różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła progu istotności statystycznej

2.4.3 Miastenia

Porównanie IVIg vs PE – badanie Ronager 2001

Rysunek 1. Wyniki analizy skuteczności (Ronager 2001)



Rysunek 1 przedstawia wyniki badania Ronager 2001. Liniami przerywanymi oznaczono wyniki dla grupy pacjentów poddanych plazmaferizie, linie pełne odpowiadają wynikom grupy pacjentów otrzymujących infuzję IVIg.

Po 1 tygodniu od otrzymania terapii, pacjenci z grupy plazmaferozy uzyskali w stosunku do wartości wyjściowej średnią redukcję w wyniku skali QMGS wynoszącą 0,23 punktu ($p < 0,05$). Istotna statystycznie różnica utrzymała się w 4 tygodniu, natomiast w 8 i 16 różnica była nieistotna statystycznie.

Średnia redukcja w grupie pacjentów IVIg, dla 1 tygodnia obserwacji wyniosła 0,10 punktu (wynik nieistotny statystycznie), natomiast wynik był istotny statystycznie w 4 tygodniu obserwacji (0,23; $p < 0,05$). Podobnie, jak w przypadku grupy pacjentów poddanych plazmaferezie, wyniki nie były istotne statystycznie w 8 i 16 tygodniu obserwacji.

Autorzy badania wnioskują, iż dla okresu obserwacji wynoszącym 1 i 4 tygodnie, nie ma istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Istotna statystycznie zmiana (spadek) miana przeciwciał względem AChR obserwowano tylko w 1 tygodniu po rozpoczęciu leczenia w grupie pacjentów poddanych plazmaferezie (średni spadek wyniósł 79%, $p < 0,001$). Nie obserwowano IS spadku dla pozostałego okresu obserwacji (4, 8 i 16 tygodni) w grupie plazmaferezy i dla całego okresu obserwacji dla grupy pacjentów otrzymujących IVIg.

W grupie pacjentów otrzymujących plazmaferezę, zaobserwowano IS spadek miana IgG o średnio 83% w pierwszym tygodniu obserwacji ($p < 0,05$), 18% w 4 tygodniu ($p < 0,01$) i 11% w 8 tygodniu obserwacji ($p < 0,05$), przy braku IS różnic w 16 tygodniu obserwacji.

W grupie pacjentów otrzymujących IVIg, zaobserwowano IS wzrost miana IgG o średnio 159% w pierwszym tygodniu obserwacji ($p < 0,05$) i o 43% w 4 tygodniu obserwacji. Dla pozostałego okresu obserwacji (8 i 16 tygodni), różnica nie była istotna statystycznie. W przypadku średniego miana IgM, w grupie pacjentów poddanych plazmaferezie, zaobserwowano IS spadek równy 86% w 1 tygodniu obserwacji ($p < 0,05$) i o 16% w 4 tygodniu obserwacji. Nie zaobserwowano IS zmian dla 8 i 16 tygodnia obserwacji w grupie plazmaferezy oraz dla wszystkich okresów obserwacji w grupie pacjentów otrzymujących IVIg.

Porównanie IVIg vs placebo – badania Wolfe 2002, Zinman 2007

Wolfe 2002

Tabela 36. Wyniki analizy skuteczności – wyniki fazy randomizowanej (Wolfe 2002)

Punkt końcowy	Średnia (SD)		p*
	IVIg (n = 6)	Placebo (n = 9)	
QMG			
Dzień 0	8,5 (1,8)	11,3 (5,6)	0,39
Dzień 42	8,5 (3,6)	9,8 (5,5)	0,61
Różnica (dzień 0 vs dzień 42)	0,00 (3,8)	-1,6 (2,7)	0,53
MG-ADL			
Dzień 0	5,3 (3,8)	6,0 (3,8)	0,69
Dzień 42	5,0 (3,7)	3,4 (3,6)	0,33
Różnica (dzień 0 vs dzień 42)	-0,3 (2,0)	-2,6 (2,4)	0,11
RS**			
Dzień 0	12,2 (9,8)	18,0 (16,9)	0,53
Dzień 42	10,1 (6,1)	14,6 (14,2)	0,78
Różnica (dzień 0 vs dzień 42)	-2,0 (9,5)	-3,4 (5,7)	0,78
SFEMG ***			
Dzień 0	66,9 (21,0)	115 (84,2)	0,43
Dzień 42	56,6 (12,7)	93,9 (68,0)	0,22
Różnica (dzień 0 vs dzień 42)	-10,3 (17,5)	-20,9 (102)	0,44

* - wartość parametru p podana za publikacją źródłową

** - spadek procentowy względem wartości wyjściowych, przy stymulacji 2-3 Hz, rejestrowana z mięśnia czworobocznego

*** - średnia różnica (μ s)

Tabela 37. Wyniki analizy skuteczności – wyniki fazy otwartej (Wolfe 2002)

Punkt końcowy	IVIg (3 pacjentów przyjęło infuzję; dla 3 wykorzystano wartości uzyskane wcześniej)	Placebo (9 pacjentów przyjęło infuzję)
QMG		
Dzień 42-84	0,0 (1,3)	-2,0 (2,1)
p*	1,00	0,03**
Dzień 0-84	0,0 (3,9)	-3,6 (3,8)
p*	0,79	0,01**
MG-ADL		
Dzień 42-84	-0,7 (1,0)	-0,7 (1,1)

Punkt końcowy	IVIg (3 pacjentów przyjęło infuzję; dla 3 wykorzystano wartości uzyskane wcześniej)	Placebo (9 pacjentów przyjęło infuzję)
p*	0,16	0,10
Dzień 0-84	-1,0 (2,8)	-3,2 (3,0)
p*	0,41	0,02**
RS**		
Dzień 42-84	0,6 (2,9)	-5,0 (5,1)
p*	0,59	0,03**
Dzień 0-84	-1,4 (7,7)	-8,3 (9,6)
p*	0,72	0,03**
SFEMG		
Dzień 42-84	-2,9 (7,9)	-37,6 (44,9)
p*	0,66	0,02**
Dzień 0-84	-13,2 (14,7)	-58,5 (82,9)
p*	0,11	0,07

* - wartość parametru p podana za publikacją źródłową

** - Wilcoxon signed rank test

Wyniki randomizowanej fazy badania Wolfe 2002 nie wykazały IS różnic dla wszystkich ocenianych parametrów pomiędzy grupami IVIg i placebo. Autorzy badania, na podstawie wyników fazy otwartej wskazują na pozytywny trend odnoszący się do skuteczności IVIg u pacjentów z miastenią.

Zinman 2007

Tabela 38. Wyniki analizy skuteczności – dzień 14 i 28 (Zinman 2007)

Punkt końcowy	IVIg (n=24)	Placebo (n=27)	p*
Średnia wynik skali QMS dla linii wyjściowej	12,3 (4,9)	12,5 (5,5)	0,897
Zmiana QMG			
Pomiędzy 0 i 14 dniem	-2,54	-0,89	0,047**
Pomiędzy 0 i 28 dniem	-3,00	-1,19	0,055
Pomiędzy 14 i 28 dniem	-0,46	-0,30	0,823

* - wartość parametru p podana za publikacją źródłową

** - wynik istotny statystycznie (analiza kowariancji)

Wyniki badania Zinman 2007 wskazują na istotną statystycznie poprawę w wyniku skali QMS w grupie pacjentów przyjmujących IVIg w porównaniu do placebo w 14 dniu po rozpoczęciu terapii. Poprawę obserwowano również w 28 dniu, jednak wynik nie był istotny statystycznie.

Analiza wyników dla 14 dnia obserwacji wykazała poprawę u 25% pacjentów z grupy IVIg, przy 6% w grupie placebo ($p < 0,004$; test χ^2). U żadnego pacjenta z grupy IVIg nie stwierdzono pogorszenia stanu, przy 4% pacjentów w grupie placebo. Odsetek pacjentów, których stan nie uległ zmianie wyniósł 42% w grupie placebo i 23% w grupie IVIg ($p < 0,004$; test χ^2). Żaden z pacjentów nie wymagał zastosowania zabiegu plazmaferezy lub podawania steroidów. W przeciwieństwie do grupy pacjentów, którzy nie przeszli zabiegu tymektomii, w grupie pacjentów po tym zabiegu, zaobserwowano znaczącą poprawę wyniku w skali QMG w 14 dniu badania ($-2,8 \pm 1,1$ w grupie IVIg vs $1,1 \pm 0,9$ w grupie placebo; $p = 0,0168$).

Tabela 39. Wyniki analizy skuteczności – dzień 14 w podziale na grupy nasilenia objawów (Zinman 2007)

Punkt końcowy	Średnia (m. najmniejszych kwadratów)	Średnia różnica (m. najmniejszych kwadratów) [95% CI]	p*
Lekka miastenia (wynik QMG < 10,5)			
IVIg, n=11	-0,97	-0,10 [-2,03;1,83]	0,914
Placebo, n=12	-0,86		
Umiarkowana do poważnej miastenia (wynik QMG > 10,5)			
IVIg, n=13	-4,10	-3,39 [-5,88; 0,90]	0,010*
Placebo, n=15	-0,71		

* - wartość parametru p podana za publikacją źródłową

** - wynik istotny statystycznie (analiza kowariancji)

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).

Porównanie IVIg (1 g/kg/m.c. vs IVIg (2 g/kg/m.c.) – badanie Gajdos 2005

Tabela 40. Wyniki analizy skuteczności (Gajdos 2005)

Punkt końcowy	Grupa 1 (IVIg 1 g/kg/m.c.) Średnia (SD)	Grupa 2 (IVIg 2 g/kg/m.c.) Średnia (SD)	Miara efektu** (95% CI)	p*
Pierwszorzędowy punkt końcowy				
Zmiana wyniku skali MMS od 0 do 15 roku	15,49 (15,40)	19,33 (16,48)	3,84 (-1,03; 8,71)	0,12
Drugorzędowe punkty końcowe				
Skumulowana częstość występowania odpowiadających na leczenie od 0 do 15 dnia	55,00 (5,56)	60,64 (5,30)	1,45 (0,77; 1,71)	0,48
Bezwzględna różnica w natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) pomiędzy 0 i 15 dniem badania (% przewidywanej)	6,22 (18,93)	8,48 (15,80)	2,26 (-3,84; 8,36)	0,34
Skumulowana częstość występowania potrzeby wentylacji mechanicznej na 15 dzień badania	18,52 (4,32)	19,54 (4,25)	1,05 (0,53; 2,11)	0,87
Skumulowana częstość występowania potrzeby użycia sondy nosowo-żołądkowej na 15 dzień badania	30,86 (5,13)	37,93 (5,20)	1,25 (0,43; 2,10)	0,34
Zmiana miana przeciwciał anti-AChR pomiędzy 0 i 15 dniem badania (nmol/l)	-0,79 (14,02)	-0,65 (15,07)	0,14 (-4,85; 5,13)	0,89

* - wartość parametru p podana za publikacją źródłową

** - różnica średnich dla ciągłych punktów końcowych; ryzyko względne dla pozostałych

Wyniki badania Gajdos 2005 wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi IVIg w dawce 2 g/kg/m.c. w odniesieniu do dawki 1 g/kg/m.c. podanej w ciągu jednego dnia u pacjentów z zaostrzeniem miastonii. Zaobserwowano nieznaczny trend w stronę przewagi dawki 2 g/kg/m.c. (zmiana wyniku skali MMS; MD=3,84 [95%CI: -1,03; 8,71]).

2.4.4 Zespoły paranowotworowe

Zespół Eatona-Lamberta

Tabela 41. Wyniki analizy skuteczności (Bain 1996)

Punkt końcowy	n	Okres obserwacji	Średnia (SD) [mediana]		p*
			IVIg	Placebo	
Siła mięśni kończyn **	9	8 tygodni	118,2 (33,4) [124,3]	101,8 (43,9) [101,8]	0,038
Pojemność życiowa płuc**	9	8 tygodni	69,5 (13,6) [69,3]	64,8 (15,3) [67,0]	0,028
Czas picia **	9	8 tygodni	132,6 (174,9) [60,5]	170,8 (241,3) [58,8]	0,017
Miano przeciwciał ***	7	8 tygodni	264,6 (242,8) [197,7]	369,0 (204,9) [347,9]	0,028
Amplituda ****	9	8 tygodni	5,46 (2,71) [4,98]	4,55 (2,64) [3,78]	0,066

* - wartość parametru p podana za publikacją źródłową

** - wyrażone jako procent wartości normalnych, oceniane w oparciu o pomiar miometryczny

*** - wartości w pM

**** - mierzone w mięśni odwodzielnicy palca małego (mV)

Wyniki badania Bain 1996 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.

2.4.5 Miopatie zapalne

Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe, Zapalenie skórno-mięśniowe, Zapalenie wielomięśniowe

Tabela 42. Wyniki analizy skuteczności (Dalakas 1993)

Punkt końcowy	n	Okres obserwacji	Średnia (SD) przed terapią		Średnia (SD) po terapii *		p **
			IVIg	Placebo	IVIg	Placebo	
Wynik w skali MRC	8	3 miesiące	76,6 (5,7)	78,6 (6,3)	84,6 (4,6)	78,6 (8,2)	<0,018
NSS	7	3 miesiące	44,1 (8,2)	45,9 (9,0)	51,4 (6,0)	45,7 (11,3)	<0,035

* - pomiar po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii i przed zmianą terapii (cross-over)

** - wartość parametru p podana za publikacją źródłową

Spośród 12 pacjentów poddanych terapii immunoglobulinami, u 9 stwierdzono istotną poprawę stanu zdrowia (wzrost średnich wyników: w skali MRC z $74,5 \pm 4,9$ do $84,7 \pm 4,5$; w skali NSS z $38,6 \pm 5,9$ do $51,0 \pm 8,0$). U dwóch pacjentów zaobserwowano lekką poprawę, natomiast jeden pacjent nie uzyskał poprawy.

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

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

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

2.4.6 Choroba Devica

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

2.4.7 Zespół Guillain-Barré

We włączonych badaniach oceniano następujące punkty końcowe: ocena stopnia niesprawności (skala GBS lub zbliżona), zmiana stopnia niesprawności, odsetek pacjentów uzyskujących poprawę stopnia niesprawności, o co najmniej 1 pkt, czas do uzyskania poprawy w odniesieniu do stopnia niesprawności, czas do odzyskania zdolności samodzielnego chodzenia, czas do zaprzestania mechanicznej wentylacji, hospitalizacja nawrót choroby, zgon, działania niepożądane (ogółem, ciężkie), utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych).

W badaniach Brill 1996, Diener 2001, Hughes 1997, van der Meche 1992, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo IVIg względem PE w leczeniu pacjentów z GBS w populacji dorosłych, natomiast w badaniu El-Bayoumi 2011 w populacji dzieci.

Zidentyfikowano również publikację Nomura 2001, jednak nie została uwzględniona w opracowaniu Agencji z uwagi na język publikacji (japoński).

Pozytywna odpowiedź na leczenie: ocena stopnia niesprawności

We wszystkich badaniach, do których włączono dorosłych pacjentów ocenie podlegała zmiana stopnia niesprawności po 4 tyg. od randomizacji. Do jego pomiaru stosowano oryginalną lub zmodyfikowaną skalę do oceny niesprawności w GBS (skala Hughesa).

W trzech z czterech ocenianych badań nie stwierdzono istotnych różnic między IVIg a plazmaferezą w średniej zmianie stopnia niepełnosprawności po 4 tygodniach leczenia. Jedynie w badaniu van der Meche 1992 zaobserwowano istotnie statystycznie złagodzenie niepełnosprawności (MD= -0,49 CI 95% [-0,92; -0,06], $p \leq 0,05$).

Tabela 43. Ocena stopnia niesprawności w badaniach Brill 1996, Diener 2001, Hughes 1997, van der Meche 1992 (wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do zmiany stopnia niesprawności 4 tyg. po randomizacji).

Badanie	N		Średnia (SD)		MD [95% CI]	p
	IVIg	Plazmafereza	IVIg	Plazmafereza		
van der Meche 1992	74	73	-0,86 (1,32)	0,37 (1,33)	-0,49 [-0,92; -0,06]	≤0,05
Brill 1996	26	18	-1,2	1,0	0,2	NS
Hughes 1997	130	121	-0,8 (1,3)	0,9 (1,3)	0,09 [0,23; 0,42]	NS
Diener 2001	20	21	-1,2	1,3*	ND	b.d.

* Wyniki pochodzą z przeglądu systematycznego Hughes 2012

We wszystkich ocenianych badaniach po 4 tyg. okresie obserwacji odnotowano zmniejszenia niesprawności o ≥ 1 . Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między ocenianymi grupami.

W badaniu El-Bayoumi 2011 (populacja dziecięca) podano informacje na temat odsetka chorych z pozytywną odpowiedzią na leczenie, którą określano, jako zdolność do samodzielnego przejścia 10 metrów

(2. stopień w skali nasilenia GBS). Biorąc pod uwagę stopień niepełnosprawności pacjentów włączonych do badania, odpowiada to poprawie, o co najmniej 1 stopień. Nie odnotowano różnic i. s. między ocenianymi grupami.

Istotną statystycznie poprawę w odniesieniu do zmiany stopnia niesprawności w porównaniu z grupą PE odnotowano w badaniu van der Meche 1992 w grupie IVIg. W pozostałych różnice nie były istotne statystycznie lub nie podano informacji na ten temat.

Tabela 44. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do zmniejszenia niesprawności o ≥ 1 stopień u dorosłych pacjentów.

Badanie	IVIg n/N (%)	PE n/N (%)	IVIg vs PE RR [95% CI]	p
van der Meche 1992	39/74 (53)	25/73 (34)	1,54 [1,05; 2,26]	0,024
Bril 1996	18/26 (69)	11/18 (61)	1,13 [0,72; 1,77]	b.d.
Hughes 1997	72/130 (55)*	70/121 (58)*	0,96 [0,77; 1,19]	b.d.
Diener 2001	16/20 (80)	15/21 (71)	1,12 [0,79; 1,59]	NS
Metaanaliza#	145/250 (58)	121/233 (52)	1,11 [0,95; 1,30]	0,20

*Wyniki pochodzą z przeglądu systematycznego Hughes 2012.

Wyniki pochodzą z metaanalizy przeprowadzonej w analizie klinicznej „Immunoglobuliny (KIOVIG i Gammagard S/D) w leczeniu zespołu Guillain-Barré oraz wieloogniskowej neuropatii ruchowej” dostarczonej przez firmę Baxter. Wartość parametru p podana przez autorów badania. W przypadku metaanalizy podawano p dla testu homogeniczności.

Tabela 45. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do zmniejszenia niesprawności o ≥ 1 stopień w populacji dziecięcej (na podstawie badania (El-Bayoumi 2011)).

Badanie	IVIg, n/N (%)	PE, n/N (%)	IVIg vs PE, RR [95% CI]	p
El – Bayoumi 2011	18/20 (90)	20/21 (95)	0,95 [0,79; 1,13]	0,606

Dodatkowo, w publikacji Hughes 1997 przeprowadzono analizę w podgrupach obejmujących pacjentów z biegunką oraz pacjentów poddawanych wentylacji mechanicznej. Znamienne przewagę na korzyść PE względem IVIg zaobserwowano w obu analizowanych podgrupach. Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu na odpowiedź na leczenie mierzonej poprawą w skali niesprawności dla czynników obejmujących wiek, płeć oraz nasilenie deficytu neurologicznego.

Badanie van der Meche 1992 wykazało, że u pacjentów z wcześniejszymi biegunkami, terapia z zastosowaniem IVIg przynosi większe korzyści w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie, niż zabieg plazmaferezy. Dla pozostałych analizowanych parametrów nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Tabela 46. Poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności dla porównania IVIg vs PE – analiza w podgrupach

Badanie	Definicja punktu końcowego	IVIg		PE		MD [95% CI]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Hughes 1997	Biegunka	24	-0,21 (0,93)	29	-0,9 (1,08)	0,69 [0,15; 1,23]
	Wymagana mechaniczna wentylacja	15	-0,2 (0,78)	12	-1,58 (1,0)	1,38 [0,69; 2,07]

*Wyniki pochodzą z przeglądu systematycznego Hughes 2012.

Czas do uzyskania poprawy stopnia niesprawności

W trzech badaniach: van der Meche 1992, Brill 1996, Hughes 1997 dokonywano pomiaru czasu upływającego od randomizacji do poprawy stopnia niesprawności.

W badaniu van der Meche 1992 mediana czasu do zmniejszenia niesprawności o 1 stopień była istotnie statystycznie mniejsza w grupie pacjentów stosujących IVIg w porównaniu z grupą PE ($p = 0,05$). W badaniu Brill 1996 nie odnotowano znamienych różnic między ocenianymi grupami w ocenie tego punktu końcowego.

Tabela 47. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do czasu do osiągnięcia poprawy o 1 stopień [dni].

Badanie	Okres obserwacji (miesiące)	IVIg		PE		MD [95% CI]	P*
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
van der Meche 1992	6	74	27	73	41 [#]	ND	0,05
Bril 1996	1	26	39 (12)	18	36 (10)	3,00 [-3,53; 9,53]	NS

*wartość podana w publikacji źródłowej

[#] mediana

Mediana czasu upływającego od początku terapii do odzyskania zdolności samodzielnego chodzenia wynosiła od 51 do 55 dni w grupie IVIg oraz od 49 do 69 dni w grupie PE. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Czas od rozpoczęcia leczenia do odzyskania sprawności manualnej (oceniony w badaniu Brill 1996) był natomiast krótszy w grupie IVIg w porównaniu z PE, przy czym różnica ta nie była statystycznie istotna

Dodatkowo, w badaniu Hughes 1997 oceniano czas upływającego od randomizacji do powrotu do pracy raportowano. Mediana czasu w grupie IVIg i PE wynosiła odpowiednio 371 dni oraz 290 dni. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Tabela 48. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do czasu do osiągnięcia poziomu niesprawności 1 lub 2 pkt [dni].

Badanie	Okres obserwacji (m-ce)	Punkt końcowy	IVIg		PE		MD [95% CI]	p
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
van der Meche 1992	6	Odzyskanie zdolności chodzenia bez pomocy (2 pkt)	74	55 [30; 70]*	73	69 [55; 97]*	ND	0,07
Brill 1996	1	Odzyskanie sprawności manualnej (1 pkt)	16	100 (27)	7	127 (37)	3-27,00 [-57,44; 3,44]	NS
Hughes 1997	12	Odzyskanie zdolności chodzenia bez pomocy (2 pkt)	130	51 (20–164)#	121	49 (19–148) #	ND	NS

* Mediana [95%ci] – wyniki na podstawie przeglądu systematycznego Cochrane Collaboration: Hughes 2012

Mediana (IQR)

Tabela 49. Czas do powrotu do pracy dla porównania IVIg vs PE

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	IVIg		PE		Wartość p
			N	Parametr	N	Parametr	
Hughes 1997	Czas do powrotu do pracy (w dniach) – mediana (rozstęp kwartylny)	48 tyg.	130	371 (129->400)	121	290 (122->400)	NS

Czas trwania mechanicznej wentylacji

Czas upływający od randomizacji do zaprzestania mechanicznej wentylacji u pacjentów jej wymagających oceniano w badaniach van der Meche 1992, Hughes 1997 oraz El-Bayoumi 2011.

W populacji dorosłych z GBS (badania Hughes 1997, van der Meche 1992) obserwowano skrócenie czasu prowadzenia mechanicznej wentylacji w grupie IVIg w porównaniu do grupy PE. Różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej.

W populacji dziecięcej wyjściowo poddawanej mechanicznej wentylacji (El-Bayoumi 2011) odnotowano istotne statystycznie różnice w czasie jej trwania w przypadku porównania IVIg z plazmaferezą (13 dni vs 11 dni p=0,037) na niekorzyść IVIg. Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 50. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do czasu do zaprzestania mechanicznej wentylacji [dni].

Badanie	Okres obserwacji (miesiące)	IVIg		PE		MD [95% CI]	p
		N	Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)		
van der Meche 1992	6	29*	27 [13; 97]	34	34 [12; 97]*	ND	b.d.
Hughes 1997	12	44	26 (15–45)	40	29 (14–57)	ND	NS
El-Bayoumi 2011	B.d.	20	13,0 (11,3–14,5)	21	11,0 (11–13)	ND	0,037

*Wynik na podstawie przeglądu systematycznego Cochrane Collaboration: Hughes 2012

Czas trwania mechanicznej wentylacji oceniano również w badaniu Diener 2001. Niemniej jednak, wyniki podano dla każdego pacjenta oddzielnie, w związku tym, iż jedynie 3 pacjentów w każdej z grup wymagało podłączenia do respiratora. Czas do zaprzestania mechanicznej wentylacji wynosił w grupie IVIg: 9, 34 oraz 142 dni, w grupie PE odpowiednio: 6, 30 oraz 64 dni. Nie przeprowadzono Analizy statystycznej.

Czas trwania hospitalizacji

Nie obserwowano różnic między PE i IVIg ocenie czasu trwania hospitalizacji. Czas hospitalizacji raportowano w 3 badaniach. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 51. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do czasu hospitalizacji [dni].

Badanie	Okres obserwacji (miesiące)	IVIg		PE		MD [95% CI]	p
		N	Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)		
Hughes 1997	12	130	53 (21–135)	121	63 (28–124)	ND	NS
Diener 2001	12	25	b.d.	26	b.d.	ND	NS
El-Bayoumi 2011	B.d.	20	16,5 (15,3–18,8)	21	15,0 (13,0–17,0)	ND	0,094

Nawrót choroby

W badaniu Hughes 1997 i van der Marche 1992 oceniano odpowiednio ryzyko wystąpienia nawrotu choroby oraz fluktuacji choroby związanych z leczeniem. Nie odnotowano różnic i.s. między grupami IVIg i PE.

Tabela 52. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do nawrotów lub fluktuacji choroby.

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	IVIg, n/N (%)	PE, n/N (%)	IVIg vs PE, RR [95% CI]	p
van der Meche 1992	Fluktuacje choroby*	6	8/74 (11)	6/73 (8)	1,32 [0,48, 3,60]	b.d.
Hughes 1997	Nawrót choroby	12	4/130 (3)	7/121 (6)	0,53 [0,16; 1,77]	b.d.

* poprawa, o co najmniej 1 pkt w skali oceny niesprawności (funkcjonalności) lub poprawa o >5 pkt w skali MRC, a następnie pogorszenie wyników, lub: 2) stabilizację choroby przez >1 tydz. a następnie pogorszenie objawów (o >5 pkt w skali MRC lub ≥1 pkt w skali niesprawności)

2.4.8 Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym

Publikacja Titulaer 2013 stanowi opis kohortowego badania obserwacyjnego, do którego włączono 31 pacjentów z NMDAR w wieku powyżej 45 roku życia. U 7 pacjentów zdiagnozowano nowotwór w ciągu 6 tygodni od wystąpienia objawów neurologicznych.

U pacjentów stosowano różne interwencje, m.in. IVIg, steroidy, cyklofosfamid, rytuksymab, elektrowstrząsy, chemioterapia lub plazmafereza. Spośród 31 pacjentów wyłącznie IVIg stosowane były u 1 pacjenta, w połączeniu z innymi terapiami (jednocześnie lub sekwencyjnie) u 20 pacjentów. W pierwszej linii leczenia pacjenci otrzymywali steroidy lub IVIg lub PE, w drugiej linii leczenia rytuksymab lub cyklofosfamid. W publikacji nie przedstawiono szczegółowych wyników dla każdej z interwencji.

16 pacjentów (55%) nie odpowiedziało na pierwszą linię leczenia, 7 z nich rozpoczęło drugą linię leczenia, na którą odpowiedziało 6 pacjentów. W 24-miesięcznym okresie obserwacji 60% pacjentów uzyskało dobry wynik w skali Rankin (RS=0–2) (Titulaer 2013).

Publikacja González-Toro 2013 stanowi opis dwóch przypadków NMDAR u 5 letniego chłopca oraz 13-letniej dziewczynki. U pierwszego pacjenta zastosowano terapię kortykosteroidami w postaci dożylną, IVIg oraz rytuksymabem, u pacjentki zastosowano kortykosteroidy i IVIg. W obu przypadkach uzyskano poprawę stanu pacjentów (González-Toro 2013).

Publikacja Yau 2013 stanowi opis przypadku NMDAR zdiagnozowanego u 5 letniej dziewczynki, mieszkanki Hong Kongu. U pacjentki zastosowano IVIg w dawce 1 g/kg m.c. przez dwa kolejne dni. Po pierwszym dniu od podania IVIg dziewczynka odzyskała zdolność mówienia, a po 1 tygodniu od rozpoczęcia terapii jej zdolność mówienia oceniono na normalną (Yau 2013).

Publikacja Finné Lenoir 2013 stanowi opis przypadku NMDAR zdiagnozowanego u 17 mężczyzny pochodzenia azjatyckiego. U pacjenta zastosowano metyloprednizolon dożylnie, w dalszej kolejności zastosowano pięciokrotnie PE, a w dalszej kolejności IVIg w dawce 0,4 g. kg m.c. przez 5 kolejnych dni. Po roku od terapii stan pacjenta był dobry (wolny od objawów) i pozwalał na kontynuację nauki w szkole wyższej (Finné Lenoir 2013).

Publikacja Safadieh 2013 stanowi opis przypadku NMDAR zdiagnozowanego u 4 letniej dziewczynki narodowości libańskiej. W ciągu jednego tygodnia od wystąpienia objawów zastosowano IVIg w dawce 1 g/kg m.c. przez dwa kolejne dni. W ciągu 24 godzin od podania ostatniej dawki zaobserwowano poprawę w stanie pacjenta. W 6. tygodniu obserwacji u pacjentki zaobserwowano znacząca poprawę w zakresie rozumienia i mowy (Safadieh 2013).

Publikacja Waas 2012 (dostępny wyłącznie abstrakt) stanowi opis przypadku NMDAR zdiagnozowanego u 17 letniej pacjentki. Po zastosowaniu kortykosteroidów oraz IVIg uzyskano całkowitą poprawę stanu pacjentki, ocenioną na bliską stanowi sprzed choroby (Waas 2012).

Publikacja Kuo 2012 stanowi opis przypadku NMDAR zdiagnozowanego u 16 letniej dziewczynki narodowości tajwańskiej. Pacjentce podawano leki przeciwpsychotyczne w dniach 13–15 od diagnozy podano pacjentce metyloprednizolon, nie zaobserwowano poprawy stanu pacjentki. W dniach 17–20 zastosowano IVIg przez 3 kolejne dni w dawce skumulowanej 2 g/kg m.c. Stan pacjentki zaczął się

stopniowo poprawiać w dniu 27 mogła ona samodzielnie oddychać, w dniu 33 pacjentka mogła się poruszać na wózku inwalidzkim (Kuo 2012).

Publikacja Chapman 2011 stanowi opis przypadku NMDAR zdiagnozowanego u 16 letniego chłopca z objawami choroby od 4 dni. W wyniku braku odpowiedzi na pierwszą linię terapii pacjentowi podano IVIg w dawce 2 g/kg m.c. w ciągu 2 dni. Zaobserwowano powolną poprawę stanu pacjenta. Uzyskano poprawę w zakresie posługiwania się mową oraz wykonywania czynności życia codziennego (Chapman 2011).

Publikacja Kung 2011 stanowi opis przypadku NMDAR zdiagnozowanego u 24 letniego mieszkańca Salwadoru. U pacjenta rozpoczęto leczenie psychiatryczne, w związku z rakiem poprawy zastosowano leczenie metylprednizolonem podawanym dożylnie. W związku z dalszym brakiem poprawy zastosowano IVIg w dawce 2g/kg w ciągu 5 dni. U pacjenta uzyskano stopniową poprawę stanu w zakresie mowy. W ramach dalszej diagnozy zidentyfikowano u pacjenta przeciwciała przeciw antygenom neuronalnym. Dalsza terapię prowadzono z użyciem rytuksymabu (Kung 2011).

Publikacja Wong Kiesel 2010 stanowi opis przypadku NMDAR zdiagnozowanego u 20-miesięcznego chłopca z objawami choroby. U dziecka zastosowano terapię klonazepamem, amantadyną, haloperidolem, karbamazepiną, lewetircetamem i kwasem walproinowym, żadna z terapii nie przyniosła poprawy stanu pacjenta. W dalszej linii terapii zastosowano IVIg w skumulowanej dawce 2 g/kg m.c. dwa razy w tygodniu w 30 dniu terapii dołączono prednizon w dawce 2 mg/kg m.c./dzień. Miesiąc po leczeniu uzyskano wyraźną poprawę stanu pacjenta (Wong Kiesel 2010).

Publikacja Breese 2010 stanowi opis przypadku NMDAR zdiagnozowanego u 5 letniej dziewczynki pochodzenia europejskiego. U dziecka w pierwszej linii leczenia zastosowano kortykosteroidy, które w początkowej fazie przyniosły poprawę stanu pacjenta. W związku z brakiem dalszej poprawy zastosowano IVIg w dawce 0,4 g/kg m.c. przez 4 kolejne dni. Po 5 tygodniach obserwacji stan pacjentki został oceniony na praktycznie równy stanowi sprzed choroby (Breese 2010).

Publikacja Nasky 2008 (dostępny wyłącznie abstrakt) stanowi opis przypadku NMDAR. U pacjentki zastosowano terapię IVIg. Zaobserwowano całkowitą odpowiedź na leczenie (Nasky 2008).

2.5 Wyniki analizy bezpieczeństwa

2.5.1 Przewlekła polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)

W badaniu Dyck 1994 nie oceniano bezpieczeństwa stosowanych interwencji. W czasie przyjmowania IVIg nie raportowano ciężkich działań niepożądanych, nie podano jednak dodatkowych informacji na temat innych potencjalnych zdarzeń. Podano jedynie informacje o wystąpieniu pojedynczych problemów z cewnikiem naczyniowym oraz innych niegroźnych działań niepożądanych takich jak: mdłości, wysypka oraz uczucie pustki w głowie.

W badaniu Hughes 2001 32 pacjentom podano łącznie 30 iniekcji IVIg oraz 27 kursów prednizolonu. W trakcie 18 podań IVIg (60%) oraz 11 kursów leczenia prednizolonem (41%) odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Działania niepożądane (AEs) raportowane były z podobną częstością w trakcie obu interwencji (różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (RR = 1,47 [0,86; 2,53]).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 3 pacjentów (wszystkie w pierwszym cyklu terapii), u dwóch w czasie terapii prednizolem, zaś u jednego w czasie przyjmowania IVIg. Analiza ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji (RR = 0,45 [0,04; 4,69])

Tabela 53. Wyniki porównania IVIg vs prednizolon w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Badanie*	Punkt końcowy	Liczba infuzji IVIg	Liczba kursów prednizolonu	RR [95% CI]
		n/N (%)	n/N (%)	
Hughes 2001	AE ogółem	18/30 (60%)	11/27 (41%)	1,47 [0,86; 2,53]
	SAE	1/30 (3%)	2/27 (7%)	0,45 [0,04; 4,69]

* Wynik na podstawie przeglądu systematycznego Cochrane Collaboration: Eftimov 2013

Najczęściej raportowanymi AEs były ból głowy i niestrawność, które występowały z podobną częstością w trakcie podawania obu interwencji, odpowiednio 33% i 20% dla grupy IVIg i 26% i 20% dla prednizolonu. W trakcie podawania IVIg raportowano u chorych gorączkę (17%), wysypkę (6%) i niedociśnienie tętnicze (ich wystąpienia nie odnotowano w grupie PRED).

W trakcie stosowania obu interwencji odnotowano po jednym działaniu niepożądany, które doprowadziło do przerwania terapii – w grupie IVIg była to pokrzywka, a w grupie prednizolonu psychoza. U 1 chorego 4 tygodnie po otrzymaniu IVIg wystąpiła niewydolność serca wymagająca hospitalizacji, natomiast w grupie

prednizolonu u 1 chorego stwierdzono niezdiagnozowanego wcześniej raka oskrzeli, pacjenta wycofano z badania (zmarł 22 tygodnie po randomizacji), a u innego chorego rozwinęła się psychoza, w wyniku której chorego wycofano z badania. Tylko psychoza była poważnym AE uznanym za związane z leczeniem. Żadne z tej grupy AEs nie różniły się znamiennej częstością pomiędzy grupami.

Tabela 54. Zestawienie danych dotyczących występowania działań niepożądanych – działania niepożądane (Hughes 2001).

Działania niepożądane	Hughes 2001	
	IVIg	PRED
Ogółem	18/30 (60%)	11/27 (41%)
Ból głowy	10/30 (33%)	7/27 (26%)
Niestrawność	6/30 (20%)	4/27 (20%)
Gorączka	5/30 (17%)	0
Wysypka	2/30 (6%)	0
Nadciśnienie	1/30 (3%)	0
Hiperlikemia	-	-
Rezygnacje z powodu AE	1/30 (3%)	1/27 (4%)

W badaniu Nobile-Orazio 2012 częstość występowania AE była bardzo niska w obydwu grupach. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi grupami (grupie IVIg; 14/21 (61%); w grupie MPRED 11/24 (46%); p=0,1606).

W okresie 6 miesięcznego okresu obserwacji odnotowano 2 zgony w grupie IVIg (z powodu ataku serca i niewydolności oddechowej). U 2 pacjentów przerwano leczenie z powodu progresji choroby oraz 1 z powodu braku wystąpienia poprawy.

Podczas 6 miesięcznej obserwacji po zakończeniu terapii u pacjentów, u których odnotowano poprawę wyników leczenia w grupie MPRED nie odnotowano pogorszenia oraz konieczności zastosowania dalszego leczenia (0/10). W grupie IVI g u 8/21 (38%) pacjentów odnotowano pogorszenie w okresie od 1 do 5 miesięcy po zakończeniu terapii. Różnica była istotna statystycznie na niekorzyść IVIg.

2.5.2 Wielogniskowa neuropatia ruchowa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Sandoglobulin P, działania niepożądane występujące najczęściej (>1/100 <1/10) obejmują: bóle głowy, nudności, wymioty, biegunkę, uczucie zmęczenia, zawroty głowy, dreszcze, poty, gorączkę, zaczerwienienie skóry, objawy alergiczne, bóle mięśniowe, bóle stawów, obniżenie ciśnienia tętniczego, w pojedynczych przypadkach może występować łagodny ból w okolicy łędźwiowej.

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Privigen, podczas stosowania produktu leczniczego, mogą niekiedy wystąpić działania niepożądane, jak dreszcze, zawroty i ból głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, zmniejszenie ciśnienia krwi oraz umiarkowany ból krzyża.

Tabela 55. Wyniki analizy bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia działań niepożądanych

Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI)	RD/NNH (95% CI)	p*
		IVIg	Placebo			
Azulay 1994	56 dni	2/5 (40) **	0/5 (0) **	5,0 [0,30; 83,69]	RD = 0,40; [-0,05; 0,85]	bd
Federico 2000	28 dni	13/16 (81,3)	1/16 (6,3)	13,0 [1,92; 87,99]	NNH = 1; [1; 1]	bd
Hahn 2013	15 miesięcy	35/44 (79,5)	33/43 (76,7)	1,04 [0,83; 1,29]	RD = 0,03; [-0,15; 0,20]	bd

* - wartość parametru p podana za publikacją źródłową

** - za van Shaik 2005 (przegląd systematyczny Cochrane)

Tabela 56. Wyniki analizy bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych

Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI)	RD/NNH (95% CI)	p*
		IVIg	Placebo			
Hahn 2013	15 miesięcy	1/44 (4,5) **	0/43 (0)	2,93 [0,12; 70,8]	RD = 0,02; [-0,04; 0,08]	bd

Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI)	RD/NNH (95% CI)	p*
		IVIg	Placebo			

* - wartość parametru p podana za publikacją źródłową

** - za van Shaik 2005 (przegląd systematyczny Cochrane)

Tabela 57. Wyniki analizy bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia działań niepożądanych

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI)	RD/NNH (95% CI)	p*
			IVIg	Placebo			
Anoreksja, dreszcze, gorączka	Federico 2000	28 dni	1/16 (6,3)	0/16 (0)	3,00 [0,13; 68,57]	0,06 [-0,09; 0,22]	bd
Ból głowy	Federico 2000	28 dni	5/16 (31,3)	0/16 (0)	11,00 [0,66; 183,79]	NNH = 3 [1; 13]	bd
	Hahn 2013	~36 miesięcy	16/44 (36,4)	2/43 (4,7)	7,82 [1,91; 31,98]	NNH = 3 [2; 6]	bd
	Leger 2001	7 miesięcy	3/10 **	0/9 **	ND	ND	bd
Ból głowy, dreszcze, gorączka	Federico 2000	28 dni	0/16 (0)	1/16 (6,3)	0,33 [0,01; 7,62]	-0,06 [-0,22; 0,09]	bd
Ból głowy, wysypka	Federico 2000	28 dni	3/16 (18,8)	0/16 (0)	7,00 [0,39; 125,44]	0,19 [-0,02; 0,40]	bd
Ból głowy, złe samopoczucie	Federico 2000	28 dni	1/16 (6,3)	0/16 (0)	3,00 [0,13; 68,57]	0,06 [-0,09; 0,22]	bd
Biegunka	Hahn 2013	~36 miesięcy	3/44 (6,8)	0/43 (0)	6,84 [0,36; 128,68]	0,07 [-0,02; 0,15]	bd
Ból gardła	Hahn 2013	~36 miesięcy	7/44 (15,9)	0/43 (0)	14,67 [0,86; 249,13]	NNH = 6 [3; 21]	bd
Ból pleców	Hahn 2013	~36 miesięcy	5/44 (11,4)	1/43 (2,3)	4,89 [0,60; 40,12]	0,09 [-0,01; 0,19]	bd
Ból szyi	Hahn 2013	~36 miesięcy	3/44 (6,8)	1/43 (2,3)	2,93 [0,32; 27,10]	0,04 [-0,04; 0,13]	bd
Ból w kończynach	Hahn 2013	~36 miesięcy	4/44 (9,09)	3/43 (7)	1,30 [0,31; 5,48]	0,02 [-0,09; 0,14]	bd
Ból zatok	Hahn 2013	~36 miesięcy	3/44 (6,8)	0/43 (0)	6,84 [0,36; 128,68]	0,07 [-0,02; 0,15]	bd
Ból zębów	Hahn 2013	~36 miesięcy	3/44 (6,8)	0/43 (0)	6,84 [0,36; 128,68]	0,07 [-0,02; 0,15]	bd
Choroba grypopodobna	Hahn 2013	~36 miesięcy	7/44 (15,9)	1/43 (2,3)	6,84 [0,88; 53,28]	NNH = 7 [3; 53]	bd
Dyskomfort w klatce piersiowej	Hahn 2013	~36 miesięcy	3/44 (6,8)	0/43 (0)	6,84 [0,36; 128,68]	0,07 [-0,02; 0,15]	bd
Nudności	Hahn 2013	~36 miesięcy	3/44 (6,8)	2/43 (4,7)	1,47 [0,26; 8,34]	0,02 [-0,08; 0,12]	bd
Objawy neurologiczne	Hahn 2013	~36 miesięcy	3/44 (6,8)	2/43 (4,7)	1,47 [0,26; 8,34]	0,02 [-0,08; 0,12]	bd
Oslabienie mięśni	Hahn 2013	~36 miesięcy	6/44 (13,6)	2/43 (4,7)	2,93 [0,63; 13,73]	0,09 [-0,03; 0,21]	bd
Parestezje	Hahn 2013	~36 miesięcy	3/44 (6,8)	1/43 (2,3)	2,93 [0,32; 27,10]	0,04 [-0,04; 0,13]	bd
Pogorszenie neurologiczne	Hahn 2013	~36 miesięcy	10/44 (22,7)	25/43 (58,1)	0,39 [0,21; 0,71]	NNT = 3 [2; 7]	bd
Przejęciowe nadciśnienie	Federico 2000	28 dni	1/16 (6,3)	0/16 (0)	3,00 [0,13; 68,57]	0,06 [-0,09; 0,22]	bd
Przemijająca gorączka	Azulay 1994	56 dni	2/5 (40)	0/5 (0)a	5,00 [0,30; 83,69]	0,40 [-0,05; 0,85]	bd
Siniaki	Hahn 2013	~36 miesięcy	5/44 (11,4)	2/43 (4,7)	2,44 [0,50; 11,92]	0,07 [-0,05; 0,18]	bd
Skurcze mięśni	Hahn 2013	~36 miesięcy	8/44 (18,1)	2/43 (4,7)	3,91 [0,88; 17,37]	NNH = 7 [3; 195]	bd
Zakażenie dróg	Hahn 2013	~36 miesięcy	3/44 (6,8)	0/43 (0)	6,84 [0,36; 128,68]	0,07 [-0,02; 0,15]	bd

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI)	RD/NNH (95% CI)	p*
			IVIg	Placebo			
moczowych							
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Hahn 2013	~36 miesięcy	9/44 (20,5)	0/43 (0)	18,58 [1,11; 309,59]	NNH = 4 [3; 12]	bd
Zapalenie noso-gardzieli	Hahn 2013	~36 miesięcy	3/44 (6,8)	2/43 (4,7)	1,47 [0,26; 8,34]	0,02 [-0,08; 0,12]	bd
Zatkane zatoki	Hahn 2013	~36 miesięcy	3/44 (6,8)	0/43 (0)	6,84 [0,36; 128,68]	0,07 [-0,02; 0,15]	bd
Złe samopoczucie	Federico 2000	28 dni	1/16 (6,3)	0/16 (0)	3,00 [0,13; 68,57]	0,06 [-0,09; 0,22]	bd
Zmęczenie	Hahn 2013	~36 miesięcy	3/44 (6,8)	0/43 (0)	6,84 [0,36; 128,68]	0,07 [-0,02; 0,15]	bd
Dreszcze	Leger 2001	7 miesięcy	2/10 ***	0/9 ***	ND	ND	bd
Egzema	Leger 2001	7 miesięcy	1/10 ***	0/9 ***	ND	ND	bd
Gorączka	Leger 2001	7 miesięcy	1/10 ***	0/9 ***	ND	ND	bd
Rumień	Leger 2001	7 miesięcy	1/10 ***	0/9 ***	ND	ND	bd
Wysypka	Azulay 1994	56 dni	2/5 (40)	0/5 (0)	5,00 [0,30; 83,69]	0,40 [-0,05; 0,85]	bd
	Federico 2000	28 dni	2/16 (12,5)	0/16 (0)	5,00 [0,26; 96,59]	0,13 [-0,06; 0,31]	bd
Zamazane widzenie	Leger 2001	7 miesięcy	2/10 ***	0/9 ***	ND	ND	bd
Zimne stopy	Leger 2001	7 miesięcy	0/10 ***	1/9 ***	ND	ND	bd

* - wartość parametru p podana za publikacją źródłową

** - za van Shaik 2005 (przegląd systematyczny Cochrane)

*** - liczba epizodów

2.5.3 Miastenia

W badaniu Ronager 2001 raportowano wystąpienie 21 działań niepożądanych, z czego 7 wystąpiło w grupie pacjentów poddanych plazmaferezie (5 pacjentów), a 14 w grupie pacjentów otrzymujących IVIg (9 pacjentów).

Działania niepożądane występujące w grupie pacjentów poddanych terapii IVIg obejmowały: podwyższoną temperaturę ciała (5 przypadków u 4 pacjentów), lekki do średniego ból głowy (7 przypadków u 5 pacjentów), nudności i wymioty (3 przypadki u 3 pacjentów), natomiast stan kliniczny jednego pacjenta uległ znaczącemu pogorszeniu, które wymagało zastosowania plazmaferezy w 4 tygodniu badania. Kontrolę temperatury ciała pacjentów uzyskano stosując leki antyhistaminowe lub zmniejszając szybkość infuzji. Normalizację temperatury ciała pacjentów uzyskiwano w ciągu 8 godzin. U żadnego pacjenta nie rozwinęła się wysypka, a u 4 pacjentów nie wystąpiły żadne działania niepożądane (Ronager 2001).

W badaniu Wolfe 2002 u dwóch pacjentów z grupy przyjmującej IVIg wystąpiły poważne bóle głowy, przez co nie otrzymali infuzji IVIg w 22 dniu badania. W pozostałych przypadkach, infuzje IVIg były dobrze tolerowane, zarówno w trakcie fazy randomizowanej, jak i otwartej. Nie obserwowano niewydolności nerek (Wolfe 2002).

Tabela 58. Wyniki analizy bezpieczeństwa (Gajdos 2005)

Punkt końcowy	Grupa 1	Grupa 2	p*
Kliniczne działania niepożądane			
Skumulowana częstość występowania pacjentów istotnymi klinicznie działaniami niepożądanymi w 15 dniu obserwacji (SD)	40,48 (5,36)	46,59 (5,32)	0,39
Pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem (%)			
Gorączka	10 (11,9)	13 (14,8)	0,66
Dreszcze	3 (3,6)	5 (5,7)	0,72
Ból mięśniowy	1 (1,2)	1 (1,1)	>0,99
Ból głowy	11 (13,1)	2 (2,7)	0,05
Nudności i wymioty	5 (6,0)	6 (6,8)	0,99
Reakcje skórne	1 (1,2)	1 (1,1)	0,99

Inne	16 (19,0)	16 (18,2)	0,69
Zmiany parametrów laboratoryjnych (%)			
Wzrost w poziomie kreatyniny w osoczu >1,4 g/ml	7 (8,3)	13 (14,8)	0,20
Wzrost w poziomie AST lub ALT >2 wartości górnej granicy normy	7 (8,3)	7 (8,0)	>0,99

Nie zanotowano poważnych działań niepożądanych w badaniu Zinman 2007, a najczęściej występującym był ból głowy. W grupie pacjentów przyjmujących IVIg, ból głowy wystąpił u 75% z nich (18 pacjentów), a średnia długość wyniosła $6,9 \pm 6,2$ dni (zakres: 1 do 25 dni). W grupie placebo ból głowy wystąpił u 19% pacjentów (5 pacjentów). Różnica w odsetku pacjentów u których występował ból głowy był istotny statystycznie ($p < 0,001$). Żaden z pacjentów nie wymagał hospitalizacji, a objawy ustępowały po zastosowaniu powszechnie dostępnych leków przeciwbólowych (Zinman 2007).

2.5.4 Zespoły paranowotworowe

Zespół Eatona-Lamberta

U jednego pacjenta, po infuzji IVIg (2 dzień) stwierdzono silny ból głowy z cechami ostrych objawów oponowych. Analiza płynu mózgowo-rdzeniowego wykazała podwyższony poziom białek i liczby neutrofilii. Objawy ustąpiły po 24 godzinach. U 4 innych pacjentów stwierdzono ból głowy, utrzymujący się od 24 do 48 godzin od infuzji IVIg. W grupie placebo stwierdzono ból głowy u dwóch pacjentów po podaniu kroplówki z placebo (Bain 1996).

2.5.5 Miopatie zapalne

Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe, Zapalenie skórno-mięśniowe, Zapalenie wielomięśniowe

Pacjenci dobrze tolerowali infuzje immunoglobulin. U dwóch pacjentów przyjmujących immunoglobuliny wystąpiły bóle głowy, które wymagały terapii substancjami przeciwbólowymi (*narcotics*). U pacjentów tych terapia przyniosła istotne korzyści i w ich opinii zysk z terapii znacząco przeważał działania niepożądane (Dalakas 1993).

2.5.6 Zespół Guillain-Barré

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.

Zgony

Wystąpienie zgonów odnotowano w dwóch badaniach (van der Meche 1992, Hughes 1997). Łącznie (we wszystkich włączonych badaniach) 7 i 8 zgonów odpowiedni w grupie IVIg oraz grupie PE.

Tabela 59. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do ryzyka zgonu.

Badanie	Okres obserwacji	IVIg, n/N (%)	PE, n/N (%)	IVIg vs PE, RR [95% CI]	p
Bril 1996	12	0/26 (0)	0/18 (0)	ND	b.d.
Diener 2001	12	0/23 (0)	1/26 (4)	0,38 [0,02; 8,78]	b.d.
Hughes 1997	12	6/130 (5)	5/121 (4)	1,12 [0,35; 3,57]	b.d.
van der Meche 1992	6	1/74 (1)	2/73 (3)	0,49 [0,05; 5,32]	b.d.
Metaanaliza*	5 badań	7/273 (3)	8/238 (3)	0,85 [0,33; 2,15]	0,88
El-Bayoumi 2011		0/20 (0)	0/21 (0)	ND	b.d.

* Wyniki pochodzą z metaanalizy przeprowadzonej w analizie klinicznej „Immunoglobuliny (KIOVIG i Gammagard S/D) w leczeniu zespołu Guillain-Barré oraz wieloogniskowej neuropatii ruchowej” dostarczonej przez firmę Baxter. Wartość parametru p podana przez autorów badania. W przypadku metaanalizy podawano p dla testu homogeniczności.

Działanie niepożądane ogółem

W badaniu van der Meche 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 tylko w jednym badaniu – Diener 2001. Odnotowano wystąpienie: arytmii, tachykardii, dreszczy, wzrostu temperatury, skróconego oddechu. W grupie PE odnotowano wystąpienie zgonu oraz pęknięcie wątroby i śledziony.

Tabela 60. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Badanie	Okres obserwacji	IVIg, n/N (%)	PE, n/N (%)	IVIg vs PE, RR [95% CI], p
AE ogółem				
van der Meche 1992	6	39 [#] /74	68 [#] /73	ND, IS
Bril 1996	12	3/26 (12)*	12/18 (67)*	0,17 [0,06; 0,53], 0,07
Diener 2001	12	12/23 (52)	14/26 (54)	0,97 [0,57; 1,64], NS
AE związane z leczeniem				
El-Bayoumi 2011	b.d.	0/20 (0)	0/21 (0)	ND, b.d.
Hughes 1997	12	6/130 (5)	8/121 (7)	0,70 [0,25; 1,95], NS
van der Meche 1992 [^]	6	5/74 (7)	16/73 (22)	0,31 [0,12; 0,80], <0,01

* W grupie IVIg obserwowano 5 zdarzeń, natomiast w grupie PE 19.

Liczba zdarzeń

[^]. odsetek pacjentów doświadczających licznych działań niepożądanych (multiple adverse events) – w publikacji brak definicji punktu końcowego

Utrata pacjentów z badania

Utratę pacjentów z badania raportowano w 3 badaniach: van der Meche 1992, Bril 1996 oraz Hughes 1997. W badaniu van der Meche 1992 oraz Diener 2001 odnotowano wyłączenie z badania odpowiedni 3 i 6 pacjentów w grupie IVIg oraz 7 i 9 w grupie PE. We wszystkich odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, był numerycznie większy w grupie PE niż w grupie stosującej IVIg. W metaanalizie wykazano, że utrata z badania ogółem była istotnie statystycznie mniejsza w grupie IVIg w porównaniu z PE.

Tabela 61. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do ryzyka utraty z badania.

Badanie	Okres obserwacji (miesiące)	IVIg, n/N (%)	PE, n/N (%)	IVIg vs PE, RR [95% CI]	p
Utrata ogółem					
van der Meche 1992 [^]	6	0/74 (0)	1/73 (1)	0,33 [0,01; 7,94]	b.d.
Bril 1996	12	0/26 (0)	6/24 (25)	0,07 [0,00; 1,20]	b.d.
Hughes 1997 [^]	12	3/130 (2)	7/121 (6)	0,40 [0,11; 1,51]	b.d.
Diener 2001	12	6/25 [#] (24)	9/26 (35)	0,69 [0,29; 1,66]	b.d.
Metaanaliza*	4 badania	9/255 (4)	23/244 (9)	0,41 [0,21; 0,81]	0,41
Utrata z powodu AE					
Bril 1996	12	0/20 (0)	0/21 (0)	ND	b.d.
Diener 2011	12	1/25 (4)*	3/26 (12) [§]	0,35 [0,04; 3,11]	b.d.

> do badania losowo włączono 150 pacjentów, z czego 3 zostało wykluczonych z badania tuż po randomizacji (niespełnienie kryteriów włączenia).

2 pacjentów nie otrzymało żadnego leczenia.

[^] 2 pacjentów w grupie IVIg oraz 3 pacjentów w grupie PE musiało skrócić/przerwać leczenie.

*# Wyniki pochodzą z metaanalizy przeprowadzonej w analizie klinicznej „Immunoglobuliny (KIOVIG i Gammagard S/D) w leczeniu zespołu Guillain-Barré oraz wielogniskowej neuropatii ruchowej” dostarczonej przez firmę Baxter. Wartość parametru p podana przez autorów badania. W przypadku metaanalizy podawano p dla testu homogeniczności.

+SAE.

§2 SAE, 1 gorączka.

Szczegółowe działania niepożądane

Szczegółowe działania niepożądane przedstawione zostały w badaniach Hughes 1997, Diener 2001, van der Marche 1992. 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 (Hughes 1997) oraz istotną statystycznie różnicę na korzyść PE w ocenie aktywności enzymów wątrobowych (wzrost aktywności ALT) po 2 tyg. (van der Meche 1994). Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 62. Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do ryzyka wystąpienia szczegółowych działań niepożądanych.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	IVIg, n/N (%)	PE, n/N (%)	IVIg vs PE, RB [95% CI]	p
Bolesny rumień w miejscu podania	Hughes 1997	12	1/130 (<1)	0/121 (0)	2,79 [0,11; 67,93]	b.d.
Ból głowy	Diener 2001	12	1/25	0/26	3,12 [0,13; 73,06]	b.d.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	IVIg, n/N (%)	PE, n/N (%)	IVIg vs PE, RB [95% CI]	p
Duszność	Diener 2001	12	1/25	0/26	3,12 [0,13; 73,06]	b.d.
	van der Meche 1992#	6	1/74 (1)	b.d.	ND	b.d.
Gorączka/wzrost temp.	Diener 2001	12	2 [^]	1 [^]	ND	b.d.
	van der Meche 1992#	6	1/74 (1)	b.d.	ND	b.d.
Hipokalcemia	Hughes 1997	12	0/130 (0)	1/121 (<1)	0,31 [0,01; 7,55]	b.d.
Krwiomocz	van der Meche 1992#	6	1/74 (1)	b.d.	ND	b.d.
Meningizm	Hughes 1997	12	1/130 (<1)	0/121 (0)	2,79 [0,11; 67,93]	b.d.
Prawdopodobny zawał serca	Hughes 1997	12	1/130 (<1)	0/121 (0)	2,79 [0,11; 67,93]	b.d.
Nadciśnienie	Diener 2001	12	1/25	0/26	3,12 [0,13; 73,06]	b.d.
Niedociśnienie	Diener 2001	12	1 [^]	4 [^]	ND	b.d.
	Hughes 1997	12	0/130 (0)	5/121 (4)	0,08 [0,005; 1,52]	b.d.
	van der Meche 1992#	6	2/74 (3)	b.d.	ND	b.d.
Nudności / wymioty	Hughes 1997	12	2/130 (2)	0/121 (0)	4,66 [0,23; 96,02]	b.d.
Posocznica	Hughes 1997	12	0/130 (0)	1/121 (<1)	0,31 [0,01; 7,55]	b.d.
PTT > 2 min.	Diener 2001	12	0 [^]	11 [^]	ND	b.d.
Zapalenie płuc	Diener 2001	12	0/25	1/26	0,35 [0,01; 8,12]	b.d.
	Hughes 1997	12	0/130 (0)	1/121 (<1)	0,31 [0,01; 7,55]	b.d.
Zaburzenia krzepnięcia/niedobór fibrynogenu	Diener 2001	12	0 [^]	9 [^]	ND	b.d.
	Hughes 1997	12	0/130	(0) 1/121 (<1)	0,31 [0,01; 7,55]	b.d.
Zaostrzenie przewlekłej niewydolności nerek	Hughes 1997	12	1/130 (<1)	0/121 (0)	2,79 [0,11; 67,93]	b.d.
Złe samopoczucie	Hughes 1997	12	0/130 (0)	1/121 (<1)	0,31 [0,01; 7,55]	b.d.
Nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych	Hughes 1997	2 tyg.	21/130 (16)	20/121 (17)	0,98 [0,56; 1,71]	b.d.
Wzrost aktywności ALT	van der Meche 1992#	2 tyg.	47/74 (63)	31/73 (42)	1,50 [1,09; 2,06]	<0,01
		4 tyg.	27/74 (37)	18/73 (25)	1,48 [0,90; 2,44]	b.d.
		14 tyg.	4/74 (5)	1/73 (2)	3,95 [0,45; 34,47]	b.d.
		26 tyg.	3/74 (4)	4/73 (6)	0,74 [0,17; 3,19]	b.d.

PTT – czas częściowej trombolastyny; W badaniu Diener 2001 oraz PSGBS 1997 podano informację na temat działań niepożądanych związanych z leczeniem.

[^] Liczba zdarzeń.

Zdarzenia czasowo związane z iniekcją.

2.5.7 Choroba Devica

W publikacji nie raportowano bezpieczeństwa IVIg.

2.5.8 Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym

W publikacjach nie raportowano bezpieczeństwa IVIg.

2.6 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukano ostrzeżenia i komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania Ig ludzkiej, opublikowane na stronach internetowych następujących urzędów i agencji regulatorowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Odnaleziono alerty wskazujące, że stosowanie produktów leczniczych zawierających Ig ludzką wiąże się z ryzykiem epizodów zakrzepowo-zatorowych. Na stronie FDA zamieszczono ogólne ostrzeżenie mówiące o tym, że w związku z zagrożeniem zakrzepicą, zalecana jest ostrożność w stosowaniu preparatów zawierających ludzką Ig (FDA 2013).

W wyniku stosowania preparatu Privigen (IVIg), obserwowano przypadki wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. W związku z niebezpieczeństwem wystąpienia omawianych zaburzeń FDA wprowadziło wymóg podawania przez producentów informacji o zwiększonym ryzyku zakrzepicy i związanych z tym koniecznych ograniczeniach w stosowaniu tego typu preparatów w ulotkach wszystkich produktów zawierających immunoglobulinę ludzką (FDA 2012). Informacja o zagrożeniu wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym u pacjentów przyjmujących Privigen znajduje się także na stronie internetowej EMA (EMA 2013).

Alert dotyczący przypadków zakrzepowo-zatorowych odnaleziono także na stronie MHRA. W dokumencie z 2010 roku znajduje się informacja o nakazie zaprzestania stosowania produktu leczniczego Octagam 5% i 10% (IVIg) z powodu wzrostu liczby epizodów zakrzepowo-zatorowych odnotowanych u pacjentów na całym świecie, otrzymujących ten preparat. Odnotowano także, że terapia zwiększa ryzyko komplikacji takich jak: udar, zawał mięśnia sercowego i zatorowość płucna. W dokumencie z 2011 r. zamieszczono informację, że produkcja i użytkowanie preparatu Octagam zostały wznowione po wdrożeniu ulepszonej procedury produkcyjnej, która pozwala wyeliminować nadmiar substancji sprzyjających powstawaniu zakrzepów (MHRA 2010, MHRA 2013a).

Informacja o zawieszeniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatu Octagam na terenie Unii Europejskiej została zamieszczona na stronie internetowej EMA. 23 maja 2011 roku Komisja Europejska podjęła decyzję o wycofaniu leku z obrotu w związku z dużą liczbą doniesień o poważnych komplikacjach zakrzepowo-zatorowych (udar, zawał mięśnia sercowego, zatorowość płucna) w związku z przyjmowaniem tego leku. W innym dokumencie natomiast EMA powołuje się na opinię wydaną przez CHMP (Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych przez Ludzi), według której główną przyczyną zdarzeń zakrzepowo-zatorowych związanych ze stosowaniem preparatu Octagam była obecność w jego składzie enzymów stymulujących krzepliwość krwi (głównie czynnika XIa oraz w niewielkim stopniu kalikreiny). Analogiczne ostrzeżenie odnaleziono również na stronach FDA (FDA 2010a). Po wprowadzeniu niezbędnych zmian w procesie produkcyjnym, 30 maja 2011 Komisja Europejska oraz FDA wycofały zakaz obrotu tym lekiem (EMA 2013a, EMA 2013b, FDA 2011).

Reakcje hemolityczne o łagodnym lub ciężkim przebiegu zostały odnotowane w przypadku preparatu leczniczego Privigen (IVIg). Na stronach FDA i EMA zamieszczone zostały informacje o przypadkach hemolizy w następstwie infuzji preparatu Privigen, prowadzące do poważnych zaburzeń czynności nerek. Według obu agencji ryzyko hemolizy wzrasta w przypadku zastosowania wysokiej dawki preparatu (≥ 2 g/kg) oraz u pacjentów z grupą krwi inną niż 0 lub w stanach zapalnych. W związku z tymi zagrożeniami FDA wydała zalecenie monitorowania stanu zdrowia pacjenta w trakcie leczenia pod kątem objawów hemolizy, zwłaszcza w przypadkach szczególnego ryzyka. Agencja ta rekomenduje również kontrolę hematokrytu i poziomu hemoglobiny przed i w trakcie infuzji oraz w okresie 36–96 godzin po infuzji (FDA 2012, EMA 2013).

Na stronie internetowej FDA zamieszczono komunikat o zwiększonej liczbie epizodów reakcji alergicznych związanych ze stosowaniem preparatu Gammagard Liquid (w UE zarejestrowany pod nazwą Kiovig). Partie produktu wywołującego objawy alergii zostały wycofane z rynku (FDA 2010).

Ponadto, na stronie FDA odnaleziono informację z czerwca 2013 r., dotyczącą podsumowania wprowadzenia wymaganych przez agencję zmian w ulotkach szeregu preparatów immunoglobulin ludzkich przeznaczonych do stosowania dożylnego, domięśniowego i podskórnego. W związku z ryzykiem występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, po podaniu preparatów IVIg, FDA wymaga od wytwórców umieszczania na ulotkach i opakowaniach leków informacji o ryzyku wystąpienia zakrzepicy oraz specjalnych środków ostrożności (FDA 2013a).

Dodatkowo, na stronie FDA odnaleziono informację o zmianach w ulotce preparatu Privigen (CSL Behring) w związku z raportowanymi przypadkami ciężkiej hemolizy i związanej z nią niewydolnością nerek i zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, które wystąpiły po infuzji preparatu. Zdarzenia te mogą być związane m. in. z podaniem wysokiej dawki preparatu (≥ 2 g/kg), lub z grupą krwi inną niż 0. FDA zaleca dokładne monitorowanie pacjentów, u których występują te czynniki ryzyka (FDA 2013b). Informacje na ten temat odnaleziono również na stronie EMA (EMA 2014).

2.7 Podsumowanie analizy klinicznej

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, wieloośrodkowe, 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 przysiodkowa prawa ($p < 0,0001$) na korzyść IVIg. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla pozostałych punktów końcowych, jednak obserwuje się pozytywny trend na korzyść IVIg.

Wielogniskowa 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 miastonii mieścił się w przedziale od 0 do 25,5 lat. Stopień niepełnosprawności pacjentów przed rozpoczęciem badania raportowano we wszystkich pracach, przy czym stosowano różne skale.

Raportowane w badaniach pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę stanu klinicznego w oparciu o zmianę wyniku: skali 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 alternatywną dla IVIg w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo, oraz stanowi refundowany komparator, w analizie klinicznej ograniczono się do włączenia pierwotnych badań z randomizacją, porównujących immunoglobulinę ludzką (IVIg) z plazmaferezą (PE). Do analizy włączono następujące publikacje: Bril 1996, El-Bayoumi 2011, Diener 2001, Hughes 1997, van der Meche 1992.

Populację docelową włączonych badań stanowili pacjenci ze zdiagnozowanym GBS o umiarkowanym lub znacznym nasileniu: co najmniej 2 pkt w skali niesprawności GBS (Bril 1996), brak możliwości samodzielnego poruszania się (Hughes 1997) lub niezdolność do samodzielnego przejścia 10 m (van der

Meche 1992). Do badania El-Bayoumi 2011 kwalifikowano pacjentów o większym stopniu nasilenia choroby w porównaniu z pozostałymi badaniami. Okres obserwacji wynosił od 6 do 12 miesięcy. Stopień niesprawności (pierwszorzędowy punkt końcowy) we wszystkich badaniach oceniano po 4 tyg. od randomizacji.

W badaniu El-Bayoumi 2011 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); znamienne 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, zaostrenia 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.

3 Analiza ekonomiczna

3.1 Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 63. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Mahdi-Rogers 2014 (MMN)	Wielka Brytania	IVIg (średnia dawka jednego podania 123	Analiza kosztów	Koszty terapii IVIg: £ 11 252 Koszty bezpośrednie: £ 16 803

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
		g) – brak porównania		Koszty całkowite: £ 22 812
Dawson 1995 (GBS)	USA	IVIg vs PE	CEA, drzewo decyzyjne	Koszty inkrementalne (IVIg vs PE): -1 900 \$ (bez uwzględnienia efektów leczenia); -1 367 \$ (uwzględniając efekty leczenia) Całkowity koszt: IVIg: \$ 6 000 vs. PE: \$ 7 900 Całkowity koszt terapii zakończonych sukcesem: IVIg: \$ 12 245 vs. PE: \$ 13 621
Nagpal 1999 (GBS)	USA	IVIg vs PE	CMA	Całkowite koszty: IVIg: \$ 10 165 vs. PE: \$ 6 204
Tsai 2007 (GBS)	Tajwan	IVIg vs PE	Analiza kosztów	Całkowite koszty: IVIg: NT\$ 360 826 vs. PE: NT\$ 517 357
Winters 2011 (GBS)	USA	IVIg vs PE	CMA	Całkowite koszty: IVIg: \$ 10 325 vs PE: \$ 4 638
Gaebel 2009 (CIDP)	Kanada	IVIg vs PLC, PE, kortykosteroidy	CUA	IVIg vs kortykosteroidy: ICER= \$549,449
Blackhouse 2009, Blackhouse 2010 (CIDP)	Kanada	IVIg vs kortykosteroidy	CUA	ICER/QALY: 555 031\$ (2009) ICUR/QALY: 687 287\$ (2010)
Britto 2009 (GBS)	Brazylia	wymiana osocza vs IVIG	CMA	Koszt całkowity leczenia/pacjent: US\$6,058.85 (±1,701.78 SD vs US\$18,344.57 (±12,259.56 SD) Koszty szpitalne: US\$25,729.79 (±18,714.54 SD) vs US\$34,768.16 (±27,766.01 SD)
Cocito 2012, Paolasso 2012 (CIDP)	Włochy	SCIG vs IVIG	CMA	Koszt całkowity leczenia/pacjent: 42 772€ vs 43 456€
Lazzaro 2014 (CIDP)	Włochy	SCIG vs IVIG	CMA	Koszt całkowity leczenia/pacjent: 49 534,75€ vs 50 895,73€
McCrone 2003 (CIDP)	Wielka Brytania	IVIG vs pred-nizolon	CUA	Koszt inkrementalny: 3 439€

3.2 Przedstawienie metodyki i modelu analizy

Do Agencji wpłynęły oddzielne zlecenia dotyczące oceny wniosków o refundację immunoglobuliny ludzkiej normalnej produkowanej przez różnych producentów w leczeniu chorób neurologicznych. W związku z konstrukcją programu, która nie wskazuje na konkretny produkt immunoglobuliny ludzkiej, a co z tego wynika pozostawia lekarzowi możliwość dowolnego wyboru i ewentualnej zmiany preparatu w trakcie leczenia pacjenta oraz faktem iż żaden z wnioskodawców nie przedstawił analizy ekonomicznej dla wszystkich ocenionych wskazań klinicznych, postanowiono przygotować wspólny wariant analizy ekonomicznej uwzględniający wszystkie produkty immunoglobulin.

Przeanalizowano wszystkie dostarczone do AOTM analizy ekonomiczne wnioskodawców (Kiovig, Gammagard S/D, IgVena, Octagam / Octagam 10%, Privigen, Sandoglobulin P) przeprowadzono ich walidację oraz ocenę poprawności założeń (patrz AWA dla poszczególnych wniosków). Za najbardziej wiarygodną analizę uznano tę dołączoną do wniosku Kiovig i Gammagard, analiza ta stanowi podstawę oszacowań. Obliczenia dla pozostałych leków przeprowadzono, zmieniając odpowiednio dane wejściowe w modelu.

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania normalnej immunoglobuliny ludzkiej do podawania dożylnego w ramach programu lekowego leczenia chorób neurologicznych.

Technika analityczna

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

Porównywane interwencje

Immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie vs komparator odpowiedni dla danego wskazania:

- CIDP:
 - o immunoglobulina ludzka normalna (finansowanie w ramach programu lekowego) vs immunoglobulina ludzka normalna (finansowanie w ramach leczenia szpitalnego)
 - o immunoglobulina ludzka normalna (finansowanie w ramach programu lekowego) vs plazmafereza (finansowanie w ramach leczenia szpitalnego)

- GBS:
 - immunoglobulina ludzka normalna (finansowanie w ramach programu lekowego) vs immunoglobulina ludzka normalna (finansowanie w ramach leczenia szpitalnego);
 - immunoglobulina ludzka normalna (finansowanie w ramach programu lekowego) vs plazmafereza (finansowanie w ramach leczenia szpitalnego)
- MMN:
 - immunoglobulina ludzka normalna (finansowanie w ramach programu lekowego) vs immunoglobulina ludzka normalna (finansowanie w ramach leczenia szpitalnego)
- MG:
 - immunoglobulina ludzka normalna (finansowanie w ramach programu lekowego) vs immunoglobulina ludzka normalna (finansowanie w ramach leczenia szpitalnego)
 - immunoglobulina ludzka normalna (finansowanie w ramach programu lekowego) vs plazmafereza (finansowanie w ramach leczenia szpitalnego)
- LEMS:
 - immunoglobulina ludzka normalna (finansowanie w ramach programu lekowego) vs immunoglobulina ludzka normalna (finansowanie w ramach leczenia szpitalnego)
- Polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa:
 - immunoglobulina ludzka normalna (finansowanie w ramach programu lekowego) vs immunoglobulina ludzka normalna (finansowanie w ramach leczenia szpitalnego)
- Zapalenie skórno-mięśniowe:
 - immunoglobulina ludzka normalna (finansowanie w ramach programu lekowego) vs immunoglobulina ludzka normalna (finansowanie w ramach leczenia szpitalnego)
- Zapalenie wielomięśniowe:
 - immunoglobulina ludzka normalna (finansowanie w ramach programu lekowego) vs immunoglobulina ludzka normalna (finansowanie w ramach leczenia szpitalnego)
- Choroba Devica:
 - immunoglobulina ludzka normalna (finansowanie w ramach programu lekowego) vs immunoglobulina ludzka normalna (finansowanie w ramach leczenia szpitalnego)
- Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym:
 - immunoglobulina ludzka normalna (finansowanie w ramach programu lekowego) vs immunoglobulina ludzka normalna (finansowanie w ramach leczenia szpitalnego)

Perspektywa

Wyniki analizy z obu perspektyw, tj. z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatników są tożsame, ze względu na charakter finansowania ocenianych interwencji w ramach programu lekowego (brak dopłat pacjenta).

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy ustalano indywidualnie dla każdego wskazania, zazwyczaj obejmował on jeden cykl leczenia i był krótszy od 1 roku. W przypadku rozpoznania MMN zastosowano dłuższy horyzont czasowy analizy ze względu na zmiany w dawkowaniu leku.

Dyskontowanie

W przypadku, gdy horyzont analizy był krótszy niż 1 rok, odstąpiono od dyskontowania kosztów. W przypadku, gdy horyzont analizy przekraczał jeden rok (MMN), zastosowano dyskontowanie kosztów w wysokości 5%.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,

- koszty kwalifikacji pacjentów do leczenia z zastosowaniem Ig/PE,
- koszty monitorowania terapii Ig/PE.

Model

Analiza ekonomiczna przeprowadzona została w oparciu o wyniki analizy klinicznej, wszystkich obliczeń dokonano w arkuszu kalkulacyjnym Excel. Zmiana sposobu finansowania IVIg nie zmieni skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, wpłynie jedynie na koszty terapii.

Tabela 64. Kluczowe parametry modelu

Parametr	Wartość	Źródło
Koszty terapii		
Leczenie przetoczeniami immunoglobulin (za każdy 1 gram) (6 pkt x 52,00 zł)	312,00 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ
Plazmafereza lecznicza(substytucja do 3000 ml) (71 pkt x 52,00 zł)	3 692,00 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ
Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g / za 1 g substancji	205,20 zł	Obwieszczenie MZ
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	205,20 zł	Obwieszczenie MZ
Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g	205,20 zł	Obwieszczenie MZ
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	205,20 zł	Obwieszczenie MZ
Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g	205,20 zł	Obwieszczenie MZ
Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g	205,20 zł	Obwieszczenie MZ
Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g	230,00 zł	Obwieszczenie MZ
IgVena 50 g/l; 1 fiol. á 50 ml;	209,79 zł	Obwieszczenie MZ
IgVena 50 g/l; 1 fiol. á 100 ml;	209,79 zł	Obwieszczenie MZ
IgVena 50 g/l; 1 fiol. á 200 ml	209,79 zł	Obwieszczenie MZ
Octagam, roztwór do infuzji, 2,5 g/50 ml	258,55 zł	Obwieszczenie MZ
Octagam, roztwór do infuzji, 5 g/100 ml	258,55 zł	Obwieszczenie MZ
Octagam, roztwór do infuzji, 10 g/200 ml	258,55 zł	Obwieszczenie MZ
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.a 20 ml	258,55 zł	Obwieszczenie MZ
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.a 50 ml	258,55 zł	Obwieszczenie MZ
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.a 100 ml	258,55 zł	Obwieszczenie MZ
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.a 200 ml	258,55 zł	Obwieszczenie MZ
Privigen 5 g	221,13 zł	Obwieszczenie MZ
Privigen 10 g	221,13 zł	Obwieszczenie MZ
Privigen 20 g	221,13 zł	Obwieszczenie MZ
Privigen 2,5 g	221,13 zł	Obwieszczenie MZ
Privigen 40 g	221,13 zł	Obwieszczenie MZ
Sandoglobulin P 6 g	170,10 zł	Obwieszczenie MZ
Inne koszty		
W23 Świadczenie kompleksowe 3-go typu – jednorazowy koszt kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego / leczenia szpitalnego – podstawowe badanie lekarskie, badanie elektrofizjologiczne (18 pkt x 12,02 zł)	216,31 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu – Koszt monitorowania pacjentów leczonych immunoglobulinami (7 pkt x 12,02 zł)	84,14 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu lekowego za dzień (9 pkt x 52,00 zł)	468,00 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ
A30 – Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni (kod produktu: 5.51.01.0001030) – w tym badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (110 pkt x 22 dni x 52,00 zł)	5 720,00 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ
A31 (JGP) Choroby nerwów obwodowych – koszt podania w leczeniu szpitalnym w przypadku kwalifikacji podstawowej (30 pkt x 52,00 zł)	1 560,00 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ
Pozostałe parametry		
Średnia masa pacjenta	72,96 kg	Obliczenia wnioskodawcy Kiovig/Gammagard
Odsetek pacjentów – diagnozowanych w ramach JGP A30	0,4529	Obliczenia wnioskodawcy Kiovig/Gammagard
Dawkowanie GBS	2 g/kg m.c./miesiąc	ChPL Kiovig, ChPL Gammagard S/D, ChPL
Dawkowanie MMN – dawka inicjująca	2 g/kg m.c./miesiąc	

Parametr	Wartość	Źródło
Dawkowanie MMN – dawka podtrzymująca	1,15 g/kg m.c./miesiąc	Privigen, ChPL Sandoglobulin P, zależnie od wskazań
Dawkowanie LEMS	2 g/kg m.c./miesiąc	Rekomendacje kliniczne
Dawkowanie zapalenie skórno-mięśniowe	2 g/kg m.c./miesiąc	Rekomendacje kliniczne
Dawkowanie zapalenie wielomięśniowe	2 g/kg m.c./miesiąc	Rekomendacje kliniczne
Dawkowanie CIDP	2 g/kg m.c./miesiąc	Rekomendacje kliniczne
Dawkowanie miastenia	2 g/kg m.c./miesiąc	Rekomendacje kliniczne
Dawkowanie zapalenie układu limbicznego	2 g/kg m.c./miesiąc	Rekomendacje kliniczne
Dawkowanie polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa	2 g/kg m.c./miesiąc	Rekomendacje kliniczne
Dawkowanie zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym	2 g/kg m.c./miesiąc	Rekomendacje kliniczne

Ograniczenia analiz

1. Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono przy uwzględnieniu wyników przeprowadzonej analizy klinicznej. W związku z tym wszelkie ograniczenia analizy klinicznej są też ograniczeniami niniejszej analizy.
2. W obliczeniach analizy nie uwzględniono efektów zdrowotnych generowanych w trakcie terapii z zastosowaniem Ig. Nie uwzględniono także kosztów występowania działań niepożądanych. Z uwagi na fakt, iż zmiana sposobu finansowania nie zmienia w żaden sposób skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa ocenianej terapii, efekty zdrowotne oraz działania niepożądane są takie same i w związku z tym pomijalne.
3. Masę ciała pacjentów z MMN wyznaczono na podstawie danych dotyczących masy ciała w populacji ogólnej oraz wieku pacjentów na podstawie charakterystyki pacjentów w badaniach włączonych do analizy klinicznej.
4. W analizie założono, że pacjent przechodzi tylko jeden cykl leczenia, tym samym nie rozważono możliwości stosowania drugiego cyklu leczenia Ig/PE (wskazania inne niż MMN).
5. Schemat dawkowania w terapii inicjującej w MMN przyjęto na podstawie badań RCT. Czas trwania terapii inicjującej oraz czas trwania pojedynczego cyklu określono na podstawie danych z odnalezionych badań obserwacyjnych oraz założeń własnych autorów analizy. Schemat dawkowania w terapii podtrzymującej określono na podstawie danych z odnalezionych badań obserwacyjnych. Charakteryzują się one znaczną rozbieżnością wyników oraz stosunkowo niewielkimi liczebnościami analizowanych grup pacjentów. Rzeczywiste zużycie leków może być różne od przyjętego. Dodatkowo czas trwania cyklu wpływa także na inne kategorie kosztowe. W pozostałych wskazaniach dawkowanie immunoglobulin przyjęto zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej oraz schematem dawkowania w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej. Rzeczywiste zużycie leków może się różnić od uwzględnionego w analizie.
6. Przyjęto, iż podczas pojedynczego zabiegu plazmaferezy następuje substytucja maksymalnie 3000 ml osocza, a więc tyle, ile wynosi limit finansowania w ramach odpowiedniej procedury.
7. W analizie przyjęto założenie, że część pacjentów przerywa leczenie po pierwszym cyklu leczenia oraz po pierwszym roku leczenia. Wartości parametrów określono na podstawie wyników jednego badania. Dodatkowo obliczenia wymagały przyjęcia wielu założeń, co może mieć wpływ na wartości parametrów przyjętych w obliczeniach.
8. W analizie zrezygnowano z uwzględniania kosztów utylizacji niewykorzystanej części leku. Z uwagi na duże zróżnicowanie wielkości pojedynczych dawek w dostępnych opakowaniach ocenianych preparatów, pozwalające na optymalny dobór opakowań stosowanego leku, przyjęte postępowanie nie ma najpewniej wpływu na wyniki analizy.
9. W obliczeniach uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie związane z wydatkami płatnika na porównywane interwencje, podanie leków, kwalifikację i monitorowanie terapii. Nie wzięto pod uwagę ewentualnych dodatkowych kosztów lub oszczędności związanych z prowadzeniem terapii. Biorąc pod uwagę założenie o równej efektywności i bezpieczeństwie, nieuwzględnione kategorie kosztowe należą do kosztów wspólnych i nie wpływają na inkrementalne wyniki przeprowadzonej analizy.
10. Obliczenia analizy przeprowadzono niezależnie od limitu finansowania, przy uwzględnieniu całkowitych kosztów ocenianych preparatów stosowanych w leczeniu pacjentów w ramach programu lekowego.

11. Nie określono typowej ścieżki kwalifikacji pacjenta do leczenia (badania diagnostyczne, sposób finansowania). Z tego powodu koszty związane z kwalifikacją (i w konsekwencji z podaniem leków) w leczeniu szpitalnym oszacowano osobno w oddzielnych wariantach.
12. W analizie przyjęto, że w przypadku kwalifikacji pacjenta do programu lekowego nie są wykonywane dodatkowe badania diagnostyczne (badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, rezonans magnetyczny splotu barkowego, badanie przeciwciał IgM anty-GM1 w surowicy krwi). Koszt ten uwzględniono w analizie wrażliwości, przy czym sposób oszacowania kosztu badania płynu mózgowo-rdzeniowego obarczony jest znaczną niepewnością.
13. Koszt punktu NFZ dla świadczeń finansowanych w ramach AOS oszacowano, jako średnią wartość punktu z kontraktów zawartych na 2013 r. przez NFZ ze świadczeniodawcami w ramach świadczeń w zakresie immunologii ważoną wielkością poszczególnych kontraktów.
14. Koszt związany z monitorowaniem terapii wyznaczono w oparciu o odpowiedni katalog świadczeń wykonywanych w ramach AOS.

3.3 Wyniki analizy ekonomicznej

3.3.1 Wyniki analizy podstawowej – GBS, CIDP, MG

We wskazaniach: GBS, CIDP, MG przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania IVIg (program lekowy) vs. IVIg (leczenie szpitalne) oraz IVIg (program lekowy) vs. PE (leczenie szpitalne).

Analizę przeprowadzono w dwóch opcjach, których założenia przedstawiono poniżej (zgodnie z założeniami zaproponowanymi przez wnioskodawcę Kiovig i Gammagard, które zweryfikowano i uznano za poprawne). W opcji 1 analizy przyjęto założenie, że kwalifikacja pacjentów do leczenia odbywa się na podstawie wykonania podstawowych badań lekarskich rozliczanych w ramach AOS (procedura 5.30.00.0000023). Analogiczne założenie przyjęto dla kwalifikacji pacjentów do wykonania zabiegu plazmaferezy. W opcji 2 analizy przyjęto założenie, że kwalifikacja pacjentów do leczenia odbywa się w ramach leczenia szpitalnego w ramach grupy JGP A30.

Tabela 65. Porównanie IVIg (program lekowy) z IVIg (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu IgVena.

Kategoria kosztowa	Ig VENA	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	30 610,48	45 523,95	45 523,95	-14 913,47	-14 913,47
Koszty podania	468,00	1 560,00	0,00	-1 092,00	468,00
Koszty kwalifikacji	216,31	216,31	5 720,00	0,00	-5 503,69
Koszty monitorowania	420,60	0,00	0,00	420,60	420,60
Koszty całkowite	31 715,39	47 300,26	51 243,95	-15 584,87	-19 528,56
Cena progowa / 1 g	-	-	-	279,19	303,02

Tabela 66. Porównanie IVIg (program lekowy) z IVIg (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu Kiovig

Kategoria kosztowa	Kiovig	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	29 940,75	45 523,95	45 523,95	-15 583,20	-15 583,20
Koszty podania	468,00	1 560,00	0,00	-1 092,00	468,00
Koszty kwalifikacji	216,31	216,31	5 720,00	0,00	-5 503,69
Koszty monitorowania	420,60	0,00	0,00	420,60	420,60
Koszty całkowite	31 045,66	47 300,26	51 243,95	-16 254,60	-20 198,29
Cena progowa / 1 g	-	-	-	279,19	303,02

Tabela 67. Porównanie IVIg (program lekowy) z IVIg (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu Gammagard S/D

Kategoria kosztowa	Gammagard S/D	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	33 559,32	45 523,95	45 523,95	-11 964,63	-11 964,63
Koszty podania	468,00	1 560,00	0,00	-1 092,00	468,00
Koszty kwalifikacji	216,31	216,31	5 720,00	0,00	-5 503,69
Koszty monitorowania	420,60	0,00	0,00	420,60	420,60

Kategoria kosztowa	Gammagard S/D	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty całkowite	34 664,23	47 300,26	51 243,95	-12 636,03	-16 579,72
Cena progowa / 1g	-	-	-	279,19	303,02

Tabela 68. Porównanie IVIg (program lekowy) z IVIg (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu Octagam/Octagam 10%

Kategoria kosztowa	Octagam	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	37 725,05	45 523,95	45 523,95	-7 798,89	-7 798,89
Koszty podania	468,00	1 560,00	0,00	-1 092,00	468,00
Koszty kwalifikacji	216,31	216,31	5 720,00	0,00	-5 503,69
Koszty monitorowania	420,60	0,00	0,00	420,60	420,60
Koszty całkowite	38 829,96	47 300,26	51 243,95	-8 470,29	-12 413,99
Cena progowa / 1g	-	-	-	279,19	303,02

Tabela 69. Porównanie IVIg (program lekowy) z IVIg (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu Privigen

Kategoria kosztowa	Privigen	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	32 265,10	45 523,95	45 523,95	-13 258,85	-13 258,85
Koszty podania	468,00	1 560,00	0,00	-1 092,00	468,00
Koszty kwalifikacji	216,31	216,31	5 720,00	0,00	-5 503,69
Koszty monitorowania	420,60	0,00	0,00	420,60	420,60
Koszty całkowite	33 370,01	47 300,26	51 243,95	-13 930,25	-17 873,94
Cena progowa / 1g	-	-	-	279,19	303,02

Tabela 70. Porównanie IVIg (program lekowy) z IVIg (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu Sandoglobulin P

Kategoria kosztowa	Sandoglobulin P	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	24 819,31	45 523,95	45 523,95	-20 704,64	-20 704,64
Koszty podania	468,00	1 560,00	0,00	-1 092,00	468,00
Koszty kwalifikacji	216,31	216,31	5 720,00	0,00	-5 503,69
Koszty monitorowania	420,60	0,00	0,00	420,60	420,60
Koszty całkowite	25 924,22	47 300,26	51 243,95	-21 376,04	-25 319,73
Cena progowa / 1g	-	-	-	279,19	303,02

Tabela 71. Porównanie IVIg (program lekowy) z PE (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu IgVena.

Kategoria kosztowa	Ig VENA	PE (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	30 610,48	18 460,00	18 460,00	12 150,48	12 150,48
Koszty podania	468,00	1 560,00	0,00	-1 092,00	468,00
Koszty kwalifikacji	216,31	216,31	5 720,00	0,00	-5 503,69
Koszty monitorowania	420,60	0,00	0,00	420,60	420,60
Koszty całkowite	31 715,39	20 236,31	24 180,00	11 479,08	7 535,39
Cena progowa za 1 gram	-	-	-	115,62	139,46

Tabela 72. Porównanie IVIg (program lekowy) z PE (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu Kiovig

Kategoria kosztowa	Kiovig	PE (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	29 940,75	18 460,00	18 460,00	11 480,75	11 480,75
Koszty podania	468,00	1 560,00	0,00	-1 092,00	468,00
Koszty kwalifikacji	216,31	216,31	5 720,00	0,00	-5 503,69
Koszty monitorowania	420,60	0,00	0,00	420,60	420,60

Kategoria kosztowa	Kiovig	PE (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty całkowite	31 045,66	20 236,31	24 180,00	10 809,35	6 865,66
Cena progowa / 1g	-	-	-	115,62	139,46

Tabela 73. Porównanie IVIg (program lekowy) z PE (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu Gammagard S/D

Kategoria kosztowa	Gammagard S/D	PE (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	33 559,32	18 460,00	18 460,00	15 099,32	15 099,32
Koszty podania	468,00	1 560,00	0,00	-1 092,00	468,00
Koszty kwalifikacji	216,31	216,31	5 720,00	0,00	-5 503,69
Koszty monitorowania	420,60	0,00	0,00	420,60	420,60
Koszty całkowite	34 664,23	20 236,31	24 180,00	14 427,92	10 484,23
Cena progowa / 1g	-	-	-	115,62	139,46

Tabela 74. Porównanie IVIg (program lekowy) z PE (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu Octagam/Octagam 10%

Kategoria kosztowa	Octagam	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	37 725,05	18 460,00	18 460,00	19 265,05	19 265,05
Koszty podania	468,00	1 560,00	0,00	-1 092,00	468,00
Koszty kwalifikacji	216,31	216,31	5 720,00	0,00	-5 503,69
Koszty monitorowania	420,60	0,00	0,00	420,60	420,60
Koszty całkowite	38 829,96	20 236,31	24 180,00	18 593,65	14 649,96
Cena progowa / 1g	-	-	-	115,62	139,46

Tabela 75. Porównanie IVIg (program lekowy) z PE (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu Privigen

Kategoria kosztowa	Privigen	PE (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	32 265,10	18 460,00	18 460,00	13 805,10	13 805,10
Koszty podania	468,00	1 560,00	0,00	-1 092,00	468,00
Koszty kwalifikacji	216,31	216,31	5 720,00	0,00	-5 503,69
Koszty monitorowania	420,60	0,00	0,00	420,60	420,60
Koszty całkowite	33 370,01	20 236,31	24 180,00	13 133,70	9 190,01
Cena progowa / 1g	-	-	-	115,62	139,46

Tabela 76. Porównanie IVIg (program lekowy) z PE (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu Sandoglobulin P

Kategoria kosztowa	Sandoglobulin P	PE (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	24 819,31	18 460,00	18 460,00	6 359,31	6 359,31
Koszty podania	468,00	1 560,00	0,00	-1 092,00	468,00
Koszty kwalifikacji	216,31	216,31	5 720,00	0,00	-5 503,69
Koszty monitorowania	420,60	0,00	0,00	420,60	420,60
Koszty całkowite	25 924,22	20 236,31	24 180,00	5 687,91	1 744,22
Cena progowa / 1g	-	-	-	115,62	139,46

3.3.2 Wyniki analizy podstawowej i analizy progowej – LEMS, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, choroba Devica, zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym

We wskazaniach: LEMS, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, choroba Devica, zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania IVIg (program lekowy) vs. IVIg (leczenie szpitalne).

Analizę przeprowadzono w dwóch opcjach, których założenia przedstawiono poniżej (zgodnie z założeniami zaproponowanymi przez wnioskodawcę Kiovig i Gammagard, które zweryfikowano i uznano za poprawne). W opcji 1 analizy przyjęto założenie, że kwalifikacja pacjentów do leczenia odbywa się na podstawie wykonania podstawowych badań lekarskich rozliczanych w ramach AOS (procedura 5.30.00.0000023). Analogiczne założenie przyjęto dla kwalifikacji pacjentów do wykonania zabiegu plazmaferezy. W opcji 2 analizy przyjęto założenie, że kwalifikacja pacjentów do leczenia odbywa się w ramach leczenia szpitalnego w ramach grupy JGP A30. W opcji 3 przyjęto średni koszt opcji I i opcji II ważony liczbą pacjentów leczonych w ramach JGP A30 i A31.

Tabela 77. Porównanie IVIg (program lekowy) z IVIg (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu IgVena.

Kategoria kosztowa	Kiovig	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	30 610,48	45 523,95	45 523,95	-14 913,47	-14 913,47
Koszty podania	468,00	1 560,00	0,00	-1 092,00	468,00
Koszty kwalifikacji	216,31	216,31	5 720,00	0,00	-5 503,69
Koszty monitorowania	420,60	0,00	0,00	420,60	420,60
Koszty całkowite	31 715,39	47 300,26	51 243,95	-15 584,87	-19 528,56
Cena progowa / 1g	-	-	-	279,19	303,02

Tabela 78. Porównanie IVIg (program lekowy) z IVIg (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu Kiovig

Kategoria kosztowa	Kiovig	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	29 940,75	45 523,95	45 523,95	-15 583,20	-15 583,20
Koszty podania	468,00	1 560,00	0,00	-1 092,00	468,00
Koszty kwalifikacji	216,31	216,31	5 720,00	0,00	-5 503,69
Koszty monitorowania	420,60	0,00	0,00	420,60	420,60
Koszty całkowite	31 045,66	47 300,26	51 243,95	-16 254,60	-20 198,29
Cena progowa / 1g	-	-	-	279,19	303,02

Tabela 79. Porównanie IVIg (program lekowy) z IVIg (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu Gammagard S/D

Kategoria kosztowa	Gammagard S/D	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	33 559,32	45 523,95	45 523,95	-11 964,63	-11 964,63
Koszty podania	468,00	1 560,00	0,00	-1 092,00	468,00
Koszty kwalifikacji	216,31	216,31	5 720,00	0,00	-5 503,69
Koszty monitorowania	420,60	0,00	0,00	420,60	420,60
Koszty całkowite	34 664,23	47 300,26	51 243,95	-12 636,03	-16 579,72
Cena progowa / 1g	-	-	-	279,19	303,02

Tabela 80. Porównanie IVIg (program lekowy) z PE (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu Octagam/Octagam 10%

Kategoria kosztowa	Octagam / Octagam 10%	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	37 725,05	45 523,95	45 523,95	-7 798,89	-7 798,89
Koszty podania	468,00	1 560,00	0,00	-1 092,00	468,00
Koszty kwalifikacji	216,31	216,31	5 720,00	0,00	-5 503,69
Koszty monitorowania	420,60	0,00	0,00	420,60	420,60
Koszty całkowite	38 829,96	47 300,26	51 243,95	-8 470,29	-12 413,99
Cena progowa / 1g	-	-	-	279,19	303,02

Tabela 81. Porównanie IVIg (program lekowy) z IVIg (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu Privigen

Kategoria kosztowa	Privigen	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	32 265,10	45 523,95	45 523,95	-13 258,85	-13 258,85
Koszty podania	468,00	1 560,00	0,00	-1 092,00	468,00

Kategoria kosztowa	Privigen	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty kwalifikacji	216,31	216,31	5 720,00	0,00	-5 503,69
Koszty monitorowania	420,60	0,00	0,00	420,60	420,60
Koszty całkowite	33 370,01	47 300,26	51 243,95	-13 930,25	-17 873,94
Cena progowa / 1g	-	-	-	279,19	303,02

Tabela 82. Porównanie IVIg (program lekowy) z IVIg (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu Sandoglobulin P

Kategoria kosztowa	Sandoglobulin P	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	24 819,31	45 523,95	45 523,95	-20 704,64	-20 704,64
Koszty podania	468,00	1 560,00	0,00	-1 092,00	468,00
Koszty kwalifikacji	216,31	216,31	5 720,00	0,00	-5 503,69
Koszty monitorowania	420,60	0,00	0,00	420,60	420,60
Koszty całkowite	25 924,22	47 300,26	51 243,95	-21 376,04	-25 319,73
Cena progowa / 1g	-	-	-	279,19	303,02

3.3.3 Wyniki analizy podstawowej – MMN

We wskazaniu MMN przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania IVIg (program lekowy) vs. IVIg (leczenie szpitalne). W związku ze zmianą dawkowania IVIg w kolejnych okresach terapii wyniki przedstawiono oddzielnie dla pierwszego roku terapii oraz kolejnych lat.

Analizę przeprowadzono w dwóch opcjach, których założenia przedstawiono poniżej (zgodnie z założeniami zaproponowanymi przez wnioskodawcę Kiovig i Gammagard, które zweryfikowano i uznano za poprawne). W opcji 1 analizy przyjęto założenie, że kwalifikacja pacjentów do leczenia odbywa się na podstawie wykonania podstawowych badań lekarskich rozliczanych w ramach AOS (procedura 5.30.00.0000023). Analogiczne założenie przyjęto dla kwalifikacji pacjentów do wykonania zabiegu plazmaferezy. W opcji 2 analizy przyjęto założenie, że kwalifikacja pacjentów do leczenia odbywa się w ramach lecznictwa szpitalnego w ramach grupy JGP A30.

Tabela 83. Porównanie IVIg (program lekowy) z IVIg (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu IgVena (pierwszy rok terapii)

Kategoria kosztowa	IgVena	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	262 858,58	390 923,66	390 923,66	-128 065,09	-128 065,09
Koszty podania	18 625,29	17 698,57	16 138,57	926,71	2 486,71
Koszty kwalifikacji	216,31	216,31	5 720,00	0,00	-5 503,69
Koszty monitorowania	3 347,78	0,00	0,00	3 347,78	3 347,78
Koszty całkowite	285 047,95	408 838,54	412 782,24	-123 790,59	-127 734,29
Cena progowa / 1g	-	-	-	272,12	274,90

Tabela 84. Porównanie IVIg (program lekowy) z IVIg (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu Kiovig (pierwszy rok terapii)

Kategoria kosztowa	Kiovig	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	257 107,49	390 923,66	264 081,07	-133 816,18	-90 396,98
Koszty podania	18 625,29	17 698,57	14 220,41	926,71	-1 422,04
Koszty kwalifikacji	216,31	216,31	0,00	0,00	0,00
Koszty monitorowania	3 347,78	0,00	0,00	3 347,78	2 300,43
Koszty całkowite	279 296,86	408 838,54	278 301,48	-129 541,68	-89 518,60
Cena progowa / 1g	-	-	-	272,12	274,90

Tabela 85. Porównanie IVIg (program lekowy) z IVIg (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu Gammagard S/D (pierwszy rok terapii)

Kategoria kosztowa	Gammagard S/D	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	288 180,91	390 923,66	390 923,66	-102 742,76	-102 742,76
Koszty podania	18 625,29	17 698,57	16 138,57	926,71	2 486,71
Koszty kwalifikacji	216,31	216,31	5 720,00	0,00	-5 503,69
Koszty monitorowania	3 347,78	0,00	0,00	3 347,78	3 347,78
Koszty całkowite	310 370,28	408 838,54	412 782,24	-98 468,26	-102 411,95
Cena progowa / 1g	-	-	-	272,12	274,90

Tabela 86. Porównanie IVIg (program lekowy) z PE (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu Octagam/Octagam 10% (pierwszy rok terapii)

Kategoria kosztowa	Octagam / Octagam 10%	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	323 952,93	390 923,66	390 923,66	-66 970,74	-66 970,74
Koszty podania	18 625,29	17 698,57	16 138,57	926,71	2 486,71
Koszty kwalifikacji	216,31	216,31	5 720,00	0,00	-5 503,69
Koszty monitorowania	3 347,78	0,00	0,00	3 347,78	3 347,78
Koszty całkowite	346 142,30	408 838,54	412 782,24	-62 696,24	-66 639,93
Cena progowa / 1g	-	-	-	272,12	274,90

Tabela 87. Porównanie IVIg (program lekowy) z IVIg (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu Privigen (pierwszy rok terapii)

Kategoria kosztowa	Privigen	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	277 067,15	390 923,66	390 923,66	-113 856,52	-113 856,52
Koszty podania	18 625,29	17 698,57	16 138,57	926,71	2 486,71
Koszty kwalifikacji	216,31	216,31	5 720,00	0,00	-5 503,69
Koszty monitorowania	3 347,78	0,00	0,00	3 347,78	3 347,78
Koszty całkowite	299 256,52	408 838,54	412 782,24	-109 582,02	-113 525,71
Cena progowa / 1g	-	-	-	272,12	274,90

Tabela 88. Porównanie IVIg (program lekowy) z IVIg (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu Sandoglobulin P (pierwszy rok terapii)

Kategoria kosztowa	Sandoglobulin P	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	213 128,57	390 923,66	390 923,66	-177 795,09	-177 795,09
Koszty podania	18 625,29	17 698,57	16 138,57	926,71	2 486,71
Koszty kwalifikacji	216,31	216,31	5 720,00	0,00	-5 503,69
Koszty monitorowania	3 347,78	0,00	0,00	3 347,78	3 347,78
Koszty całkowite	235 317,95	408 838,54	412 782,24	-173 520,60	-177 464,29
Cena progowa / 1g	-	-	-	272,12	274,90

Tabela 89. Porównanie IVIg (program lekowy) z IVIg (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu IgVena (kolejne lata terapii)

Kategoria kosztowa	IgVena	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	177 569,13	264 081,07	264 081,07	-86 511,94	-86 511,94
Koszty podania	12 798,37	14 220,41	14 220,41	-1 422,04	-1 422,04
Koszty kwalifikacji	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty monitorowania	2 300,43	0,00	0,00	2 300,43	2 300,43
Koszty całkowite	192 667,92	278 301,48	278 301,48	-85 633,56	-85 633,56
Cena progowa / 1g	-	-	-	274,22	274,22

Tabela 90. Porównanie IVIg (program lekowy) z IVIg (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu Kiovig (kolejne lata terapii)

Kategoria kosztowa	Kiovig	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	173 684,09	264 081,07	264 081,07	-90 396,98	-90 396,98
Koszty podania	12 798,37	14 220,41	14 220,41	-1 422,04	-1 422,04
Koszty kwalifikacji	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty monitorowania	2 300,43	0,00	0,00	2 300,43	2 300,43
Koszty całkowite	188 782,89	278 301,48	278 301,48	-89 518,60	-89 518,60
Cena progowa / 1g	-	-	-	274,22	274,22

Tabela 91. Porównanie IVIg (program lekowy) z IVIg (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu Gammagard S/D (kolejne lata terapii)

Kategoria kosztowa	Gammagard S/D	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	194 675,15	264 081,07	264 081,07	-69 405,92	-69 405,92
Koszty podania	12 798,37	14 220,41	14 220,41	-1 422,04	-1 422,04
Koszty kwalifikacji	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty monitorowania	2 300,43	0,00	0,00	2 300,43	2 300,43
Koszty całkowite	209 773,95	278 301,48	278 301,48	-68 527,54	-68 527,54
Cena progowa / 1g	-	-	-	274,22	274,22

Tabela 92. Porównanie IVIg (program lekowy) z PE (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu Octagam/Octagam 10% (kolejne lata terapii)

Kategoria kosztowa	Octagam / Octagam 10%	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	218 840,26	264 081,07	264 081,07	-45 240,81	-45 240,81
Koszty podania	12 798,37	14 220,41	14 220,41	-1 422,04	-1 422,04
Koszty kwalifikacji	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty monitorowania	2 300,43	0,00	0,00	2 300,43	2 300,43
Koszty całkowite	233 939,06	278 301,48	278 301,48	-44 362,43	-44 362,43
Cena progowa / 1g	-	-	-	274,22	274,22

Tabela 93. Porównanie IVIg (program lekowy) z IVIg (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu Privigen (kolejne lata terapii)

Kategoria kosztowa	Privigen	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	187 167,46	264 081,07	264 081,07	-76 913,61	-76 913,61
Koszty podania	12 798,37	14 220,41	14 220,41	-1 422,04	-1 422,04
Koszty kwalifikacji	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty monitorowania	2 300,43	0,00	0,00	2 300,43	2 300,43
Koszty całkowite	202 266,26	278 301,48	278 301,48	-76 035,23	-76 035,23
Cena progowa / 1g	-	-	-	274,22	274,22

Tabela 94. Porównanie IVIg (program lekowy) z IVIg (leczenie szpitalne) w przypadku uwzględnienia preparatu Sandoglobulin P (kolejne lata terapii)

Kategoria kosztowa	Sandoglobulin P	IVIg (LSzp)		Inkrementalne	
		Opcja 1	Opcja 2	Opcja 1	Opcja 2
Koszty leku	143 974,97	264 081,07	264 081,07	-120 106,10	-120 106,10
Koszty podania	12 798,37	14 220,41	14 220,41	-1 422,04	-1 422,04
Koszty kwalifikacji	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty monitorowania	2 300,43	0,00	0,00	2 300,43	2 300,43
Koszty całkowite	159 073,76	278 301,48	278 301,48	-119 227,72	-119 227,72
Cena progowa / 1g	-	-	-	274,22	274,22

3.3.4 Wyniki analizy progowej

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).

3.3.5 Wyniki analizy wrażliwości

Przeprowadzono prostą jednokierunkową analizę wrażliwości. Użyto zakresu zmienności parametrów zaproponowanych przez wnioskodawcę leków Kiovig i Gammagard S/D. W przypadku porównań IVIg (program lekowy) vs IVIg (leczenie szpitalne) oraz IVIg (program lekowy) vs PE (leczenie szpitalne) we wskazaniach innych niż wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN) oszacowano wyniki w analizie wrażliwości w oparciu o zmienność takich parametrów jak: masa ciała pacjenta, dawkowanie immunoglobuliny oraz koszty kwalifikacji do programu lekowego. Zakres zmienności parametrów przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 95. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości (wskazania oprócz MMN)

Wariant	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło
1a	Masa ciała pacjentów (72,96 kg)	58,36 kg	+/-20% wartości podstawowej
1b		87,55 kg	
1c		73,96	Wzrost masy pacjenta o 1 kg
2a	Dawkowanie Ig (2 g/kg)	2,15 g/kg	Dane brytyjskie (NDM)
3a	Koszty kwalifikacji do programu lekowego (216,31 zł)	1 249,04 zł	Wycena wg odrębnych procedur

Tabela 96. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości (MMN)

Wariant	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło
4a	Masa ciała pacjentów (81,05 kg)	64,84 kg	+/-20% wartości podstawowej
4b		97,26 kg	
4c		82,05 kg	Wzrost masy pacjenta o 1 kg
5a	Dawkowanie w terapii podtrzymującej (1,15 g/kg)	0,40 g/kg m.c.	Baumann 2009
5b		1,77 g/kg m.c.	Vucic 2004
6a	Liczba cykli terapii inicjującej (3 cykle)	1	-
6b		6	-
7a	Czas między kolejnymi podaniami dawki podtrzymującej (1 miesiąc)	0,56 miesiąca	Cats 2008
7b		2 miesiące	Wytyczne praktyki klinicznej
8	Przerywanie terapii Ig	Brak możliwości przerywania terapii Ig	-
9	Koszty kwalifikacji do programu lekowego (216,31 zł)	5 363,16 zł	Koszt badania elektrofizjologicznego oraz podstawowych badań lekarskich wyceniony na podstawie katalogu AOS
10	Koszt podania Ig w ramach LSzp (1 560 zł, na podstawie JGP A31)	260 zł za osobodzień	Na podstawie procedury 5.52.01.0001464
11	Dyskontowanie kosztów (5%)	0%	-

Analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność modelu i wyników. W żadnym wariancie obliczeń zmiany parametrów nie wpłynęły na zmianę wnioskania. Największy wpływ na wyniki analizy (niezależnie od wyboru opcji analizy) miały założenia dotyczące następujących parametrów:

- masa ciała pacjenta;
- dawkowanie Ig;
- liczba cykli terapii inicjującej (MMN);
- przerywanie terapii Ig (MMN).

W związku z uzyskaniem niskich (%) odchyłeń wyników w analizie wrażliwości od scenariusza podstawowego odstępiono od prezentowania szczegółowych wyników.

3.4 Podsumowanie analizy ekonomicznej

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

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).

4 Analiza wpływu na budżet

Do Agencji wpłynęły oddzielne zlecenia dotyczące refundacji immunoglobuliny ludzkiej normalnej produkowanej przez różnych producentów w leczeniu chorób neurologicznych. W związku z konstrukcją programu, która nie wskazuje na konkretny produkt immunoglobuliny ludzkiej, a co z tego wynika pozostawia lekarzowi możliwość dowolnego wyboru i ewentualnej zmiany preparatu w trakcie leczenia pacjenta oraz faktem iż żaden z wnioskodawców nie przedstawił analizy wpływu na budżet dla wszystkich ocenionych wskazań, postanowiono przygotować wspólny wariant analizy wpływu na budżet uwzględniający wszystkie analizowane produkty immunoglobulin.

Przeanalizowano wszystkie dostarczone do AOTM analizy wpływu na budżet wnioskodawców i przeprowadzono ich walidację oraz ocenę poprawności założeń. Za najbardziej wiarygodną analizę, uznano tę dołączoną do wniosku Kiovig i Gammagard. Obliczenia dla pozostałych leków przeprowadzono zmieniając odpowiednio dane wejściowe w modelu.

4.1 Metodyka analizy wpływu na budżet

Cel analizy według wnioskodawcy

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.

Populacja i wielkość sprzedaży

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.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Z uwagi na analizowane sposoby finansowania immunoglobulin w populacji docelowej wydatki w obu perspektywach są jednakowe (leki i świadczenia wykonywane w ramach programu lekowego oraz w lecznictwie szpitalnym są bezpłatne dla pacjentów). Z tego względu wyniki analizy przedstawiono bez rozróżnienia, której perspektywy dotyczy.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Kluczowe założenia

Założono, iż wszyscy pacjenci, którzy do tej pory leczenia byli dożylnymi podaniami immunoglobulin finansowanymi w ramach leczenia szpitalnego otrzymywać leczenie dożylnie immunoglobulinami, jednakże finansowanymi w ramach programu lekowego. Ponadto założono, iż wszyscy pacjenci leczenia będą IVIg.

Odpowiednie wartości zostały obliczone na podstawie tych samych źródeł danych, jak w analizie ekonomicznej.

Tabela 97. Zestawienie danych wykorzystanych w analizie

Parametr		Źródło
Dane populacyjne	Liczba pacjentów z daną wskazaniem w Polsce	Dane NFZ dotyczące statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP). Oszacowania ekspertów.
Udziały	Udziały poszczególnych preparatów Ig finansowanych w PL	Założenia własne. W wariantach podstawowych założono równy udział preparatów w rynku (100/21).
Zużycie zasobów	Dawkowanie Ig/PE	Badania kliniczne
Koszty	Ceny leków, pozostałe koszty	Analiza ekonomiczna
Masa ciała pacjentów	Średnia masa ciała pacjentów	Dane GUS, dane epidemiologiczne

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji pacjentów do leczenia z zastosowaniem Ig/PE,
- koszty monitorowania terapii Ig/PE,

Ograniczenia analizy

- Liczbę pacjentów z chorobami neurologicznymi w Polsce oszacowano w analizie BIA na podstawie danych przekazanych przez ekspertów. W wariantach maksymalnych oszacowań dla CIDP, MMN i MG wzięto pod uwagę populację oszacowaną przez wnioskodawców.
- W analizie założono, że wszyscy pacjenci leczeni są za pomocą dożylnych podań immunoglobulin. Jak wskazują różne źródła informacji dotyczące leczenia GBS w praktyce klinicznej stosowana może być także plazmafereza.
- Przyjęto jednakowe udziały poszczególnych preparatów Ig w przypadku finansowania w ramach programu lekowego. W rzeczywistości udziały te nie muszą być równe.
- Ceny tych preparatów przyjęto na podstawie wykazu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych.
- Dawkowanie immunoglobulin przyjęto zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej oraz schematem dawkowania w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej. Rzeczywiste zużycie leków może się różnić od uwzględnionego w analizie
- W analizie założono, że pacjent przechodzi tylko jeden cykl leczenia, tym samym nie rozważono możliwości podania drugiej dawki. W praktyce klinicznej może się zdarzyć, że u części pacjentów przeprowadzony zostanie kolejny cykl leczenia.

- Masa ciała u pacjentów oszacowana została w analizie BIA na podstawie danych o średniej masie ciała w populacji ogólnej w Polsce. Uzyskana wielkość obarczona jest niepewnością wynikającą z przybliżonego charakteru danych wykorzystanych do uśrednienia. Ponadto w analizie przyjęto, że średnia masa ciała pacjentów nie odbiega od masy ciała w populacji ogólnej w Polsce. Przyjęte założenie może nie być spełnione.
- W oszacowaniach uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednio związane z terapią za pomocą Ig. W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, a także innych kosztów medycznych niezwiązanych ze stosowaniem Ig oraz kosztów niemedycznych.
- Dane dotyczące kosztów w analizie BIA przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej, w związku z tym wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie są też ograniczeniami niniejszej analizy.
- W analizie nie uwzględniono ewentualnych rabatów oraz innych form obniżenia kosztów terapii z zastosowaniem immunoglobulin oferowanych przez firmy farmaceutyczne w ramach negocjacji cenowych z Ministerstwem Zdrowia.

4.2 Wyniki analizy wpływu na budżet

Tabela 98. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów			
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Ok 2200 pacjentów (PNO i choroby neurologiczne)			
	Wskazanie/Wariant	min	podstawowy	max
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	CIDP	100	200	400
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	MMN	30	50	230
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	MG	100	200	250
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Zespoły paranowotworowe	30	100	400
	Miopatie zapalne	10	40	50
	GBS	200	570	640
	Choroba Devica	30	40	60
	Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym	10	30	40
	Suma	510	1230	2070

Poniżej przedstawiono wyniki dla wariantu zakwalifikowania do programu następujących produktów leczniczych: IgVena, Octagam, Sandoglobulin P, Kiovig, Gammagard S/D, Privigen.

Scenariusz istniejący

Tabela 99. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący.

Kategoria kosztów	Wariant minimalny		Wariant podstawowy		Wariant maksymalny	
	2015	2016	2015	2016	2015	2016
Łączne wydatki	25 034 026	25 034 026	60 376 181	60 376 181	101 608 695	101 608 695
Koszty kwalifikacji	1 381 534	1 381 534	3 331 934	3 331 934	5 607 402	5 607 402
Koszty substancji	23 217 214	23 217 214	55 994 457	55 994 457	94 234 574	94 234 574
Kiovig	5 525 697	5 525 697	13 326 681	13 326 681	22 427 829	22 427 829
Gammagard S/D	1 105 139	1 105 139	2 665 336	2 665 336	4 485 566	4 485 566
Privigen	4 422 879	4 422 879	10 666 944	10 666 944	17 951 686	17 951 686
Ig VENA	3 317 740	3 317 740	8 001 608	8 001 608	13 466 121	13 466 121
Octagam	3 317 740	3 317 740	8 001 608	8 001 608	13 466 121	13 466 121
Octagam 10%	4 422 879	4 422 879	10 666 944	10 666 944	17 951 686	17 951 686
Sandoglobulin P	1 105 139	1 105 139	2 665 336	2 665 336	4 485 566	4 485 566
Koszty podania	435 279	435 279	1 049 790	1 049 790	1 766 719	1 766 719
Koszty monitorowania	0	0	0	0	0	0

Scenariusz prognozowany

Tabela 100. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy.

Kategoria kosztów	Wariant minimalny		Wariant podstawowy		Wariant maksymalny	
	2015	2016	2015	2016	2015	2016
Łączne wydatki	18 349 772	18 349 772	44 255 332	44 255 332	74 478 485	74 478 485
Koszty kwalifikacji	110 318	110 318	266 060	266 060	447 759	447 759
Koszty substancji	16 831 548	16 831 548	40 593 733	40 593 733	68 316 282	68 316 282
Kiovig	3 634 208	3 634 208	8 764 855	8 764 855	14 750 610	14 750 610
Gammagard S/D	814 686	814 686	1 964 831	1 964 831	3 306 667	3 306 667
Privigen	3 134 716	3 134 716	7 560 197	7 560 197	12 723 258	12 723 258
Ig VENA	2 230 861	2 230 861	5 380 312	5 380 312	9 054 671	9 054 671
Octagam	2 749 386	2 749 386	6 630 871	6 630 871	11 159 271	11 159 271
Octagam 10%	3 665 178	3 665 178	8 839 546	8 839 546	14 876 309	14 876 309
Sandoglobulin P	602 513	602 513	1 453 121	1 453 121	2 445 496	2 445 496
Koszty podania	1 193 400	1 193 400	2 878 200	2 878 200	4 843 800	4 843 800
Koszty monitorowania	214 506	214 506	517 339	517 339	870 643	870 643

Scenariusz inkrementalny

Tabela 101. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne.

Kategoria kosztów	Wariant minimalny		Wariant podstawowy		Wariant maksymalny	
	2015	2016	2015	2016	2015	2016
Łączne wydatki	- 6 684 255	- 6 684 255	-16 120 850	-16 120 850	-27 130 210	-27 130 210
Koszty kwalifikacji	-1 271 216	-1 271 216	-3 065 874	-3 065 874	-5 159 642	-5 159 642
Koszty substancji	-6 385 666	-6 385 666	-15 400 724	-15 400 724	-25 918 292	-25 918 292
Kiovig	-1 891 489	-1 891 489	-4 561 825	-4 561 825	-7 677 218	-7 677 218
Gammagard S/D	-290 453	-290 453	-700 505	-700 505	-1 178 899	-1 178 899
Privigen	-1 288 164	-1 288 164	-3 106 747	-3 106 747	-5 288 429	-5 288 429
Ig VENA	-1 086 879	-1 086 879	-2 621 296	-2 621 296	-4 411 449	-4 411 449
Octagam	-568 354	-568 354	-1 370 737	-1 370 737	-2 306 850	-2 306 850
Octagam 10%	-757 702	-757 702	-1 827 398	-1 827 398	-3 075 377	-3 075 377
Sandoglobulin P	-502 626	-502 626	-1 212 215	-1 212 215	-2 040 070	-2 040 070
Koszty podania	758 121	758 121	1 828 410	1 828 410	3 077 081	3 077 081
Koszty monitorowania	214 506	214 506	517 339	517 339	870 643	870 643

Poniżej przedstawiono wyniki dla wariantu zakwalifikowania do programu preparatów immunoglobulin podawanych dożylnie zgodnie z obwieszczeniem MZ: IgVena, Octagam, Sandoglobulin, Kiovig, Gammagard S/D, Privigen oraz Flebogamma DIF.

Scenariusz istniejący

Tabela 102. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący.

Kategoria kosztów	Wariant minimalny		Wariant podstawowy		Wariant maksymalny	
	2015	2016	2015	2016	2015	2016
Łączne wydatki	25 034 026	25 034 026	60 376 181	60 376 181	101 608 695	101 608 695
Koszty kwalifikacji	1 381 534	1 381 534	3 331 934	3 331 934	5 607 402	5 607 402
Koszty substancji	23 217 214	23 217 214	55 994 457	55 994 457	94 234 574	94 234 574
Kiovig	4 803 562	4 803 562	11 585 060	11 585 060	19 496 808	19 496 808
Gammagard S/D	800 594	800 594	1 930 843	1 930 843	3 249 468	3 249 468
Flebogamma DIF	5 604 155	5 604 155	13 515 903	13 515 903	22 746 277	22 746 277
Privigen	3 202 374	3 202 374	7 723 373	7 723 373	12 997 872	12 997 872
Ig VENA	2 401 781	2 401 781	5 792 530	5 792 530	9 748 404	9 748 404
Octagam	2 401 781	2 401 781	5 792 530	5 792 530	9 748 404	9 748 404

Octagam 10%	3 202 374	3 202 374	7 723 373	7 723 373	12 997 872	12 997 872
Sandoglobulin P	800 594	800 594	1 930 843	1 930 843	3 249 468	3 249 468
Koszty podania	435 279	435 279	1 049 790	1 049 790	1 766 719	1 766 719
Koszty monitorowania	0	0	0	0	0	0

Scenariusz prognozowany

Tabela 103. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy.

Kategoria kosztów	Wariant minimalny		Wariant podstawowy		Wariant maksymalny	
	2015	2016	2015	2016	2015	2016
Łączne wydatki	17 844 051	17 844 051	43 035 653	43 035 653	72 425 855	72 425 855
Koszty kwalifikacji	110 318	110 318	266 060	266 060	447 759	447 759
Koszty substancji	16 325 828	16 325 828	39 374 055	39 374 055	66 263 653	66 263 653
Kiovig	3 159 265	3 159 265	7 619 405	7 619 405	12 822 901	12 822 901
Gammagard S/D	590 181	590 181	1 423 378	1 423 378	2 395 441	2 395 441
Flebogamma DIF	3 611 129	3 611 129	8 709 193	8 709 193	14 656 934	14 656 934
Privigen	2 269 688	2 269 688	5 473 953	5 473 953	9 212 263	9 212 263
Ig VENA	1 614 972	1 614 972	3 894 932	3 894 932	6 554 885	6 554 885
Octagam	1 990 337	1 990 337	4 800 225	4 800 225	8 078 428	8 078 428
Octagam 10%	2 653 778	2 653 778	6 400 288	6 400 288	10 771 216	10 771 216
Sandoglobulin P	436 477	436 477	1 052 681	1 052 681	1 771 585	1 771 585
Koszty podania	1 193 400	1 193 400	2 878 200	2 878 200	4 843 800	4 843 800
Koszty monitorowania	214 506	214 506	517 339	517 339	870 643	870 643

Scenariusz inkrementalny

Tabela 104. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne.

Kategoria kosztów	Wariant minimalny		Wariant podstawowy		Wariant maksymalny	
	2015	2016	2015	2016	2015	2016
Łączne wydatki	-7 189 975	-7 189 975	-17 340 528	-17 340 528	-29 182 840	-29 182 840
Koszty kwalifikacji	-1 271 216	-1 271 216	-3 065 874	-3 065 874	-5 159 642	-5 159 642
Koszty substancji	-6 891 386	-6 891 386	-16 620 402	-16 620 402	-27 970 921	-27 970 921
Kiovig	-1 644 296	-1 644 296	-3 965 655	-3 965 655	-6 673 908	-6 673 908
Gammagard S/D	-210 412	-210 412	-507 465	-507 465	-854 027	-854 027
Flebogamma DIF	-1 993 026	-1 993 026	-4 806 711	-4 806 711	-8 089 342	-8 089 342
Privigen	-932 686	-932 686	-2 249 420	-2 249 420	-3 785 609	-3 785 609
Ig VENA	-786 809	-786 809	-1 897 598	-1 897 598	-3 193 519	-3 193 519
Octagam	-411 444	-411 444	-992 305	-992 305	-1 669 977	-1 669 977
Octagam 10%	-548 596	-548 596	-1 323 086	-1 323 086	-2 226 656	-2 226 656
Sandoglobulin P	-364 116	-364 116	-878 162	-878 162	-1 477 883	-1 477 883
Koszty podania	758 121	758 121	1 828 410	1 828 410	3 077 081	3 077 081
Koszty monitorowania	214 506	214 506	517 339	517 339	870 643	870 643

4.3 Podsumowanie analizy wpływu na budżet

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 17 mln zł (7–29 mln zł) rocznie przy założeniu, że finansowaniem ze środków publicznych objęte zostaną wszystkie preparaty immunoglobulin (IgVena, Octagam, Sandoglobulin P, Kiovig, Gammagard S/D, Privigen oraz Flebogamma DIF) i ok 16 mln zł (7–27 mln zł) rocznie przy założeniu, że finansowaniem ze środków publicznych objęte zostaną wybrane preparaty immunoglobulin (IgVena, Octagam, Sandoglobulin P, Kiovig, Gammagard S/D, Privigen).

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

6 Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

6.1 Rekomendacje kliniczne

Tabela 105. Rekomendacje kliniczne

Autor, przedmiot i metodyka rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>Polska; Stanowisko grupy ekspertów dotyczące stosowanie dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego. Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz wytycznych EFNS 2008 i AANEM 2009 (Stępień 2011).</p>	<p>Zespół Guillaina-Barré Leczeniem z wyboru chorych z GBS jest IVIg oraz PE, obie terapie powinny być traktowane, jako opcje równoważne. IVIg zalecane jest w średnio ciężkiej i ciężkiej postaci GBS, głównie u chorych niezdolnych do samodzielnego chodzenia (stopień niepełnosprawności >2), a także u chorych zagrożonych unieruchomieniem. Optymalna dawka IVIg i czas leczenia nie zostały jednoznacznie ustalone. Leczenie należy rozpocząć natychmiast po ustaleniu rozpoznania choroby, najlepiej w ciągu pierwszych dwóch tygodni. Jeżeli pojawiły się nawroty choroby u chorych, którzy odnieśli korzyść z wcześniejszego leczenia, zaleca się ponowne zastosowanie IVIg. Sekwencyjne leczenie IVIg po PE nie jest rekomendowane, gdyż nie wykazano dodatkowych korzyści z terapii kombinacyjnej w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie PE. Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN) Jedyną skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w MMN stanowi IVIg. IVIg powinny być stosowane w dawce 2 g/kg m.c. przez 2–5 dni. Część chorych będzie wymagała kolejnych przetoczeń, w takim przypadku dawka i częstotliwość podania powinny być dobrane indywidualnie. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP) Poprawę stanu pacjentów odnotowuje się po zastosowaniu IVIg lub PE. Dawka immunoglobulin oraz czas ich stosowania nie zostały ustalone. Stosowanie IVIg jest metodą z wyboru w postaci ruchowo-czuciowej CIDP. Miastenia (MG) Podawanie IVIg jest skuteczne w leczeniu ostrego pogorszenia MG (przełom miasteniczny) i w celu uzyskania krótkoterminowej poprawy. Skuteczność IVIg jest podobna do skuteczności PE, IVIg jest bezpieczna także u dzieci, kobiet w ciąży oraz ludzi w podeszłym wieku. Nie zaleca się stosowania IVIg, jako przewlekłego leczenia podtrzymującego w MG. Miopatie zapalne IVIg uznawane jest za metodę leczenia z wyboru u pacjentów z zapaleniem skórno-mięśniowym. U pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby IVIg stosowane może być w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi. IVIg może być brane pod uwagę w leczeniu pacjentów z zapaleniem wielomięśniowym, którzy nie uzyskali wystarczającej poprawy na leczenie immunosupresyjne. Zespoły paranowotworowe (ogółem) Opisywano przypadki korzystnego efektu terapeutycznego IVIg w neuromiotonii, paraneoplastycznym zespole opośklonie-ataksja u dzieci z neuroblastoma, a także w zapaleniu układu limbicznego. Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona Można podjąć próbę leczenia IVIg pacjentów z LEMS o etiologii paranowotworowej. U pacjentów z LEMS stosować można również kortykosteroidy, leki immunosupresyjne, PE.</p>

Autor, przedmiot i metodyka rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>USA; American Society for Apheresis. Wytyczne dotyczące zastosowania plazmaferezy w różnych wskazaniach. Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu systematycznego literatury, siłę i jakość dowodów oceniona skalą GRADE (ASFA 2013).</p>	<p>Zespół Guillaina-Barré W przypadku pacjentów stosujących IVIg, u których wystąpił nawrót choroby zaleca się zastosowanie dodatkowego leczenia, zazwyczaj PE (kat. 2C). U chorych z aksonalną postacią AIDP lecznicza PE może mieć większe potencjalne korzyści niż IVIg.</p> <p>Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP) Kortykosteroidy, plazmafereza i IVIg traktowane są, jako terapie o porównywalnej skuteczności (kat. 1B). Leczenie powinno być rozpoczęte jak najwcześniej w celu powstrzymania demielinizacji.</p> <p>Miastenia (MG) Podstawowe metody leczenia obejmują: zastosowanie inhibitorów cholinoesterazy, tymektomię, leczenie immunosupresyjne oraz plazmaferezę i IVIg (kat. 1B–1C).</p> <p>Miopatie zapalne Nie jest znana optymalna metoda leczenia. W chorobie nawrotowej oraz odpornej na leczenie w drugiej linii leczenia stosuje się: podwyższoną dawkę kortykosteroidów, azatioprynę, metotreksat, rytuksymab, lub IVIg.</p> <p>Zespół Devica (ADEM) Profilaktyka mająca na celu ograniczenie kolejnych ataków choroby obejmuje leczenie immunosupresyjne i immunomodulacyjne, z zastosowaniem m.in.: metotreksatu, rytuksymabu, interferonu, azatiopryny, cyklofosfamidu, prednizonu, IVIg, mitoksantronu i mykofenolanu mofetylu.</p> <p>Zespoły paranowotworowe (ogółem) Leczenie IVIg wykazuje skuteczność u pacjentów, z obecnością przeciwciał anti-Hu i anti-Yo.</p> <p>Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona Można stosować IVIg, którego skuteczność wykazano w badaniach klinicznych.</p>
<p>USA; American Academy of Neurology. Immunoglobuliny w podaniu dożylnym w leczeniu chorób neurologicznych. Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu systematycznego literatury. Jakość dowodów oceniono zgodnie ze skalą AAN: A = skuteczny / nieskuteczny; wysoka jakość, wymagane, co najmniej dwa badania wysokiej jakości; B = prawdopodobnie skuteczny / nieskuteczny; wymagane co najmniej jedno badanie wysokiej jakości, lub dwa badania umiarkowanej jakości; C = może być skuteczny / nieskuteczny, wymagane co najmniej jedno badanie umiarkowanej jakości, lub dwa badania niskiej jakości; U = dane niewystarczające lub sprzeczne (AAN 2012).</p>	<p>Zespół Guillaina-Barré IVIg powinno być stosowane u dorosłych z GBS (poziom A), nie odnaleziono wystarczających dowodów, aby rekomendować podawanie IVIg w populacji pediatrycznej (poziom U). IVIg jest porównywalnie skuteczne, co plazmafereza w leczeniu chorych z GBS (poziom A) Nie powinno się stosować jednocześnie IVIg i plazmaferezy u chorych z GBS (poziom B)</p> <p>Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN) IVIg jest zalecaną terapią u pacjentów z MMN (poziom B)</p> <p>Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP) IVIg jest uważane za skuteczne i powinno być stosowane u chorych z CIDP, jako terapia długoterminowa (poziom A).</p> <p>Miastenia (MG) IVIg powinno być rozważaną opcją leczenia u pacjentów z miastenią (poziom B).</p> <p>Miopatie zapalne IVIg wydaje się być skuteczne w leczeniu zapalenia skórno-mięśniowego u chorych nieodpowiadających na inne leczenie (poziom 3).</p> <p>Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona IVIg wydaje się być skuteczne w leczeniu zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona (poziom 3).</p>
<p>Europa; European Federation of Neurological Sciences / Peripheral Nerve Society. Wytyczne leczenia wielogniskowej neuropatii ruchowej. Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu systematycznego literatury (EFNS/PNS 2010).</p>	<p>Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN) Jako leczenie pierwszego rzutu rekomendowane jest podanie IVIg w dawce 2 g/kg przez 2–5 dni, u chorych ze znacznym stopniem niepełnosprawności. Jeśli początkowe leczenie jest skuteczne, wówczas należy rozważyć powtórne wlewy IVIg w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta. Zalecane typowe dawkowanie w leczeniu podtrzymującym to 1 g/kg, co 2–4 tygodnie, lub 2 g/kg, co 4–8 tygodni.</p>
<p>Europa; European Federation of Neurological Societies. Wytyczne leczenia chorób neurologicznych o podłożu immunologicznym. Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu systematycznego literatury. Jakość i siła rekomendacji został oceniona zgodnie ze schematem EFNS, które są analogiczne do skali AAN</p>	<p>Miastenia (MG) Nie odnosi się do IVIg.</p> <p>Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona Leczenie z wyboru obejmuje stosowanie IVIg lub 3,4-diaminopirydyny (klasa A).</p>

Autor, przedmiot i metodyka rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>(EFNS 2010).</p> <p>USA; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine. Wytyczne stosowania immunoglobulin w postaci dożylnych w chorobach neurologicznych. Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu systematycznego literatury. Jakość dowodów oceniono następującą skalą: klasa I – na podstawie badań RCT, klasa II – badanie prospektywne kohortowe, bez randomizacji, klasa III – pozostałe badania kontrolowane, klasa IV – inne dowody, serie przypadków, opinie eksperckie (AANEM 2009).</p>	<p>Zespół Guillaina-Barré</p> <p>U dorosłych pacjentów z GBS, którzy wymagają pomocy przy chodzeniu (stopień niepełnosprawności ≥ 2) rekomendowane jest rozpoczęcie podawania IVIg w ciągu dwóch tygodni od wystąpienia objawów choroby. Zaleca się stosowanie IVIg w dawce 0,4 g/kg m.c. przez kolejnych 5 dni (klasa I).</p> <p>W przypadku pacjentów pediatrycznych z GBS skuteczność IVIg została potwierdzona w nielicznych badaniach porównujących IVIg względem leczenia wspomagającego.</p> <p>Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)</p> <p>IVIg stanowią terapię o udowodnionej skuteczności.</p> <p>Dalsze podawanie IVIg uzależnione jest od odpowiedzi na pierwszy cykl terapii.</p> <p>Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)</p> <p>IVIg są terapią o udowodnionej skuteczności w leczeniu CIDP w porównaniu z placebo. Z uwagi na specyfikę choroby leczenie musi być prowadzone długoterminowo (klasa I).</p> <p>Zaleca się stosowanie całkowitej dawki miesięcznej 2g/kg m.c. przez 2–5 dni, stosuje się następujące schematy dawkowania 0,5g/kg m.c./2 tygodnie lub 1g/kg m.c./3 tygodnie lub 2g/kg m.c./1 miesiąc.</p> <p>Miastenia (MG)</p> <p>IVIg są terapią o udowodnionej skuteczności w leczeniu miastenii. Najlepsze efekty uzyskuje się u pacjentów z najcięższymi objawami (klasa I).</p> <p>Nie wykazano przewagi skuteczności między IVIg a PE, uznaje się je, zatem za interwencje o porównywalnej skuteczności.</p> <p>Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona</p> <p>IVIg może być stosowane w leczeniu zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona (klasa III).</p>
<p>Europa; European Federation of Neurological Societies. Wytyczne stosowania immunoglobulin w postaci dożylnych w chorobach neurologicznych. Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu systematycznego literatury. Jakość i siła rekomendacji został oceniona zgodnie ze schematem EFNS, które są analogiczne do skali AAN (EFNS 2008).</p>	<p>Zespół Guillaina-Barré</p> <p>W pierwszej linii leczenia GBS rekomendowane jest podawanie IVIg w dawce 0,4 g/kg na dobę przez kolejnych 5 dni lub zastosowanie PE; skuteczność obu metod jest porównywalna (poziom A).</p> <p>Leczenie IVIg wywołuje mniej reakcji niepożądanych w porównaniu z PE (poziom B).</p> <p>Stosowanie sekwencyjne IVIg po PE nie jest rekomendowane, gdyż nie przynosi dodatkowych korzyści w porównaniu z monoterapią (poziom B).</p> <p>W przypadku pediatrycznych pacjentów, którzy na ogół mają lepsze rokowania, w pierwszej linii leczenia należy stosować IVIg (poziom C).</p> <p>Ponowne leczenie IVIg zalecane jest w przypadku wystąpienia nawrotu choroby u pacjentów, którzy odnieśli korzyść z pierwszego kursu IVIg. Chorzy, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie po pierwszym kursie IVIg, również mogą otrzymać kolejny wlew, aczkolwiek brak jest wystarczających dowodów naukowych na potwierdzenie skuteczności terapii u tych pacjentów.</p> <p>Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)</p> <p>IVIg są rekomendowane, jako leczenie pierwszego rzutu w MMN, zalecaną dawkę - tj. 2 g/kg – należy podawać przez 2–5 dni (poziom A).</p> <p>Jeżeli terapia okaże się skuteczna, należy rozważyć powtórne wlewy (poziom C).</p> <p>W przypadku długotrwałej terapii zaleca się zmniejszenie dawki, by zweryfikować, czy pacjent nadal wymaga podawania IVIg. Częstotliwość terapii podtrzymującej powinna być uzależniona od indywidualnej odpowiedzi. Typowe dawkowanie to 1 g/kg, co 2–4 tygodnie, lub 2 g/kg, co 4–8 tygodni.</p> <p>Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)</p> <p>Konieczność leczenia występuje jedynie u pacjentów z umiarkowanie do znacznie nasiloną niepełnosprawnością. Rekomenduje się podawanie IVIg w dawce 2 g/kg/dzień przez 2 do 5 dni (poziom A) lub podawanie kortykosteroidów (1 mg/kg lub 60 mg/dzień, poziomy B).</p> <p>Miastenia (MG)</p> <p>IVIg są skuteczną formą leczenia zaostrzeń miastenii oraz krótkoterminowego leczenia ciężkiej miastenii (poziom A).</p> <p>Plazmafereza wykazuje porównywalną skuteczność do IVIg.</p> <p>Miopatie zapalne</p> <p>IVIg jest zalecane w leczeniu zapalenia skórno-mięśniowego, u pacjentów, którzy nie odpowiadają na podawanie kortykosteroidów (poziom B).</p> <p>IVIg zalecane jest w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym, jako terapia zmniejszająca podawanie kortykosteroidów (poziom C).</p> <p>IVIg może być rozważaną formą terapii pacjentów z zapaleniem wielomięśniowym, którzy nie odpowiadają na terapię immunosupresyjną (poziom C).</p> <p>Zespół Devica (ADEM)</p> <p>IVIg może wykazywać skuteczność w leczeniu pacjentów z ADEM, niemniej jednak powinien być stosowany u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię wysokimi dawkami steroidów.</p> <p>Alternatywą dla IVIg może być PE.</p> <p>Zespoły paranowotworowe (ogółem)</p> <p>Nie jest możliwe sformułowanie zaleceń dotyczących stosowania IVIg w zespołach paranowotworowych, takich jak: neuromiotonia paranowotworowa, neuropatia czuciowa, zwyrodnienie mózdzku, zapalenie limbiczne mózgu.</p> <p>Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona</p> <p>Terapia IVIg może być rozważana w przypadku pacjentów z LEMS.</p>

Autor, przedmiot i metodyka rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>Kanada; IVIg Hematology and Neurology Expert Panels. Wytyczne stosowania immunoglobulin w postaci dożyłnej w chorobach neurologicznych. Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu systematycznego literatury (Feasby 2007).</p>	<p>Zespół Guillaina-Barré IVIg jest rekomendowane w leczeniu GBS u pacjentów, u których objawy choroby wystąpiły nie później niż w ciągu ostatnich 2 tygodni i: - posiadają, co najmniej 3 stopień ciężkości objawów - posiadają niższy niż 3 stopień ciężkości objawów GBS, ale choroba postępuje IVIg może być stosowane również u pacjentów z nawrotami choroby, którzy byli leczeni wcześniej IVIg. IVIg zalecane jest również u pacjentów z GBS, z odmianą Miller-Fisher.</p> <p>Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN) IVIg jest rekomendowane w pierwszej linii leczenia MMN</p> <p>Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP) IVIg jest rekomendowane w krótkoterminowym leczeniu nowych przypadków CIDP oraz pacjentów z nawrotami choroby. W terapii długoterminowej IVIg jest zalecane w terapii złożonej z innymi lekami immunosupresyjnymi.</p> <p>Miastenia (MG) <u>Dorośli i dzieci:</u> IVIg jest rekomendowane u pacjentów z ciężką postacią miastenii IVIg może być rozważaną formą terapii u pacjentów w okresie poprzedzającym zabieg operacyjny w celu stabilizacji stanu pacjenta.</p> <p><u>Noworodki:</u> Na podstawie konsensusu ekspertów uznano, że IVIg może być rozważaną metodą leczenia u noworodków z ciężką postacią miastenii.</p> <p>Miopatie zapalne IVIg nie jest zalecane w monoterapii w zapaleniu skórno-mięśniowym. IVIg jest zalecane w terapii złożonej (np. w połączeniu z kortykosteroidami) u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na inne leczenie immunosupresyjne. IVIg nie jest zalecane w leczeniu IBM. IVIg jest rekomendowaną formą terapii pacjentów z zapaleniem wielomięśniowym po niepowodzeniu leczenia I linii.</p> <p>Zespół Rasmussena IVIg może być stosowane krótkoterminowo u pacjentów z zespołem Rasmussena. IVIg nie jest rekomendowane do stosowania długoterminowego, standard terapii stanowi leczenie chirurgiczne.</p> <p>Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona IVIg jest rekomendowane w leczeniu LEMS.</p>
<p>Kanada; National Technical Working Group on Blood and Blood Products (NTWG) and Canadian Blood Services (CBS). Wytyczne stosowania immunoglobulin w postaci dożyłnej w chorobach neurologicznych. Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu systematycznego literatury (NTWG/CBS 2005).</p>	<p>Zespół Guillaina-Barré IVIg jest rekomendowane w leczeniu GBS u pacjentów, u których objawy choroby wystąpiły nie później niż w ciągu ostatnich 2 tygodni i: - posiadają, co najmniej 3 stopień ciężkości objawów - posiadają niższy niż 3 stopień ciężkości objawów GBS, ale choroba postępuje IVIg może być stosowane również u pacjentów z nawrotami choroby, którzy byli leczeni wcześniej IVIg.</p> <p>Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN) IVIg jest rekomendowane w pierwszej linii leczenia MMN</p> <p>Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP) IVIg jest rekomendowane, jako terapia krótkoterminowa oraz u chorych z nawrotami choroby. Na zasadzie konsensu ekspertów, IVIg może być rozważane, jako terapia złożona w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym w przypadku terapii długoterminowej.</p> <p>Miastenia (MG) <u>Dorośli i dzieci:</u> IVIg jest rekomendowane u pacjentów z ciężką postacią miastenii IVIg może być rozważaną formą terapii u pacjentów w okresie poprzedzającym zabieg operacyjny w celu stabilizacji stanu pacjenta IVIg nie jest zalecane u pacjentów z przewlekłą postacią miastenii</p> <p><u>Noworodki:</u> Na podstawie konsensusu ekspertów uznano, że IVIg może być rozważaną metodą leczenia u noworodków z ciężką postacią miastenii.</p> <p>Miopatie zapalne Nie jest rekomendowana monoterapia IVIg w zapaleniu skórno-mięśniowym. IVIg jest rekomendowane, jako terapia złożona razem z leczeniem immunosupresyjnym u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli wystarczająco na leczenie immunosupresyjne. IVIg jest również zalecane w terapii złożonej z innymi lekami, jako terapia mająca na celu obniżenie dawki podawanych kortykosteroidów. IVIg jest rekomendowaną formą terapii pacjentów z zapaleniem wielomięśniowym po niepowodzeniu leczenia I linii (kortykosteroidy)</p> <p>Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona</p>

Autor, przedmiot i metodyka rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>Wielka Brytania; Association of British Neurologist. Wytyczne stosowania immunoglobulin w postaci dożylniej w chorobach neurologicznych. Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu systematycznego literatury (ABN 2005).</p>	<p>IVIg jest rekomendowane w leczeniu LEMS.</p> <p>Zespół Guillaina-Barré W przypadku dzieci i dorosłych z ciężkim GBS, którzy nie są w stanie samodzielnie chodzić, zaleca się rozpoczęcie stosowania IVIg w ciągu dwóch tygodni od wystąpienia objawów choroby. Skuteczność leczenia IVIg jest porównywalna z PE, z kolei terapia IVIg jest bardziej skuteczna w porównaniu z leczeniem wspomagającym w populacji pediatrycznej. Ponowne zastosowanie IVIg jest zalecane w przypadku wystąpienia nawrotu choroby u pacjentów, którzy odnieśli korzyść z pierwszego kursu, lub u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie w pierwszym kursie IVIg. Rekomendowaną dawką IVIg jest 0,4 g/kg na dobę stosowaną przez 5 kolejnych dni.</p> <p>Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN) IVIg jest jedyną bezpieczną formę leczenia o udowodnionej skuteczności w MMN. IVIg rekomendowane są w leczeniu pacjentów ze znaczną niepełnosprawnością.</p> <p>Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP) IVIg jest rekomendowane w CIDP z uwagi na koszty terapii. Steroidy mogą być preferowane w pierwszej linii leczenia, podczas gdy IVIg stosowane powinno być u pacjentów nieodpowiadających na leczenie steroidami, lub nieakceptujących profilu bezpieczeństwa terapii steroidami. W przypadku pacjentów z ruchową formą choroby IVIg stanowi pierwszą linię leczenia.</p> <p>Miastenia (MG) IVIg powinno być stosowane w przypadku ostrego pogorszenia w miastenii. IVIg jest wygodniejsze w terapii i posiada bardziej korzystny profil bezpieczeństwa niż PE. Nie odnaleziono dowodów skuteczności IVIg w stabilnej postaci miastenii i terapii długoterminowej.</p> <p>Miopatie zapalne IVIg może stanowić opcję leczenia w zapaleniu skórno-mięśniowym u pacjentów z nawrotami choroby lub nieodpowiadających na inne terapie. Nie odnaleziono wystarczających dowodów skuteczności w stosowaniu IVIg w pierwszej linii terapii oraz w terapii długoterminowej. IVIg może stanowić opcję leczenia pacjentów z zapaleniem wielomięśniowym.</p> <p>Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona Krótkoterminowa terapia IVIg może być rozważana u pacjentów z LEMS o etiologii niezwiązanej z procesem nowotworowym. Nieodnaleziono dowodów skuteczności terapii długoterminowej IVIg.</p>

6.2 Rekomendacje refundacyjne

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).

6.3 Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 106. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące immunoglobulin w analizowanych wskazaniach - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	Stanowisko grupy ekspertów (Stępień 2011)	+			GBS, MMN, CIDP, MG (ostre pogorszenie), miopatie zapalne (z wyboru w zapaleniu skórno-mięśniowym, opcja leczenia zapalenia wielomięśniowego), zespoły paranowotworowe w tym LEMS.
	USA	American Society for Apheresis (ASFA 2013)	+			GBS, CIDP, MG, Miopatie zapalne (II linia leczenia), ADEM, zespoły paranowotworowe (ogółem), LEMS

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
USA	American Academy of Neurology (AAN 2012)	+			GBS, MMN, CIDP, MG, miopatie zapalne, LEMS
Europa	European Federation of Neurological Sciences / Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS 2010)	+			MMN
Europa	European Federation of Neurological Societies (EFNS 2010)	+			LEMS
USA	American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM 2009)	+			GBS, MMN, CIDP, MG, LEMS
Europa	European Federation of Neurological Societies (EFNS 2008)	+			GBS, MMN, CIDP, MG, miopatie zapalne, ADEM, zespoły paranowotworowe (ogółem), LEMS
Kanada	IVIg Hematology and Neurology Expert Panels. (Feasby 2007)	+			GBS, MMN, CIDP (terapia krótkoterminowa oraz w nawrotach), MG (ciężka postać), miopatie zapalne, LEMS
Kanada	National Technical Working Group on Blood and Blood Products and Canadian Blood Services (NTWG/CBS 2005)	+			GBS, MMN, CIDP (terapia krótkoterminowa oraz w nawrotach), MG (ciężka postać), miopatie zapalne, LEMS
Wielka Brytania	Association of British Neurologist (ABN 2005)	+			GBS, MMN, CIDP, MG (ostre pogorszenie), miopatie zapalne, LEMS

7 Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 107. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Gammagard S/D			
Czechy	100%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach bez specjalnych warunków. Dostępne po przepisaniu przez lekarza	Nie
Finlandia	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Francja	100%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach bez specjalnych warunków.	Nie
Hiszpania	100%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach bez specjalnych warunków. Dostępne po przepisaniu przez lekarza	nie
Holandia	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Niemcy	100%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach bez specjalnych warunków. Dostępne po przepisaniu przez lekarza	nie
Szwecja	100%	Organ państwowy, tj. TLV podejmuje decyzje o refundacji.	nie
Wielka Brytania	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Włochy	100%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach bez specjalnych warunków. Dostępne po przepisaniu przez lekarza.	nie
Ig Vena (suma wszystkich opakowań i dawek)			
Austria	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Grecja	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Niemcy	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Portugalia	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Rumunia	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Włochy	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Kiovig (suma wszystkich opakowań i dawek)			
Austria	100%	Warunki: "żółte opakowanie RE1"	nie
Czechy	100%	Brak specjalnych warunków. Ograniczenia refundacji: produkt przepisać może jedynie lekarz o specjalizacji: hematolog, hematookolog, neurolog, alergolog, immunolog	nie
Dania	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie

Kraj	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Estonia	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Finlandia	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Francja	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Grecja	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Hiszpania	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Holandia	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Irlandia	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Islandia	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Liechtenstein	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Litwa	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Niemcy	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Norwegia	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Rumunia	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Słowacja	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Szwajcaria	100%	Brak specjalnych warunków refundacji. Ograniczenia refundacji występują wyłącznie w leczeniu zespołu braku przeciwciał i idiopatycznej plamicy małopłytkowej i wieloogniskowej neuropatii ruchowej (MMN) w ramach specjalnej procedury pokrycia kosztów z ubezpieczenia zdrowotnego. W leczeniu ostrej neuropatii wieloogniskowej (Zespół Guillian- Barré) opornej na ustalone leczenie.	nie
Szwecja	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Wielka Brytania	100%	Ograniczenia: włączenie do bazy danych IG	nie
Włochy	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Octagam (suma wszystkich opakowań i dawek)			
Austria	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Belgia	Brak danych	Brak danych	nie
Bułgaria	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	
Chorwacja	100%	Brak danych	nie
Czechy	92%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Dania	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Estonia	94%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Finlandia	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Francja	100%	Istnieją ograniczenia refundacji (nie sprecyzowano jakie)	nie
Hiszpania	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Holandia	Brak danych	Brak danych	nie
Irlandia	Brak danych	Brak danych	nie
Liechtenstein	Brak danych	Brak danych	nie
Luksemburg	Brak danych	Brak danych	nie
Niemcy	100%	Istnieją ograniczenia refundacji (nie sprecyzowano jakie)	nie
Norwegia	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Rumunia	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Słowacja	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Słowenia	100%	Istnieją ograniczenia refundacji (nie sprecyzowano jakie)	nie
Szwajcaria	100%	Istnieją ograniczenia refundacji (nie sprecyzowano jakie)	nie
Szwecja	100%	Brak specjalnych warunków i ograniczeń	nie
Wielka Brytania	16%	Istnieją ograniczenia refundacji (nie sprecyzowano jakie)	nie
Włochy	100%	Istnieją ograniczenia refundacji (nie sprecyzowano jakie)	nie
Privigen (suma wszystkich opakowań i dawek)			
Austria	100%	Wszystkie zarejestrowane wskazania	nie
Belgia	100%	Wszystkie zarejestrowane wskazania	nie
Bułgaria	100%	Wszystkie zarejestrowane wskazania	nie
Czechy	100%	Wszystkie zarejestrowane wskazania	nie

Kraj	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Dania	100%	Wszystkie zarejestrowane wskazania	nie
Finlandia	100%	Wszystkie zarejestrowane wskazania	nie
Francja	100%	Wszystkie zarejestrowane wskazania	nie
Hiszpania	100%	Wszystkie zarejestrowane wskazania	nie
Holandia	100%	Wszystkie zarejestrowane wskazania	nie
Niemcy	100%	Wszystkie zarejestrowane wskazania	nie
Norwegia	100%	Wszystkie zarejestrowane wskazania	nie
Rumunia	100%	Wszystkie zarejestrowane wskazania	nie
Słowacja	100%	Wszystkie zarejestrowane wskazania	nie
Słowenia	100%	Wszystkie zarejestrowane wskazania	nie
Szwajcaria	100%	Wszystkie zarejestrowane wskazania	nie
Szwecja	100%	Wszystkie zarejestrowane wskazania	nie
Węgry	100%	Tylko PNO	nie
Wielka Brytania	100%	Wszystkie zarejestrowane wskazania	nie
Włochy	100%	Wszystkie zarejestrowane wskazania	nie
Sandoglobulin P – nierefundowany w żadnym z 30 państw, dla których informację przekazano			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawców:

- Gammagard S/D jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA. Lek jest finansowany w 100%. W Szwecji finansowanie leku jest ograniczone: decyzję o refundacji podejmuje się indywidualnie dla każdego pacjenta. Nigdzie nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka;
- Ig Vena w 6 krajach UE i EFTA. Lek jest finansowany w 100%. W żadnym z krajów finansowanie leku nie jest ograniczone dodatkowymi regulacjami. Nigdzie nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka;
- Kiovig jest finansowany w 21 krajach UE i EFTA. Lek jest finansowany w 100%. W Czechach finansowanie leku jest ograniczone: produkt przepisać może jedynie lekarz o specjalizacji: hematolog, hematooonkolog, neurolog, alergolog, immunolog, w Szwajcarii finansowanie jest ograniczone poprzez sposób pokrycia kosztów leczenia z ubezpieczenia zdrowotnego. Nigdzie nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka;
- Octogam jest finansowany w 23 krajach UE i EFTA. Lek zazwyczaj jest finansowany w 100%, wyjątek stanowią: Czechy (92%), Estonia (94%) i Wielka Brytania (16%) – dane obliczone na podstawie informacji wnioskodawcy leku Octogam. W niektórych krajach istnieją specjalne warunki refundacji leku Octogam: Francja, Niemcy, Słowenia, Szwajcaria, Wielka Brytania, Włochy, jednakże wnioskodawca nie przedstawił szczegółowych informacji dotyczących specyfiki tych ograniczeń. Nigdzie nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka;
- Privigen jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA. Lek jest finansowany w 100%. Na Węgrzech finansowanie dotyczy tylko PNO. Nigdzie nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka;
- Sandoglobulin P nierefundowany w żadnym z 30 państw, dla których informację przekazano.

Rozpatrywane produkty lecznicze finansowane są w 1 (Ig Vena), 4 (Kiovig), 2 (Octogam), 2 (Privigen) krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹ (w tabeli oznaczone czcionką pogrubioną). We wspomnianych krajach lek jest finansowany w 100%. Na Węgrzech Privigen finansowany jest wyłącznie w PNO, w pozostałych krajach lek finansowany jest bez ograniczeń.

8 Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

¹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

Tabela 108. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania immunoglobulin w leczeniu chorób neurologicznych



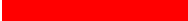
Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. Danuta Ryglewicz (Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii)	Wprowadzenie w/w Programu Lekowego jest konieczne gdyż postęp w zakresie nowych metod diagnostycznych pozwala coraz częściej rozpoznawać zaburzenia autoimmunologiczne w różnych zespołach neurologicznych. W tych zespołach dożylny wlew immunoglobulin (IVIg) SA podstawową lub jedną z podstawowych metod terapii. Przedstawione w Programie zasady leczenia są oparte o zalecenia Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (EFNS) z 2008 roku, Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych z 2009r. oraz opiniach ekspertów polskich i zagranicznych.	Nie ma żadnych danych, które wskazywałyby, IVIg nie powinny być stosowane w wnioskowanych zespołach chorobowych. Należy jednak podkreślić, że w niektórych zespołach chorobowych IVIg jest stosowana, jako terapia II rzutu, co zostało wyraźnie wypunktowane w przedstawionym programie lekowym:	Wprowadzenie Programu Lekowego: Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych ma bardzo istotne znaczenie kliniczne. W wielu sytuacjach jest to jedyna osiągalna i skuteczna metoda. Niestety obowiązujące obecnie zasady, że IVIg mogą być stosowane tylko zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego powodują, że szpitale powinny jednocześnie posiadać immunoglobuliny różnych producentów, co nie ma uzasadnienia merytorycznego. Barięą utrudniającą stosowanie IVIg stanowią również koszty terapii, które aktualnie pokrywane są w ramach kontraktu na leczenie szpitalne. Powoduje to istotne ograniczenia w stosowaniu tej terapii i doprowadza do sytuacji podejmowania prób przeniesienia chorych do innych szpitali.
	Tak – immunoglobuliny powinny być finansowane	-	Immunoglobuliny powinny być dostępne dla każdego oddziału neurologicznego zgodnie ze wskazaniami opracowanymi przez Grupę ekspertów dotyczącymi stosowania dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego
	We wszystkich wymienionych jednostkach chorobowych zastosowanie wnioskowanej technologii czyli dożylnych wlewów immunoglobulin (intravenous immunoglobulin – IVIg) wykazało zarówno wysoką skuteczność jak i dobrą tolerancję. Istotna poprawa po podaniu IVIg widoczna jest zwykle po 3-4 tygodniach, a efekt utrzymuje się w różnych chorobach różnie – od 4 tygodni do kilku lat. W części przypadków konieczne jest cykliczne podawanie IVIg oraz łączenie jej z innymi lekami immunosupresyjnymi. W wielu sytuacjach IVIg jest jedynym możliwym do zastosowania sposobem leczenia przynoszącym poprawę – np. u dzieci, osób starszych i kobiet w ciąży lub w przypadkach przeciwwskazań do stosowania plazmaferezy (takich jak niewydolność krążenia, zaburzenia krzepnięcia, posocznica, zaburzenia elektrolitowe czy konieczność utrzymania stałego poziomu stosowanych leków). W wielu przypadkach zastosowanie IVIg jest terapią ratującą życie. Leczenie IVIg przyczynia się do skrócenia okresu niesprawności, co przynosi wymierne korzyści ekonomiczne.	Nie znam takich argumentów	Wieloletnie doświadczenie leczenia chorób neurologicznych o podłożu immunologicznym w Klinice Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pozwala mi na wyrażenie poglądu, że IVIg są niezwykle skutecznym lekiem, który ratuje życie oraz zdrowie wielu pacjentom.

Tabela 109. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu choroby neurologiczne w opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię
Prof. Danuta Ryglewicz (Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii)	PE, koszt podobny jak IVIg. Możliwości jej stosowania dotyczą tylko niektórych szpitali.	PE, ale z pewnością nie zostanie ona zupełnie wyeliminowana.
	Plazmafereza lub IVIg	-

Ekspert	Technologie stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię
[REDAKTOWANE]	W większości omawianych przypadków możliwe do zastosowania są inne formy immunoterapii, takie jak leczenie kortykosteroidami oraz plazmafereza. Ponieważ w wielu przypadkach w/w metody stosuje się łącznie z IVIg lub wymiennie, odsetek pacjentów nie jest możliwy do ustalenia. Leczenie kortykosteroidami obciążone jest wielokrotnie działaniami niepożądanymi (np. w cukrzycy), a stosowanie plazmaferezy ograniczone jest wieloma przeciwwskazaniami. Dlatego też w wielu przypadkach stosowanie IVIg pozostaje jedynym sposobem immunoterapii gwarantującym szybką poprawę.	Żadna ze stosowanych obecnie form immunoterapii nie zostanie zastąpiona całkowicie przez IVIg. Leczenie IVIg powinno zostać zarezerwowane dla przypadków, w których inne formy immunoterapii są nieskuteczne lub przeciwwskazane.

Tabela 110. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu choroby neurologiczne w opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia zalecana do stosowania w danym wskazaniu
Prof. Danuta Ryglewicz (Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii)	Kortykosteroidy. Jednak w MMN nie mogą być w ogóle stosowane. W innych zespołach u części chorych mogą być nieskuteczne lub mogą istnieć kliniczne przeciwwskazania do ich stosowania. Koszt PE jest podobny jak IVIg.	Tak jak przedstawiono w Programie, w większości zespołów (wyjątek MMN oraz GBS) lekami I rzutu są kortykosterydy. W II rzucie stosowane są IVIg lub plazmafereza.	Wytyczne postępowania, określone w Programie Lekowym są zgodne z wytycznymi polskimi i międzynarodowymi.
[REDAKTOWANE]	Plazmafereza	IVIg jest tak samo skuteczne jak PE, ale ma więcej działań niepożądanych	Zgodnie z wytycznymi leczenia
[REDAKTOWANE]	Steroidoterapia	Każda ze stosowanych w Polsce metod immunoterapii znajduje zastosowanie w leczeniu chorób neurologicznych o podłożu immunologicznym, każda z nich ma inne wskazania i przeciwwskazania.	Rekomendacje dotyczące stosowania IVIg w omawianych chorobach zostały podane w tekście

9 Kluczowe informacje i wnioski

Problem zdrowotny

Omawiane problemy zdrowotne stanowią zespół schorzeń neurologicznych o podłożu immunologicznym. Należą do nich: Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP), Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN), Miastenia (MG), Zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa; Miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe; 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

Przewlekła polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)

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

W randomizowanym, otwartym badaniu 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 CIPD. 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 zaślepione 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 przysrodkowa 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 miastonii mieścił się w przedziale od 0 do 25,5 lat. Stopień niepełnosprawności pacjentów przed rozpoczęciem badania raportowano we wszystkich pracach, przy czym stosowano różne skale.

Raportowane w badaniach pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę stanu klinicznego w oparciu o zmianę wyniku: skali 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 odeszła 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

zaostreniem 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 alternatywną dla IVIg w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo, oraz stanowi refundowany komparator, w analizie klinicznej ograniczono się do włączenia pierwotnych badań z randomizacją, porównujących immunoglobulinę ludzką (IVIg) z plazmaferezą (PE). Do analizy włączono następujące publikacje: Bril 1996, El-Bayoumi 2011, Diener 2001, Hughes 1997, van der Meche 1992.

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

W badaniu El-Bayoumi 2011 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); znamienne 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

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

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 17 mln zł (7–29 mln zł) rocznie przy założeniu, że finansowaniem ze środków publicznych objęte zostaną wszystkie preparaty immunoglobulin (IgVena, Octagam, Sandoglobulin P, Kiovig, Gammagard S/D, Privigen oraz Flebogamma DIF) i ok 16 mln zł (7–27 mln zł) rocznie przy założeniu, że finansowaniem ze środków publicznych objęte zostaną wybrane preparaty immunoglobulin (IgVena, Octagam, Sandoglobulin P, Kiovig, Gammagard S/D, Privigen).

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

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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 alternatywę (CADTH 2009).

10 Źródła

- AAN 2003** Hughes R, Wijdicks EFM, Barohn R, i in. Practice parameter: Immunotherapy for Guillain–Barré syndrome Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of. Neurology. 2003; 61(6):736–740.
- AAN 2011** Cortese I, Chaudhry V, So YT, i in. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2011; 76(3):294–300.
- AAN 2012** Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant A.D., So Y.T. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2012; 78(13):1009–1015.
- AANEM 2009** Donofrio PD, Berger A, Brannagan TH 3rd, M B. Bromberg, J. F. Howard, N. Latov, A. Quick, R. Tandan. Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions report of the AANEM ad hoc committee. Muscle & nerve. 2009; 40(5):890–900.
- ABN 2005** Association of British Neurologists. Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in neurological diseases.
- ASFA 2013** Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, Szczepiorkowski ZM, Williams ME, Wu Y, Shaz BH. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. Journal of clinical apheresis. 2013; 28(3):145–284.
- AWMF 2012** Krudewig J, Krefeld TN. Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen. AWMF-Register-Nr. 027/052 <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-052.html>.
- Azulay 1994** Azulay J-P., Blin O., et al. (1994) Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: A double-blind, placebo-controlled study. Neurology 44:429-32
- Bain 1996** Bain P.G., Motomura M., et al. (1996) Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology 47:678-83.
- Bakker 2004** Bakker J, Metz L, Devic's Neuromyelitis Optica Treated with Intravenous Gamma Globulin (IVIg), Can. J. Neurol. Sci. 2004; 31: 265-267
- Blackhouse 2009** Blackhouse G, Xie F, Gaebel K, Robertson D, Levine M, Chalk C, Assasi N, Goeree RA. Cost-utility of intravenous immunoglobulin (IVIg) compared with corticosteroids for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in Canada. Value Health 2009; 12(7):A380-A381
- Blackhouse 2010** Blackhouse G, Gaebel K, Xie F, Campbell K, Assasi N, Tarride J, O'Reilly D, Chalk C, Levine M, Goeree R. Cost-utility of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) compared with corticosteroids for the treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) in Canada. Cost Eff Resour Allocat 2010; 8
- Breese 2010** Breese EH, Dalmau J, Lennon VA, i in. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: early treatment is beneficial. Pediatric Neurology. 2010; 42(3):213–214.
- Bright 2014** Bright RJ, Wilkinson J, Coventry BJ. Therapeutic options for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A systematic review. BMC Neurology 2014:26
- Bril 1996** Bril V, Ilse WK, Pearce R, i in. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. Neurology. 1996; 46(1):100–103.
- Britto 2009** Britto APM, Maciel PP, Ferreira MAP, Moreira LB. Cost-effectiveness analysis of intravenous immunoglobulin and plasma exchange therapies for the treatment of guillain-barre syndrome in a universitybased hospital in the south of Brazil. Value Health 2009; 12(7):A525
- CADTH 2009** Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Clinical- and Cost-Effectiveness Analyses: <http://www.cadth.ca/en/publication/891>
- CBS 2010** Shehata N, Palda V, Bowen T, i in. The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence-based practice guideline. Transfusion medicine reviews. 2010; 24 Suppl 1:S28–50.
- Chapman 2011** Chapman MR, Vause HE. Anti-NMDA receptor encephalitis: diagnosis, psychiatric presentation, and treatment. The American Journal of Psychiatry. 2011; 168(3):245–251.
- Cocito 2012** Cocito D, Serra G, Paolasso I, Barilà DA, Lopiano L, Cattel L. Economic and quality of life evaluation of different modalities of immunoglobulin therapy in chronic dysimmune neuropathies. J Peripher Nerv Syst. 2012;17(4):426-428
- Dalakas 1993** Dalakas M.C., Illa I., et al. (1993) A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. The New England Journal of Medicine 329(27):1993-2000.
- Dalakas 2004** Dalakas MC, Intravenous Immunoglobulin in Autoimmune Neuromuscular Diseases, JAMA. 2004;291:2367–2375.
- Dawson 1995** Dawson WB, Phillips LH 2nd. A comparison between IVIg and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: a review and decision analysis of the two treatment modalities. Clinical neuropharmacology. 1995; 18(5):377–390.
- Diener 2001** Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, i in. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barré syndrome. European neurology. 2001; 46(2):107–109.
- Drac 2009** Drac H. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna i jej odmiany. Polski Przegląd Neurologiczny 2009; 5 (2): 68–73
- Drac 2009b** Drac H. Wieloogniskowa neuropatia ruchowa. Polski Przegląd Neurologiczny. 2009; 5(2):74–79.

- Dyck 1994** Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, i in. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Annals of neurology*. 1994; 36(6):838–845.
- EFNS 2008** Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, N.E. Gilhus, A. Hietaharju, J. Honkaniemi, I. N. van Schaik, N. Scolding, P. Soelberg Sørensen B. Udd. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2008; 15(9):893–908.
- EFNS 2010** Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, D. Hilton-Jones, A. Melms, J. Verschuuren, W. Horge. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *European Journal of Neurology*. 1 2010;17(7):893–902.
- EFNS/PNS 2010** Joint Task Force of the EFNS and the PNS (van Schaik IN, Leger J-M; Nobile-Orazio E; Cornblath DR; Hadden RDM; Koski CL; Pollard JD; Sommer C; Illa I; van den Bergh P; van Doorn PA). European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-first revision. *Journal of the peripheral nervous system: JPNS*. 2010; 15(4):295–301
- Eftimov 2013** Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN, Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, *Cochrane Library* 2013, Issue 8
- El-Bayoumi 2011** El-Bayoumi MA, El-Refaey AM, Abdelkader AM, i in. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain Barré syndrome: a randomized study. *Critical care (London, England)*. 2011; 15(4):R164.
- EMA 2011** Assessment report Kiovig, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 23 June 2011
- EMA 2013** EMA. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Privigen. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000831/WC500043299.pdf
- EMA 2013a** EMA. Questions and answers on the suspension of the marketing authorisations for Octagam. (16.12.2013). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Octagam_107/WC500097044.pdf
- EMA 2013b** EMA. Questions and answers on the recommendation to lift the suspension of Octagam. (16.12.2013). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Octagam_31/WC500105245.pdf
- EMA 2014** EMA: Kroki proceduralne podjęte w sprawie preparatu Privigen od momentu pierwszego dopuszczenia do obrotu. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000831/WC500043299.pdf.
- FDA 2010** FDA. GammaGard Liquid, Immune Globulin Intravenous (Human). <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm214497.htm>
- FDA 2010a** Octagam (Immune Globulin Intravenous (human)) 5% Liquid <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm223968.htm> (20.3.2014).
- FDA 2011** FDA. Konferencja poświęcona ryzyku tworzenia zakrzepów przy podawaniu pochodnych immunoglobulin -sesja I. <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/newsevents/workshopsmeetingsconferences/ucm259257.pdf> (20.3.2014).
- FDA 2012** FDA. Privigen Immune Globulin Intravenous (Human) 10% Liquid. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm311070.htm>
- FDA 2013** FDA. Immune Globulin Products (Human) intravenous, subcutaneous and intramuscular. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm360566.htm>
- FDA 2013a** FDA: Zmiany w etykietach preparatów dożylnych, podskórnych i domięśniowych immunoglobulin ludzkich. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm360566.htm> (20.3.2014).
- FDA 2013b** FDA: Zmiany w etykiecie preparatu Privigen. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm311070.htm> (20.3.2014).
- Feasby 2007** Feasby T, Banwell B, Benstead T, i in. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfusion Medicine Reviews*. 2007; 21(2 Suppl 1):S57–107.
- Feasby 2007** Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, Hahn A, Hume H, Freedman J, Pi D, Wadsworth L, Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Neurologic Conditions *Transfusion Medicine Reviews*, 2007; 21 (2): S57-S107
- Federico 2000** Federico P., Zachodne D.W., et al. (2000) Multifocal motor neuropathy improved by IVIg Randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 55:1256-62.
- Fergusson 2005** Fergusson D, Hutton B, Sharma M, i in. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of neurologic conditions: a systematic review. *Transfusion*. 2005; 45(10):1640–1657.
- Finné Lenoir 2013** Finné Lenoir X, Sindic C, van Pesch V, i in. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with favorable outcome despite prolonged status epilepticus. *Neurocritical Care*. 2013; 18(1):89–92.
- Gaebel 2009** Gaebel K, Blackhouse G, Campbell K, Robertson D, Xie F, Assasi N, Chalk C, Levine M, Giacomini M, Goeree R. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Clinical- and cost-effectiveness analyses [Technology report number 117]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- Gajdos 2005** Gajdos P., Tranchant Ch., Clair B., et al. (2005) Treatment of Myasthenia Gravis Exacerbation With Intravenous Immunoglobulin. *Archives of Neurology* 62:1689-93.

- Gajdos 2012** Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012; 12:CD002277.
- Giometto 2012** Giometto B, Vitaliani R, Lindeck-Pozza E, i in. Treatment for paraneoplastic neuropathies. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012; 12:CD007625.
- Gordon 2012** Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, i in. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012; 8:CD003643.
- Gurcan 2007** Gürcan HM, Ahmed AR. Efficacy of Various Intravenous Immunoglobulin Therapy Protocols in Autoimmune and Chronic Inflammatory Disorders, *Ann Pharmacother* 2007;41:812-23.
- Hahn 2013** Hahn A.F., Beydoun S. R., et al. (2013) A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System* 18:321–30.
- HAS 2006** Commission de la transparence. Avis 19 juillet 2006. SANDOglobuline 120 mg/ml , solution pour perfusion (IV) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-2929_sandoglobuline.pdf
- HAS 2013** Avis. 16 octobre 2013. PRIVIGEN 100 mg/ml, solution pour perfusion: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12941_PRIVIGEN_PIC_EI_polyradiculonevrite_Avis2_CT12941.pdf
- Hughes 1997** Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Lancet*. 1997; 349(9047):225–230.
- Hughes 2001** Hughes R, Bensa S, Willison H, i in. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Annals of Neurology*. 2001; 50(2):195–201.
- Hughes 2007** Hughes RAC, Swan AV, Raphaël J-C, i in. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Brain: a journal of neurology*. 2007; 130(Pt 9):2245–2257.
- Hughes 2012** Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. The Cochrane database of systematic reviews. 2012; 7:CD002063.
- Jurewicz 2010** Jurewicz A. Choroba Devica - nowe poglądy i nowe metody diagnostyczne. w: *Choroby demielinizacyjne. Sesja 4 pod kier. prof. K. Selmaja i prof. J. Losy. Materiały z Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Serwisu Informacyjnego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego*, 2010, Polski Przegląd Neurologiczny, 2010, tom 6, supl. A.
- Kleyweg 1991** Kleyweg RP, van der Meché FG. Treatment related fluctuations in Guillain-Barré syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma-exchange. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1991; 54(11):957–960.
- Kopytko 2014** Kopytko D, Kowalski PM, Guillain-Barré syndrome – Literature overview. *Pol Ann Med.* (2014)
- Kung 2011** Kung DH, Qiu C, Kass JS. Psychiatric manifestations of anti-NMDA receptor encephalitis in a man without tumor. *Psychosomatics*. 2011; 52(1):82–85.
- Kuo 2012** Kuo YL, Tsai HF, Lai MC, i in. Anti-NMDA receptor encephalitis with the initial presentation of psychotic mania. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2012; 19(6):896–898.
- Kvistad 2013** Kvistad SAS, Wergeland S, Torkildsen Ø, i in. [Neuromyelitis optica]. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening: Tidsskrift for Praktisk Medicin, Ny Række*. 2013; 133(19):2057–2061.
- Lazzaro 2014** Lazzaro C, Lopiano L, Cocito D. Subcutaneous vs intravenous administration of immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an Italian cost-minimization analysis. *Neurol Sci* 2014;1-12
- Leger 2001** Leger J-M., Chassande B., et al. (2001) Multifocal motor neuropathy improved by IVIg Randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Brain* 124:145-53.
- Lipowska 2013** Lipowska M. Wieloogniskowa neuropatia ruchowa. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2013; http://www.neuroedu.pl/index.php/lekarze/neuroimmunologia/e_artykuly
- Mahdi-Rogers 2014** Mahdi-Rogers M, McCrone P, Hughes RAC. Economic costs and quality of life in chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *European Journal of Neurology*. 2014; 21(1):34–39.
- McCrone 2003** McCrone P, Chisholm D, Knapp M, Hughes R, Comi G, Dalakas MC, Illa I, Kilindreas C, Nobile-Orazio E, Swan A, Van Bergh PD, Willison HJ. Cost-utility analysis of in-travenous immunoglobulin and prednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 2003; 10(6):687-694
- MHRA 2010** MHRA. Class 2 Drug Alert (action within 48 hours): Octapharma Limited - Octagam 5% Solution for Infusion (50mg/ml) and Octagam 10% Solution for Infusion (100mg/ml). <http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetywarnings/DrugAlerts/CON094142>
- MHRA 2013a** MHRA. Octagam intravenous immunoglobulin 5% and 10%: lifting of licence suspensions. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON123125> (13.12.2013).
- Nagpal 1999** Nagpal S, Benstead T, Shumak K, i in. Treatment of Guillain-Barré syndrome: a cost-effectiveness analysis. *Journal of clinical apheresis*. 1999; 14(3):107–113.
- Napora 2008** Napora K., Obuchowska I., Bryl-Przybylska A, Mariak Z., Zespół Devica, *Okulistyka* 2008; 11 (3), s. 61-64
- Nasky 2008** Nasky KM, Knittel DR, Manos GH. Psychosis associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies. *CNS spectrums*. 2008; 13(8):699–703.
- NDM** National Demand Management. Programme for Immunoglobulin. <http://www.ivig.nhs.uk/>
- Nobile-Orazio 2012** Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, Antonini G, Fazio R, Gallia F, Schenone A, Francia A, Pareyson D, Santoro L, Tamburin S, Macchia R, Cavaletti G, Giannini F, Saba-telli M. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11(6):493-502

- Nomura 2001** Nomura K, Hamaguchi K, Hosokawa T. A randomized controlled trial comparing intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome. *Neurological Therapeutics*. 2001; 18(1):69–81.
- Paolasso 2012** Paolasso I, Serra G, Falcone Y, Barillà D.A, Cattel L, Cocito D. Economic evaluation of different modalities of immunoglobulin therapy in chronic dysimmune poly-neuropathies. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2012 17:2 (265-266)
- Radja 2013** Radja GK, Cavanna AE. Treatment of VGKC complex antibody-associated limbic encephalitis: a systematic review. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2013; 25(4):264–271.
- Ronager 2001** Ronager J., Ravnborg M., et al. (2001) Immunoglobulin Treatment Versus Plasma Exchange in Patients with Chronic Moderate to Severe Myasthenia Gravis. *Artificial Organs* 25(12):967-73
- Rowland 2005** Rowland L.P. *Neurologia Merritta*, tłum. Kwiecieński H., Kamińska A.M. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2005
- Ryniewicz 2009** Ryniewicz B. Immunologiczne i zapalne uwarunkowania chorób nerwowo-mięśniowych, *Polski Przegląd Neurologiczny* 2009; 5 (4): 177–183
- Safadieh 2013** Safadieh L, Dabbagh O. Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis in a young Lebanese girl. *Journal of Child Neurology*. 2013; 28(10):1222–1225.
- Sato 2012** Sato D, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, i in. Treatment of neuromyelitis optica: an evidence based review. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*. 2012; 70(1):59–66.
- Stępień 2011** Stępień A, Korsak J, Kozubski W, i in. Stanowisko grupy ekspertów dotyczące stosowanie dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego. *Neurologia i neurochirurgia polska*. 2011; 45(6):525–535
- Szczeklik 2014** Szczeklik 2014, Interna Szczeklika 2014. Podręcznik chorób wewnętrznych. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2014.
- Titulaer 2013** Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, i in. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2013; 81(12):1058–1063.
- Tsai 2007** Tsai C-P, Wang K-C, Liu C-Y, i in. Pharmacoeconomics of therapy for Guillain-Barré syndrome: plasma exchange and intravenous immunoglobulin. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2007; 14(7):625–629.
- Van den Berg 1995** Van den Berg L.H., Kerkhoff H., et al. (1995) Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 59:248-52.
- Van der Meché 1992** Van der Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *The New England journal of medicine*. 1992; 326(17):1123–1129.
- Van der Meché 1993** Van der Meché FG, Van Doorn PA, Schmitz PI. Intravenous immunoglobulin versus plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. *Neurology*. 1993; 43(12):2730–2731.
- van Schaik 2005** Van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, i in. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005; (2):1–31.
- Waas 2012** Waas JA, Storm AH. [Anti- NMDA- receptor encephalitis; a neuropsychiatric illness requiring further study]. *Tijdschrift Voor Psychiatrie*. 2012; 54(3):279–283.
- Wang 2001** Wang R, Feng A, Sun W. Intravenous immunoglobulin therapy in children with Guillain-Barre syndrome. *Appl Clin Pediatr*. 2001; 16(4):223–224.
- Wang 2012** Wang D.X. Shu X.M., Tian X.L., Chen F., Zu N., Ma L., Wang G.C., Intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with polymyositis/dermatomyositis: a systematic literature review, *Clin Rheumatol*. 2012, 31:801–806
- Winters 2011** Winters JL, Brown D, Hazard E, i in. Cost-minimization analysis of the direct costs of TPE and IVIg in the treatment of Guillain-Barré syndrome. *BMC Health Services Research*. 2011; 11(1):101.
- Wolfe 2002** Wolfe G.I., Barohn R.J., Foster B.M., et al. (2002) Randomized, Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin in Myasthenia Gravis. *Muscle&Nerve* 26:549-52.
- Wong-Kisiel 2010** Wong-Kisiel LC, Ji T, Renaud DL, i in. Response to immunotherapy in a 20-month-old boy with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2010; 74(19):1550–1551.
- Yau 2013** Yau MLY, Fung ELW. Early consideration of anti-NMDAR encephalitis in unexplained encephalopathy. *Hong Kong Medical Journal Xianggang Yi Xue Za Zhi / Hong Kong Academy of Medicine*. 2013; 19(4):362–364.
- Zinman 2007** Zinman L., Ng E., Bril V. (2007) IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis A randomized controlled trial. *Neurology* 68:837-41.

11 Załączniki

Zal. 1. Strategia wyszukiwania informacji

#	Kwerendy	Wyniki Medline	Wyniki Embase
1	exp immunoglobulin/ or exp human immunoglobulin/	750949	275544
2	("c 425" or "c425" or "cytotect" or "gamimune n" or "gamma g" or "gamma g globulin" or "gamma g immunoglobulin" or "gamma globulin g" or "gamma immunoglobulin g" or "gammagard" or "gammagard liquid" or "gammaglobulin G" or "gammar iv" or "gammonativ" or "ig g" or "IgG" or "igg antibody titer" or "igg l" or "igg prophylaxis" or "igg receptor site" or "igg subclass" or "immune globulin g" or "immunoglobulin g antiserum" or "immunoglobulin g immune serum" or "immunoglobulin g life span" or "immunoglobulin g subclass" or "immunoglobulin gamma g" or "immunoglobulin ig g" or "immunoglobulin igg" or "intestinal fluid immunoglobulin g" or "kiovig" or "octagam" or "pentaglobin" or "plasma igg" or "polygam" or "polyglobin" or "polyglobin n" or "privigen" or "psomaglobin" or "snbts iv igg" or "venoglobulin s" or "venoglobulin-s 10%" or "venoglobulin-s 5%").mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	120870	108163
3	("antibody protein" or "endobulin" or "flebogamma" or "flebogamma dif" or "flebogamma liquida" or "flebogammadif" or "gamastan" or "gamimmune n" or "gamimune" or "gamma globulin" or "gamma globulin c" or "gamma globulins" or "gamma immunoglobulin" or "gamma-globulins" or "gammagee" or "gammaglobulin" or "gammaglobuline" or "gammar" or "gammimune" or "gamulin" or "gamulin rh" or "globuman" or "glovenin i" or "Ig" or "igam" or "igc" or "immune gamma globulin" or "immune globin" or "immune globulin" or "immune globuline" or "immune globulins" or "immune serum globulin" or "immuno" or "immuno gamma globulin" or "immuno globulin" or "immunogammaglobulin" or "immunogloblin" or "immunoglobulin 17" or "immunoglobulin c" or "immunoglobulin c1" or "immunoglobulin chain" or "immunoglobulin gamma" or "immunoglobulin preparation" or "immunoglobulins" or "immunoglobulins, intravenous" or "immunoprotein" or "immunoproteins" or "intragam" or "intraglobin f" or "isiven" or "iveegam" or "ivega" or "panglobulin" or "sandoglobin" or "sandoglobulin" or "tegelin" or "tegeline" or "veinoglobulin" or "venoglobulin" or "venoglobulin i" or "venoglobulin-i" or "vivaglobin").mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	145675	87443
4	1 or 2 or 3	819840	356048
5	exp chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy/ or cidp.mp.	1140	2853
6	exp Guillain Barre syndrome/	3340	8989
7	("acute febrile polyneuritis" or "acute postinfective polyradiculoneuropathy" or "Fisher syndrome" or "Guillain Barre" or "Guillain Barre disease" or "Guillain Barre polyradiculitis" or "Guillain Barre polyradiculoneuritis" or "Guillain-Barre syndrome" or "infectious neuronitis" or "inflammatory acute polyradiculoneuropathy" or "Landry Guillain Barre Strohl syndrome" or "Landry Guillain Barre syndrome" or "Landry paralysis" or "Landry syndrome" or "Miller Fisher syndrome" or "polyradiculoneuritis Guillain-Barre" or "polyradiculoneuropathy, acute postinfective" or "polyradiculoneuropathy, inflammatory acute").mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	7647	10700
8	6 or 7	7647	10700
9	myasthenia gravis.mp. or exp myasthenia gravis/	15011	12623
10	("autoimmune myasthenia gravis" or "erb goldflam disease" or "maternal myasthenia gravis" or "myasthenia gravis pseudoparalytica" or "myasthenia gravis pseudoparalytica" or "myasthenia gravis, neonatal" or "myasthenia gravis,autoimmune").mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	909	680
11	9 or 10	15011	12623
12	exp motor neuropathy/	305	3329
13	("ganglioside GM1" or ((nerve or conduction) and block) or MMN or ((demyelinating or motor or inflammatory or asymmetric) and neuropathy)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	54792	75722
14	12 or 13	55088	75722
15	exp Eaton Lambert syndrome/	649	1586
16	(eaton and lambert).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	1111	1728

17	15 or 16	1111	1728
18	exp paraneoplastic syndrome/ or exp paraneoplastic neuropathy/	13303	8267
19	((paraneoplasia or paraneoplastic or "para neoplastic") and (disease or diseases or syndrome or syndromes)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	10069	10486
20	("degeneration paraneoplastic cerebellar" or "encephalitis limbic" or "limbic encephalitis" or (paraneoplastic and ("cerebellar degeneration" or "neurologic syndrome" or "neurological syndrome" or polyneuropathy or syndromes or neuropathy))).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	8982	5115
21	18 or 19 or 20	16130	11309
22	exp polyneuropathy/	22082	22964
23	(polyneuropathia or polyneuropathies or "polyneuropathy recurrent" or polyradioneuritis or "recurrent polyneuropathy").mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	5122	1323
24	22 or 23	22698	23338
25	exp myositis/	16090	20841
26	((allergic or "experimental immune") and myositis) or (inflammatory and myopathy) or (muscle and (infection or inflammation) or neuromyositis).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	27121	66558
27	25 or 26	41260	83044
28	exp juvenile dermatomyositis/ or exp dermatomyositis/	6448	8440
29	(dermatomucomyositis or dermatomyositides or (petges and clegat and syndrome) or poikilodermatomyositis or (polymyositis and arthropathica) or (wegner and hepp and unverricht and disease)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	36	6
30	28 or 29	6462	8441
31	exp polymyositis/	7567	5489
32	(fibromyositis or inomyositis or polymyositis).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	5242	6600
33	31 or 32	10138	6600
34	exp myelo optic neuropathy/	0	3729
35	((devic and (disease or syndrome)) or myelo optic neuropathy or "myelo optic neuropathy" or myelo optic neuropathy or "neuromyelitis optica" or neuro optic myelitis or "optic neuromyelitis").mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	1974	3249
36	34 or 35	1974	3951
37	exp encephalitis/	41253	58026
38	("brain inflammation" or cerebritis or encephalitis or encephalitis).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	41757	38123
39	exp myelitis/	20738	35508
40	(myelitis or (spinal and inflammation)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	11442	15290
41	37 or 38 or 39 or 40	83566	90584
42	4 and 5	458	1454
43	4 and 8	2251	3637
44	4 and 11	3750	2236

45	4 and 14	2239	4940
46	4 and 17	386	485
47	4 and 21	2791	2255
48	4 and 24	3498	5549
49	4 and 27	4014	6060
50	4 and 30	1107	1718
51	4 and 33	1930	1209
52	4 and 36	854	1487
53	4 and 41	12026	9074
54	limit 42 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial)	41	229
55	limit 43 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial)	62	383
56	limit 44 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial)	79	261
57	limit 45 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial)	98	449
58	limit 46 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial)	3	65
59	limit 47 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial)	31	99
60	limit 48 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial)	133	584
61	limit 49 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial)	85	609
62	limit 50 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial)	29	247
63	limit 51 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial)	39	158
64	limit 52 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial)	2	53
65	limit 53 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial)	274	707
66	or/54-65	641	2001
67	(immunoglobulin or ivig).ti,ab.	105271	93414
68	66 and 67	197	617

Zal. 2. Analiza efektywności klinicznej obejmująca analizę problemu decyzyjnego: IgVena w Terapii chorób neurologicznych: zespół Guillain-Barre, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, Analiza kliniczna, Wersja 1.0, Kraków, czerwiec 2014

Zal. 3. Analiza minimalizacji kosztów (IgVena) w leczeniu zespołu Guillain-Barre i przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej z uwzględnieniem opcjonalnych sposobów finansowania ze środków publicznych, Wersja 1.0, Kraków, czerwiec 2014

Zal. 4. Analiza wpływu na budżet dotycząca immunoglobuliny (IgVena) w leczeniu zespołu Guillain-Barre i przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. Wersja 1.0, Kraków, czerwiec 2014

Zal. 5. Analiza problemu decyzyjnego: Immunoglobulina ludzka normalna do podania dożylnego (Octagam® / Octagam 10%®) w leczeniu pacjentów z zespołem Guillain-Barre, Wersja 1.00, Kraków, lipiec 2014 r.

Zal. 6. Analiza kliniczna: Immunoglobulina ludzka normalna do podania dożylnego (Octagam® / Octagam 10%®) w leczeniu pacjentów z zespołem Guillain-Barre – przegląd systematyczny, Wersja 1.00, Kraków, lipiec 2014 r.

Zal. 7. Analiza ekonomiczna: Immunoglobulina ludzka normalna do podania dożylnego (Octagam® / Octagam 10%®) w leczeniu pacjentów z zespołem Guillain-Barre, Wersja 1.00, Kraków, lipiec 2014 r.

Zal. 8. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia i analiza racjonalizacyjna: Immunoglobulina ludzka normalna do podania dożylnego (Octagam® / Octagam 10%®) w leczeniu pacjentów z zespołem Guillain-Barre, Wersja 1.00, Kraków lipiec 2014