



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Obsługi Rady Przejrzystości**

**Wniosek o objęcie refundacją
leków Octagam i Octagam 10%
we wskazaniu: leczenie przetoczeniami
immunoglobulin w chorobach neurologicznych
Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-RK-4351-7/2014

Data ukończenia: październik 2014

Wykaz skrótów

AE – ang. adverse events – działania niepożądane

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

GBS – Zespół Guillain-Barre

IS – istotne statystycznie

IVIg – immunoglobulina ludzka normalna w podaniu dożylnym

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

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

MMN – Wielogniskowa neuropatia ruchowa

PE – plazmafereza

PRED - prednizolon

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	7
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	9
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	10
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	10
2.5.2. Status rejestracyjny	10
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3. Ocena analizy klinicznej	11
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	12
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	12
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	12
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	12
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	12
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	12
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	12
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	14
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	15
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	16
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	17
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	17
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	23
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	25
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	26
4. Ocena analizy ekonomicznej	27
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	27
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	27
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	29
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	30
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	31
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	33
5. Ocena analizy wpływu na budżet	34
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	34
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	35
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	36
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	36
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	37

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	37
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	37
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	37
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	37
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	38
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	38
11. Opinie ekspertów.....	38
12. Kluczowe informacje i wnioski	38
13. Źródła.....	41
14. Załączniki	41

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

MZ-PLA-4610-24(2)/DJ/14
16.09.2014

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

25.11.2014

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

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

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

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

Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 5g/100 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762513

Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 10g/200 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762512

Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 20 ml, kod EAN: 5909990763863

Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990763870

Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 100 ml, kod EAN: 5909990763887

Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 200 ml, kod EAN: 5909990763894

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

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

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

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

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Octagam, roztwór do infuzji, 2,5g/50 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762514
Octagam, roztwór do infuzji, 5g/100 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762513
Octagam, roztwór do infuzji, 10g/200 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762512
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 20 ml, kod EAN: 5909990763863
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990763870
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 100 ml, kod EAN: 5909990763887
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 200 ml, kod EAN: 5909990763894

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Octapharma (IP) Limited
26 Spring Gardens
The Zenith Building
M2 1AB Manchester
Wielka Brytania

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Octapharma (IP) Limited
26 Spring Gardens
The Zenith Building
M2 1AB Manchester
Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

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

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2014 r., znak: MZ-PLA-4610-24(2)/DJ/14 (data wpływu do AOTM 16 wrzesień 2014 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego: Octagam i Octagam 10% (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”. Wraz ze zleceniem przekazano Agencji wnioski refundacyjny wraz z następującymi analizami:

- 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.
- 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.
- 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.
- 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

Pismem z dnia 9 września 2014 r., znak: AOTM-RK-4351-7(2)/MAW/2014 Prezes Agencji zwrócił się z prośbą do Ministra Zdrowia o potwierdzenie dalszego prowadzenia postępowania przez Agencję w niniejszej sprawie.

Pismem z dnia 14 października 2014 r., znak: AOTM-RK-4351-7(4)/MAW/2014 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla leków Octagam i Octagam 10% względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań. Tym samym pismem, przekazano informację, iż przedmiotowy wniosek nie spełnia wymogów określonych w art. 24 ust. 6 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), tj. wnioskodawca nie złożył wniosków wraz z załącznikami w formie elektronicznej (załączone płyty CD zawierają tylko elektroniczną kopię wniosku, bez załączników – w tym analiz HTA oraz modeli wykorzystanych w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet płatnika). Zwrócono się z prośbą o wystąpienie do podmiotu odpowiedzialnego o przekazanie wniosku wraz z załącznikami w formie elektronicznej.

Pismem z dnia 1 września 2014 r., znak: AOTM-RK-4351-5(9)/MAW/2014 (znak pisma w sprawie: AOTM-RK-4351-7(7)/MAW/2014) Prezes Agencji zwrócił się do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o udostępnienie weryfikacyjnych danych dotyczących liczby osób oraz kosztów leczenia pacjentów z diagnozą chorób neurologicznych wymagających leczenia substytucyjnego za pomocą immunoglobulin.

Pismem z dnia 14 października 2014 r. znak: MZ-PLA-4610-133(2)/KB/14 Minister Zdrowia wezwał podmiot odpowiedzialny do uzupełnienia wniosku w ciągu 14 dni w kontekście wskazanych przez Prezesa Agencji uchybień.

Pismem z dnia 24 października 2014 r. znak: MZ-PLR-4610-133(3)/KB/14, Minister Zdrowia przekazał dokumentację przesłaną przez Wnioskodawcę w ramach uzupełnienia procedowanego wniosku. Wnioskodawca nie przekazał uzupełnień, o które wnosili Minister Zdrowia w piśmie MZ-PLA-4610-133(2)/KB/14, w związku z niespełnieniem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388), a tym samym nie wykonał wskazanych przez Ministra Zdrowia czynności: „Analizy (problemu decyzyjnego, kliniczna, ekonomiczna i wpływu na budżet) powinny być uzupełnione tak, by uwzględniały również ww. wskazania (które są wskazaniem pozarejestryjnymi).” (tj. wskazania: Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP), wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN); zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny

Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa; miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe; choroba Devica (NMO); zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym). Zamiast tego wnioskodawca przedstawił wyjaśnienia, wskazując że „Zgodnie z pismem Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 roku (znak: MZ-PLA-460-19041-18/DJ/13) skierowanym do Octapharma Polska Sp. z o.o., Departament Polityki Lekowej i Farmacji oczekiwał, że wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny leków z dołączonymi niezbędnymi analizami będą dotyczyły wskazań ujętych w zakresie wskazań rejestracyjnych produktów firmy Octapharma. Odnośnie schorzeń spoza zakresu wskazań do stosowania podanego w charakterystyce produktu leczniczego, zgodnie z ww. pismem, Minister Zdrowia wskazał, iż skorzysta z uprawnień wynikających z art. 40 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r., nr 122, poz. 696, z późn. zm.). Analizy HTA dołączone do wniosku spełniają zatem powyżej wskazane oczekiwania Ministra Zdrowia.” (podkreślenie podmiotu odpowiedzialnego).

W związku z faktem, iż zakres analiz wnioskodawcy nie odpowiadał zakresowi uzgodnionego z wnioskodawcami programu lekowego, oraz oczekiwaniami Ministra Zdrowia Agencja zdecydowała o przedstawieniu własnych wyników analiz klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet w ramach Aneksu do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych nr AOTM-RK-4351-7(11) – niniejsza analiza weryfikacyjna powinna być czytana łącznie z tym Aneksem.

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

Ponadto w tytule uzgodnionego programu lekowego wymienione są kody ICD-10, do których odnosi się program (G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2), natomiast kryteria kwalifikacji do programu odnoszą się do rozpoznań klinicznych: zespołu Guillaina-Barré, wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN), przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP), miastenia (MG), zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa; miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe; choroba Devica (NMO) oraz zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym. Należy podkreślić, że zgodnie z metodologią HTA przeglądy systematyczne dowodów naukowych opierają się na rozpoznaniach klinicznych a nie na kodach ICD-10. Przyporządkowanie rozpoznań klinicznych kodom ICD-10 nie jest oczywiste. Analizując możliwe przyporządkowania kodów ICD-10 kryteriom kwalifikacji do programu natrafiono w piśmiennictwie (Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, OrphaNet, http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=2932, dostęp 19.08.2014; Application of the International Classification of Diseases to Neurology (ICD-NA), WHO, <http://goo.gl/kqmgK5>, dostęp 19.08.2014) na informacje, że bywają uznawane za przynależne do kodu G61.8, wobec czego w piśmie nr AOTM-RK-4351-4(5)/KG/2014 przedstawiono MZ propozycję dołączenia w tytule programu kodu G61.8. Minister Zdrowia odniósł się pozytywnie do wprowadzenia takiej poprawki.

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

Odnaleziono następujące wcześniejsze stanowiska Rady i rekomendacje Prezesa:

- Rekomendacja nr 222/2014 z dnia 6 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g, 1 fiol. a 10 ml; Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml; Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g, 1 fiol. a 50 ml; Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g, 1 fiol. a 200 ml; Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g, 1 fiol. a 300 ml; Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g, 1 fiol. z prosz. + 1 rozpuszczalnik; w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”;
- Rekomendacja nr 223/2014 z dnia 6 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml; Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml; Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml; Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 200 ml; Privigen (Immunoglobulinum humanum), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 400 ml; w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”;

- Rekomendacja nr 224/2014 z dnia 6 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Sandoglobulin P, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 6 g, 1 but. a 6 g, kod EAN: 5909990354412; w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”;
- Stanowiska Rady Przejrzystości z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leków: Kiovig (stanowiska nr: 278/2014, 279/2014, 280/2014, 281/2014, 282/2014, 283/2014), Gammagard S/D (stanowisko nr. 284/2014), Privigen (285/2014, 286/2014, 287/2014, 288/2014, 289/2014) oraz Sandoglobulin P (stanowisko nr 290/2014). we wskazaniu: 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);
- Rekomendacja nr 164/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVlg), jako świadczenia gwarantowanego;
- Stanowisko Rady Przejrzystości nr 243/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVlg), jako świadczenia gwarantowanego;
- Rekomendacja nr 169/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Kiovig, Gammagard S/D, Subcuvia w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D80 w tym D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9, D81.9; D82 w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.9; D83 w tym: D83.0, D83.1, D83.8, D83.9; D89.9)”;
- Stanowisko Rady Przejrzystości nr 208-215/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Kiovig/ Gaammagard S/D/ Subcuvia we wskazaniu: leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych;
- Opinia Rady Przejrzystości nr 98/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r. o utworzeniu odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancje czynną: immunoglobulinum ze względu na drogę podania.

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

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Odnaleziono następujące wcześniejsze stanowiska Rady i rekomendacje Prezesa dla komparatorów:

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

Szczegóły patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych (Zał. 1), Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 1.2 Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych.

2.4. Problem zdrowotny

W ramach opisu problemu zdrowotnego w analizie wnioskodawcy odniesiono się do kryteriów klinicznych kwalifikacji do ocenianego programu zdrowotnego dla wskazania: zespół Guillain-Barré.

Szczegóły patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych (Zał. 1), Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 1.3 Problem zdrowotny.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 1. Charakterystyka leku Octagam i Octagam 10%

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Octagam, roztwór do infuzji, 2,5g/50 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762514 Octagam, roztwór do infuzji, 5g/100 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762513 Octagam, roztwór do infuzji, 10g/200 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762512 Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 20 ml, kod EAN: 5909990763863 Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990763870 Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 100 ml, kod EAN: 5909990763887 Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 200 ml, kod EAN: 5909990763894
Substancja czynna	Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum
Droga podania	dożylnie
Mechanizm działania	Normalna ludzka immunoglobulina zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) o szerokim zakresie działania przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym. Normalna ludzka immunoglobulina zawiera przeciwciała klasy IgG występujące w normalnej populacji. Produkt wytwarzany jest z pulowanego osocza pochodzącego od ponad 1000 dawców. Zawiera podklasy immunoglobuliny G ściśle proporcjonalne do podklas zawartych w naturalnym ludzkim osoczu. Odpowiednie dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nieprawidłowo niskie stężenia immunoglobulin G do prawidłowych wartości. Mechanizm działania przy stosowaniu z innych wskazań niż leczenie substytucyjne nie jest w pełni wyjaśniony, ale obejmuje działania immunomodulacyjne.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 2. Status rejestracyjny Octagam i Octagam 10%

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Octagam 10% – 09.02.2010 Octagam – 27.03.1998
Zarejestrowane wskazania	Leczenie substytucyjne u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (0-18 lat) w przypadku: - Zespołów pierwotnych niedoborów odporności z upośledzonym wytwarzaniem przeciwciał. - Hipogammaglobulinemii i nawracających infekcji bakteryjnych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których antybiotykoterapia profilaktyczna nie dała zadowalających wyników. - Hipogammaglobulinemii i nawracających infekcji bakteryjnych u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na immunizację przeciwko pneumokokom. - Hipogammaglobulinemii u pacjentów po allogenicznym przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. haematopoietic stem cell transplantation, HSCT). - Wrodzonego zespołu AIDS z nawracającymi infekcjami bakteryjnymi. Immunomodulacja u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (0-18 lat) w następujących przypadkach: - Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu zwiększenia ilości płytek krwi. - Zespół Guillain Barré - Choroba Kawasaki
Wnioskowane wskazania	Zgodnie z załączonym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Leczenie substytucyjne należy rozpocząć i monitorować pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu niedoborów odporności. Dawkowanie Dawka i sposób dawkowania są zależne od wskazania. W leczeniu substytucyjnym może być konieczne indywidualne ustalenie dawki dla pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej. Dawkowanie we wskazaniu: zespół Guillain Barré • 0,4 g/kg mc. dziennie przez okres 5 dni.

Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<p>Leczenie substytucyjne u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (0-18 lat) w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zespołów pierwotnych niedoborów odporności z upośledzonym wytwarzaniem przeciwciał. - Hipogammaglobulinemii i nawracających infekcji bakteryjnych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których antybiotykoterapia profilaktyczna nie dała zadowalających wyników. - Hipogammaglobulinemii i nawracających infekcji bakteryjnych u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na immunizację przeciwko pneumokokom. - Hipogammaglobulinemii u pacjentów po allogenicznym przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. haematopoietic stem cell transplantation, HSCT). - Wrodzonego zespołu AIDS z nawracającymi infekcjami bakteryjnymi. <p>Immunomodulacja u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (0-18 lat) w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu zwiększenia ilości płytek krwi. - Zespół Guillain Barré - Choroba Kawasaki
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład leku Octagam.</p> <p>Nadwrażliwość na ludzkie immunoglobuliny, w szczególności u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA.</p>
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	<p>Octagam, roztwór do infuzji, 2,5g/50 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762514 - ██████████</p> <p>Octagam, roztwór do infuzji, 5g/100 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762513 - ██████████</p> <p>Octagam, roztwór do infuzji, 10g/200 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762512 - ██████████</p> <p>Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 20 ml, kod EAN: 5909990763863 - ██████████</p> <p>Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990763870 - ██████████</p> <p>Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 100 ml, kod EAN: 5909990763887 - ██████████</p> <p>Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 200 ml, kod EAN: 5909990763894 - ██████████</p>
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa - 1066.0, Immunoglobulinum humanum
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie dotyczy.

Opis proponowanego programu lekowego

Wśród kryteriów kwalifikacji do ocenianego programu lekowego znajdują się zarówno wskazanie zarejestrowane dla produktu Octagam i Octagam 10%: zespół Guillain-Barré, jak i pozarejestrowane: Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP); Miastenia (MG); Wieloogniskowa neuropatia ruchowa, zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa; miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe; choroba Devica (NMO) oraz zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym.

Szczegóły patrz: opis programu lekowego oraz aneks do analiz weryfikacyjnych (zał. 1) weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 1.3.9 Opis proponowanego programu lekowego.

3. Ocena analizy klinicznej

Analiza kliniczna wnioskodawcy dotyczy wyłącznie jednego wskazania: zespół Guillain-Barré.

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

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

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

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy, w oparciu o aktualne wytyczne postępowania klinicznego oraz status finansowania ze środków publicznych, jako komparator dla immunoglobulin wskazano plazmaferezę.

Agencja uznaje wybór takich kryteriów włączenia publikacji do przeglądu jako za zasadny.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu odnaleziono 10 doniesień naukowych raportujących wyniki przeglądów systematycznych mających za cel ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania IVIg w terapii pacjentów z GBS.

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

Wnioskodawca przywołał i omówił przeglądy odnoszące się do wskazania: zespół Guillain-Barré.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Analiza kliniczna wnioskodawcy dotyczy wyłącznie wskazania: zespół Guillain-Barré. W związku z tym, że dołączony do wniosku i zaakceptowany przez wnioskodawcę program lekowy dotyczy szerszego zestawu wskazań zdecydowano o wykonaniu niezależnej analizy klinicznej i przedstawieniu jej wyników w ramach aneksu – patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – przegląd systematyczny.

W ramach przeprowadzonej analizy weryfikacyjnej agencji, przedstawiono tylko wyniki badań nie ujętych w opracowaniu Agencji (Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych).

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

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

- The Cochrane Library
- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase,
- Strony agencji HTA, w tym wybrane instytucje zrzeszone w INAHTA oraz pozostałe bazy i organizacje:
 - baza Trip Database,
 - National Guideline Clearinghouse (NGC),
 - The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
 - International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA),
 - Centre for Reviews and Dissemination (CRD),

-
- NETSCC, HTA – NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NETSCC, HTA),
 - National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH),
 - All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG),
 - Scottish Medicines Consortium (SMC); NHS Scotland;
 - Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM);
 - Haute Autorite de Sante (HAS)
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC); Australian Government – Department of Health and Ageing
- strony rejestrów badań klinicznych:
- rejestr badań klinicznych – clinicaltrials.gov,
 - rejestr badań RCT – ISRCTN Register (International Standard Randomised Controlled Trial Number Register)
- strony towarzystw naukowych i organizacji właściwych dla typu ocenianego świadczenia zdrowotnego i wskazania klinicznego:
- The European Academy of Neurology (EAN),
 - American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM),
 - American Academy of Neurology (AAN),
 - The Association of British Neurologist (ABN),
 - World Federation of Neurology (WFN),
 - The Canadian Neurological Sciences Federation (CNSF),
 - Child Neurology Society (CNS),
 - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN),
 - Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND),
- strony zawierające informacje dotyczące bezpieczeństwa produktów leczniczych:
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
 - Europejska Agencja Leków – European Medicines Agency (EMA),
 - Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki – Food and Drug Administration (FDA)

Wnioskodawca, dla poszczególnych baz informacji medycznej starał się zastosować strategię wyszukiwania o możliwie najwyższej czułości. W żadnej z przeszukiwanych baz nie zawężano wyszukiwania do komparatorów i punktów końcowych. W dwóch bazach (Medline, Embase) zawężono wyszukiwanie w odniesieniu do metodyki prac, tj. badań RCT oraz opracowań wtórnych (przeglądy systematyczne).

Zastosowana strategia wyszukiwania obejmowała wyszukiwanie za pomocą haseł ze słowników tematycznych (MeSH, Emtree) oraz słów kluczowych.

Wyszukiwanie w bazie Medline przeprowadzono 12 maja 2014 r., natomiast bazy Embase i The Cochrane Library przeszukano 16 maja 2014 r. Pozostałe źródła przeszukano w dniach 5-6 czerwca 2014 r.

Wnioskodawca korzystał także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych.

Powyższa metodologia jest zgodna z Wytocznymi AOTM.

W ramach weryfikacji Agencja przeprowadziła własne wyszukiwanie do dnia 1 września 2014 r., patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.3.1. Strategia wyszukiwania.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Populację docelową stanowią chorzy z zespołem Guillain-Barré (GBS), zarówno dorośli, jak również dzieci, niezależnie od m.in. postaci i ciężkości objawów choroby oraz długości trwania objawów przed rozpoczęciem leczenia.	-	Zgodnie z załączonym i uzgodnionym przez wnioskodawcę programem lekowym, populację pacjentów stanowią chorzy z: zespołem Guillain-Barré, Przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną, Miastenią, Wieloogniskową neuropatią zapalną (MMN), Zespołami paranowotworowymi, Miopatiami zapalnymi, Chorobą Devica (NMO), Zapaleniem mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym.
Interwencja	Immunoglobulina ludzka normalna do podania dożylnego (produkt Octagam / Octagam 10%) Do analizy włączano badania kliniczne, w których stosowano IVIg (różne produkty lecznicze) zgodnie z zalecanym schematem dawkowania dla ocenianego wskazania (0,4g/kg m.c./dzień przez 5 dni)	-	Brak uwag.
Komparatory	Plazmafereza lecznicza – niezależnie od schematu oraz techniki jej przeprowadzenia	-	Brak uwag.
Punkty końcowe	Zmiana wyniku w skali niesprawności; uzyskanie poprawy w skali niesprawności; czas do uzyskania poprawy o 1 stopień w skali niesprawności; czas do uzyskania poprawy o 2 stopnie w skali niesprawności; czas do zakończenia mechanicznej wentylacji; czas do uzyskania zdolności do samodzielnego chodzenia; czas do uzyskania wyniku 1 w skali niesprawności; długość hospitalizacji; czas do powrotu do pracy; nieuzyskanie zdolności do samodzielnego chodzenia; konieczność mechanicznej wentylacji; utrata z okresu obserwacji z powodu braku skuteczności leczenia; utrata z okresu obserwacji z powodu działań niepożądanych; nawrót choroby; zgony, w tym zgony związane z leczeniem; działania niepożądane ogółem; ciężkie działania niepożądane; działania niepożądane związane z leczeniem; mnogie powikłania; poszczególne działania niepożądane; zakończenie terapii przedterminowo / nieotrzymanie całego zaplanowanego leczenia	Z analizy wykluczono badania kliniczne, w których oceniano IVIg w schemacie i dawkowaniu innym, niż ten określony w ChPL ocenianych produktów leczniczych. W pracy nie uwzględniono również przeglądów niesystematycznych ani prac poglądowych dotyczących ocenianej interwencji i problemu zdrowotnego. Nie włączano także prac opublikowanych w formie doniesień konferencyjnych.	Brak uwag.
Typ badań	Randomizowane badania kliniczne; raporty HTA i przeglądy systematyczne spełniające kryteria systematyczności opisane przez Cook 1997. W analizie zostały uwzględnione prace opublikowane w postaci pełnego tekstu. Do analizy włączane były wszystkie randomizowane badania kliniczne bez względu na poziom wiarygodności i jakości oceniony za pomocą skali Jadad.	-	Brak uwag.
Inne kryteria	Język: polski, angielski, niemiecki, francuski Dodatkowo uwzględniano badania kliniczne, które zostały przetłumaczone na język angielski w ramach przeglądu systematycznego dla immunoglobulin w podaniu dożylnym stosowanych w leczeniu GBS, opracowanego przez The Cochrane Collaboration (Hughes 2012).	-	Brak uwag.

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

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Zespół Guillan-Barré

Wnioskodawca, na podstawie kryteriów selekcji badań, włączył do analizy 5 badań randomizowanych, porównujących immunoglobuliny z plazmaferezą (Diener 2001, El-Bayoumi 2011, Nomura 2001, Hughes 1997 [w analizie wnioskodawcy - PSGBS 1997], van der Meche 1992). Badanie Nomura 2001 zostało opublikowane w języku japońskim – wnioskodawca przedstawił wyniki tego badania w oparciu o opublikowany przegląd systematyczny Cochrane.

Tabela 5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy - GBS

ID badania, źródło finansowania, Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
El-Bayoumi 2011 ; <u>Źródło finansowania:</u> Mansoura University Children Hospital Randomizowane, jednoośrodkowe, otwarte, przeprowadzone w grupach równoległych, oceniające skuteczność IVIg w porównaniu z PE u dzieci z GBS wymagających mechanicznej wentylacji. Ocena w skali JADAD= 3 pkt	Schemat leczenia w grupie IVIg: Sandoglobulin w dawce 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: - IVIg: 20 - PE: 21 Okres obserwacji: bd.	<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 IVIg lub PE przed rekrutacją do badania.	<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
Diener 2001 <u>Źródło finansowania:</u> Pharmacia & Upjohn Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie przeprowadzone w grupach równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w porównaniu z PE i immunoadsorbicją u pacjentów z GBS. Ocena w skali JADAD=3 pkt	Schemat leczenia w grupie IVIg: 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: - IVIg: 25 - PE: 26 Okres obserwacji: 12 mies.	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) ostry, poważny lub umiarkowany GBS; 2) objawy trwające <14 dni. <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd.	<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
Nomura 2001 <u>Źródło finansowania:</u> badanie wsparte finansowo przez firmę farmaceutyczną Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie przeprowadzone w grupach równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w porównaniu z PE Ocena w skali JADAD=2 pkt	Schemat leczenia w grupie IVIg: Teijin brand w dawce 0,4 g/kg/dzień przez 5 kolejnych dni Schemat leczenia w grupie PE: 200–250 ml/kg w 7 kursach w ciągu 4 tygodni Liczba pacjentów: - IVIg: 27 - PE: 26 Okres obserwacji: 3 mies.	<u>Kryteria włączenia:</u> b.d. <u>Kryteria wyłączenia:</u> b.d.	<u>Analizowane punkty końcowe:</u> - zmiana wyniku w skali niesprawności - poprawa o ≥1 stopień w skali niesprawności - czas do uzyskania poprawy o 1 stopień w skali niesprawności - czas do uzyskania poprawy o 2 stopnie w skali niesprawności - zgony - nawrót choroby - AE związane z leczeniem - przedterminowe zakończenie terapii
Gurses 1995 <u>Źródło finansowania:</u> b.d. Randomizowane, otwarte badanie przeprowadzone w grupach równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w	Schemat leczenia w grupie IVIg: Sandoglobulin w dawce 1 g/kg/dzień przez 2 kolejne dni Liczba pacjentów: - IVIg: 9 - brak leczenia: 9	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) dzieci chore na GBS 2) spełnienie kryteriów rozpoznania fazy ostrej GBS: - wymagane: postępujące osłabienie motoryczne w > 1	<u>Analizowane punkty końcowe:</u> - czas od wystąpienia objawów do hospitalizacji (dni) - czas od wystąpienia objawów do ich najcięższej manifestacji (dni)

ID badania, źródło finansowania, Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
porównaniu z brakiem leczenia u pacjentów z GBS. Ocena w skali JADAD=2 pkt	Okres obserwacji: 12 mies.	końcynie, arefleksja lub znaczące osłabienie odruchów oraz liczba komórek CSF nie przekraczająca 10/mm ³ jednojądrzastych leukocytów - wspomagające diagnozę: progresja choroby postępująca w ciągu kilku dni do kilku tygodni, względna symetria objawów, łagodne objawy czuciowe, zaburzenia czynności układu autonomicznego, zajęcie nerwów czaszkowych, powrót do zdrowia 2-4 tygodnie po zatrzymaniu progresji choroby Kryteria wykluczenia: bd.	- czas od najmocniejszego osłabienia do uzyskania poprawy (dni) - długość wentylacji mechanicznej (dni) - długość hospitalizacji (dni) działań niepożądanych
Hughes 1997 (w analizie wnioskodawcy - PSGBS 1997) <u>Źródło finansowania:</u> Sandoz Pharmaceuticals Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte, w grupach równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w porównaniu z PE oraz terapię złożoną z PE i IVIg w porównaniu z monoterapią u pacjentów z GBS. Ocena w skali JADAD=2pkt	Schemat leczenia w grupie IVIg: 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: - IVIg: 130 - PE: 121 Okres obserwacji: 48 tygodni	<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 IVIg.	<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

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Zespół Guillan-Barré

W analizie przedstawiono wyniki 5 badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg względem plazmaferezy w terapii pacjentów z GBS: Diener 2001, El-Bayoumi 2011, Hughes 1997 (PSGBS 1997), van der Meche 1992 oraz Nomura 2001. Wszystkie zidentyfikowane badania stanowiły randomizowane próby otwarte (brak zaślepienia) w układzie grup równoległych. W badaniach Gurses 1995 i El-Bayoumi 2011 analizą objęto dane pochodzące z jednego ośrodka, natomiast badanie Hughes 1997 było badaniem wieloośrodkowym. W badaniu Hughes 1997 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 El-Bayoumi 2011 kwalifikowano pacjentów wymagających stosowania mechanicznej wentylacji, a więc wyjściowo bardziej obciążonych niż w pozostałych badaniach. Dodatkowo, w badaniu El-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 badaniu El-Bayoumi 2011 mediana czasu trwania objawów do momentu intubacji wynosiła w obu grupach 9,0 dni. Średni stopień niesprawności pacjentów wynosił 3,8–4,0 pkt.

Wyniki badania Nomura 2001 przedstawiono za przeglądem systematycznym Cochrane. Wyniki tego badania nie są ujęte w aneksie dołączonym do niniejszej Analizy Weryfikacyjnej Agencji.

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

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

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

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę wyników, jak również częściowe syntezy ilościowe (metaanaliza). Analiza wnioskodawcy zawiera ocenę (opisową) różnic pomiędzy badaniami włączonymi do przeglądu w zakresie heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.

Wnioskodawca zidentyfikował następujące ograniczenia analizy klinicznej:

1. Brak podwójnego zaślepienia próby w randomizowanych badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie. Należy jednak uwzględnić specyfikę ocenianej interwencji oraz komparatora, w przypadku których zaślepienie pacjentów co do otrzymywanej interwencji nie jest w zasadzie możliwe.
2. Stosunkowo niska liczba pacjentów włączonych do poszczególnych badań klinicznych, a co za tym idzie brak możliwości wykazania istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, jeśli by one występowały dla większości punktów końcowych (próba skalkulowana w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim była zmiana wyniku w skali niepełnosprawności).
3. Brak w niektórych badaniach klinicznych przedstawienia pełnych wyników dla wszystkich punktów końcowych (dla punktów końcowych ciągłych przedstawiano często wyłącznie wartość p dla różnicy pomiędzy grupami bez podania miar położenia tj. średnia lub mediana wraz z miarami rozrzutu tj. odchylenie standardowe lub rozstęp kwartylny).

Podkreślić należy, że ww. ograniczenia odnoszą się do badań uwzględnionych w analizie wnioskodawcy.

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

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dla wskazania: zespół Guillan-Barré. Wnioskodawca nie przedstawił analiz dla pozostałych wskazań ujętych w uzgodnionym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programie lekowym.

Zespół Guillan-Barré

Wnioskodawca przedstawił wyniki w podziale na następujące kategorie: odpowiedź na leczenie; brak skuteczności terapii; nawrotu choroby; zgonu; ciężkich działań niepożądanych; działań niepożądanych związanych z leczeniem; powikłań mnogich; poszczególnych działań niepożądanych; zakończenia terapii przedterminowo niezależnie od przyczyn oraz utraty z okresu obserwacji z powodu działań niepożądanych.

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

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

Odpowiedź na leczenie

Poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności

Tabela 6. Poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności dla porównania IVIg vs PE

Badanie	Definicja punktu końcowego	IVIg		PE		Wartość p	MD [95% CI]	GRADE
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)			
Diener 2001*	Zmiana w skali funkcjonalnej po 4 tyg. od randomizacji	20	-1,2 (1,32)	21	-1,3 (1,5)	Bd	0,09 [0,23; 0,42]	średni
Nomura	Brak definicji	23	-1,0 (1,0)	24	-1,4 (1,5)	Bd	0,40 [-0,33; 1,13]	średni

Badanie	Definicja punktu końcowego	IVIg		PE		Wartość p	MD [95% CI]	GRADE
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)			
2001*								
Hughes 1997	Zmiana w 7-stopniowej skali Hughes'a po 4 tyg. od randomizacji	130	-0,8 (1,3)	121	-0,9 (1,3)	NS	0,10 [-0,22; 0,42]	średni
Van der Meche 1992*	Zmiana w 7-stopniowej skali Hughes'a po 4 tyg. od randomizacji	74	-0,86 (1,32)	73	-0,37 (1,33)	<0,05	-0,49 [-0,92; -0,06]	średni
Wynik metaanalizy		247	-	239	-	-	-0,03 [-0,42; 0,36]	średni

Test heterogeniczności: Cochran Q=6,475621 (df=3) P=0,0906

* - dane uzyskano z przeglądu The Cochrane Collaboration

Meta-analiza wyników 4 badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do poprawy w skali mierzącej poziom niesprawności po 4 tygodniach od randomizacji (WMD = -0,03 [-0,42; 0,36]).

Tabela 7. Poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności dla porównania IVIg vs PE – analiza w podgrupach

Badanie	Definicja punktu końcowego	IVIg		PE		MD [95% CI]	GRADE
		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]	średni
	Wymagana mechaniczna wentylacja	15	-0,2 (0,78)	12	-1,58 (1,0)	1,38 [0,69; 2,07]	średni

* - dane uzyskano z przeglądu The Cochrane Collaboration

Autorzy publikacji Hughes 1997 przeprowadzili analizę w podgrupach obejmujących pacjentów z biegunką oraz pacjentów poddawanych wentylacji mechanicznej. Istotną statystycznie 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 plazmaferazy. Dla pozostałych analizowanych parametrów nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Liczba pacjentów z poprawą w skali niesprawności

Tabela 8. Liczba pacjentów z poprawą w skali niesprawności dla porównania IVIg vs PE

Badanie	Definicja punktu końcowego	IVIg		PE		Wartość p
		n/N	%	n/N	%	
Diener 2001	Poprawa o ≥ 1 stopień po 28 dniach	16/20	80,0	15/21	71,4	NS
	Poprawa o ≥ 1 stopień po 6 miesiącach	bd	bd	bd	bd	NS
	Poprawa o ≥ 1 stopień po 12 miesiącach	bd	bd	bd	bd	NS
El-Bayoumi 2011	Możliwość pokonania 10 metrów samodzielnie (wynik 2 w skali niesprawności) w okresie 4 tyg. od wypisu z oddziału intensywnej terapii	18/20	90,0	20/21	95,2	0,606
Nomura 2001*	Poprawa o ≥ 1 stopień po 4 tygodniach	14/23	60,9	13/20	95,2	bd
Hughes 1997*	Poprawa o ≥ 1 stopień po 4 tygodniach	72/130	55,4	70/121	57,9	bd
van der Meche 1992	Poprawa o ≥ 1 stopień po 4 tygodniach	39/74	52,7	25/73	34,2	0,024

* - dane uzyskano z przeglądu The Cochrane Collaboration

Wyniki odnoszące się do liczby pacjentów z poprawą w skali niesprawności raportowano w 5 badaniach włączonych do analizy. Istotną statystycznie różnicę na korzyść IVIg w odniesieniu do liczby pacjentów z poprawą w skali niesprawności zaobserwowano tylko w jednym badaniu (van der Meche 1992).

Tabela 9. Liczba pacjentów z poprawą w skali niesprawności dla porównania IVIg vs PE - metaanaliza

Badanie	Okres obserwacji	IVIg		PE		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Diener 2001	4 tyg.	16/20	80,0	15/21	71,4	1,12 [0,77; 1,66]	0,09 [-0,19; 0,35]	NS	średni

Badanie	Okres obserwacji	IVIg		PE		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
El-Bayoumi 2011*	4 tyg.	18/20	90,0	20/21	95,2	0,95 [0,73; 1,18]	-0,05 [-0,27; 0,15]	NS	średni
Nomura 2001	4 tyg.	14/23	60,9	13/20	95,2	0,94 [0,58; 1,52]	-0,04 [-0,32; 0,25]	NS	średni
Hughes 1997	4 tyg.	72/130	55,4	70/121	57,9	0,96 [0,77; 1,19]	-0,02 [-0,15; 0,10]	NS	średni
van der Meche 1992	4 tyg.	39/74	52,7	25/73	34,2	1,54 [1,06; 2,28]	0,18 [0,02; 0,34]	NNT=5,42 [2,98; 42,04]	średni
Wynik metaanalizy	4 tyg.	141/247	57,1	123/235	52,3	1,09 [0,93; 1,28]	0,05 [-0,04; 0,13]	NS	średni

Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,916182 (df = 3) P=0,178

* - wynik badania nieuwzględniony w metaanalizie

Analiza ilościowa (metaanaliza) nie wykazała istotnej statystycznie przewagi żadnej z analizowanych interwencji.

Czas do uzyskania poprawy o 1 stopień w skali niesprawności

Tabela 10. Czas do uzyskania poprawy o 1 stopień w skali niesprawności dla porównania IVIg vs PE

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	IVIg		PE		Wartość p
			N	Parametr	N	Parametr	
Diener 2001	Czas do wystąpienia objawów choroby do poprawy o 1 stopień	12 mies.	20	bd	21	bd	NS
Nomura 2001*	Czas do poprawy o jeden stopień	3 mies.	23	bd	20	bd	NS
van der Meche 1992	Mediana liczby dni do poprawy o 1 stopień	6 mies.	74	27	73	41	0,05

* - dane uzyskano z przeglądu The Cochrane Collaboration

Wyniki odnoszące się do czasu do uzyskania poprawy o 1 stopień w skali niesprawności raportowano w 3 badaniach włączonych do analizy. Istotną statystycznie różnicę na korzyść IVIg zaobserwowano tylko w jednym badaniu (van der Meche 1992).

Czas do uzyskania poprawy o 2 stopnie w skali niesprawności

Tabela 11. Czas do uzyskania poprawy o 2 stopnie w skali niesprawności dla porównania IVIg vs PE

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	IVIg		PE		Wartość p
			N	Parametr	N	Parametr	
Nomura 2001*	Czas do poprawy o dwa stopnie w skali niesprawności	3 mies.	23	bd	20	bd	NS

* - dane uzyskano z przeglądu The Cochrane Collaboration

Wyniki odnoszące się do czasu do uzyskania poprawy o 2 stopnie w skali niesprawności raportowano w 1 badaniu włączonym do analizy (Nomura 2001). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Czas do zakończenia wentylacji mechanicznej

Tabela 12. Czas do zakończenia mechanicznej wentylacji dla porównania IVIg vs PE

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	IVIg		PE		Wartość p
			N	Parametr	N	Parametr	
Diener 2001	Okres zaintubowania	12 mies.	3	Bd	3	bd	NS
El-Bayoumi 2011	Mediana (SD) liczby dni mechanicznej wentylacji	W czasie hospitalizacji	20	13,0 (2,1)	21	11,0 (1,5)	0,037
Hughes 1997	Mediana (rozstęp kwartylny) liczby dni mechanicznej wentylacji (niezależnie od momentu zaintubowania)	48 tyg.	44	26 (15-45)	40	29 (14-57)	NS
	Czas trwania mechanicznej wentylacji u pacjentów zaintubowanych w momencie randomizacji		bd	bd	bd	bd	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	IVIg		PE		Wartość p
			N	Parametr	N	Parametr	
	Czas trwania mechanicznej wentylacji u pacjentów zaintubowanych w trakcie trwania badania		bd	bd	bd	bd	NS
van der Meche 1992	Średni czas trwania intubacji (wszyscy pacjenci) (w dniach)	6 mies.	74	15,2	73	22,6	bd
	Średni czas trwania intubacji (tylko pacjenci zaintubowani) (w dniach)		bd	43,3	bd	50,0	bd

Wyniki odnoszące się do czasu do zakończenia mechanicznej wentylacji raportowano w 4 badaniach włączonych do analizy. Istotną statystycznie różnicę na korzyść plazmaferezy zaobserwowano tylko w jednym badaniu (El-Bayoumi 2011).

Czas do uzyskania zdolności do samodzielnego chodzenia

Tabela 13. Czas do uzyskania zdolności do samodzielnego chodzenia dla porównania IVIg vs PE

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	IVIg		PE		Wartość p
			N	Parametr	N	Parametr	
Hughes 1997	Mediana (rozstęp kwartylny) czasu do odzyskania zdolności do samodzielnego chodzenia (w dniach)	48 tyg.	130	51 (20-164)	121	49 (19-148)	NS
van der Meche 1992	Mediana czasu do odzyskania zdolności do samodzielnego chodzenia – wyniki 2 w skali funkcji motorycznych (w dniach)	6 mies.	74	55	73	69	0,07

Wyniki odnoszące się do czasu do uzyskania zdolności do samodzielnego chodzenia raportowano w 2 badaniach włączonych do analizy. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Czas do uzyskania wyniku 1 w skali niesprawności

Tabela 14. Czas do uzyskania wyniku 1 w skali niesprawności dla porównania IVIg vs PE

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	IVIg		PE		Wartość p
			N	Parametr	N	Parametr	
Diener 2001	Czas od randomizacji do uzyskania wynik 1	12 mies.	20	bd	21	bd	NS

Wyniki odnoszące się do czasu do uzyskania wyniku 1 w skali niesprawności raportowano w 1 badaniu włączonym do analizy (Diener 2001). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Długość hospitalizacji

Tabela 15. Długość hospitalizacji dla porównania IVIg vs PE

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	IVIg		PE		Wartość p
			N	Parametr	N	Parametr	
El-Bayoumi 2011	Czas pobytu na oddziale intensywnej terapii (w dniach) – mediana (SD)	W czasie hospitalizacji	20	16,5 (2,1)	21	15,0 (2,6)	0,094
Hughes 1997	Czas do wypisu ze szpitala (w dniach) – mediana (rozstęp kwartylny)	48 tyg.	130	53 (21-135)	121	63 (28-124)	NS

Wyniki odnoszące się do długości hospitalizacji raportowano w 2 badaniach włączonych do analizy. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Czas do powrotu do pracy

Tabela 16. 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	48 tyg.	130	371	121	290	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	IVIg		PE		Wartość p
			N	Parametr	N	Parametr	
	dniach) – mediana (rozstęp kwartylny)			(129->400)		(122->400)	

Wyniki odnoszące się do czasu do powrotu do pracy raportowano w 1 badaniu włączonym do analizy (Hughes 1997). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Brak skuteczności terapii

Liczba pacjentów bez zdolności do samodzielnego chodzenia

Tabela 17. Liczba pacjentów bez zdolności do samodzielnego chodzenia dla porównania IVIg vs PE

Badanie	Okres obserwacji	IVIg		PE		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Hughes 1997	48 tyg.	21/129	16,3	19/114	16,7	0,98 [0,56; 1,71]	0,00 [-0,10; 0,09]	NS	średni

Wyniki odnoszące się do liczby pacjentów bez zdolności do samodzielnego chodzenia raportowano w 1 badaniu włączonym do analizy (Hughes 1997). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Liczba pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji

Tabela 18. Liczba pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji dla porównania IVIg vs PE

Badanie	Okres obserwacji	IVIg		PE		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
van der Meche 1992	2 tyg.	20/74	27,0	31/73	42,5	0,64 [0,40; 0,999]	-0,15 [-0,30; 0,00004]	NS	średni

Wyniki odnoszące się do liczby pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji raportowano w 1 badaniu włączonym do analizy (van der Meche 1992). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Utrata z okresu obserwacji z powodu braku skuteczności leczenia

Tabela 19. Utrata z okresu obserwacji z powodu braku skuteczności leczenia dla porównania IVIg vs PE

Badanie	Okres obserwacji	IVIg		PE		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Diener 2001	12 tyg.	3/23	13,0	3/26	11,5	1,13 [0,28; 4,52]	0,02 [-0,19; 0,23]	NS	średni

Wyniki odnoszące się do utraty z okresu obserwacji z powodu braku skuteczności leczenia raportowano w 1 badaniu włączonym do analizy (Diener 2001). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Nawrót choroby

Tabela 20. Liczba pacjentów z nawrotem choroby dla porównania IVIg vs PE

Badanie	Okres obserwacji	IVIg		PE		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Diener 2001	12 mies.	0/23	0,0	1/26	3,8	0,38 [0,03; 4,37]	-0,04 [-0,24; 0,07]	NS	niski
Nomura 2001*	3 mies.	0/23	0,0	0/24	0,0	-	-	-	niski
Hughes 1997	48 tyg.	4/130	3,1	7/121	5,8	0,53 [0,17; 1,66]	-0,03 [-0,09; 0,03]	NS	niski
van der Meche 1992	6 mies.	8/74	10,8	6/73	8,2	1,32 [0,50; 3,48]	0,03 [-0,08; 0,13]	NS	niski
Wynik metaanalizy	6-12 mies.	12/227	5,3	14/220	6,4	0,84 [0,40; 1,74]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS	niski

Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,565031 (df = 2) P = 0,4573

* - dane uzyskano z przeglądu The Cochrane Collaboration

Wyniki odnoszące się do liczby pacjentów z nawrotem choroby raportowano w 4 badaniach włączonych do analizy. Analiza ilościowa (metaanaliza) wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Zgony

Tabela 21. Zgony dla porównania IVIg vs PE

Badanie	Okres obserwacji	IVIg		PE		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Diener 2001	12 mies.	0/23	0,0	1/26	3,8	0,38 [0,03; 4,37]	-0,04 [-0,24; 0,07]	NS	niski
El-Bayoumi 2011	W czasie hospitalizacji	0/20	0,0	0/21	0,0	-	-	-	niski
Nomura 2001*	3 mies.	0/23	0,0	1/24	4,2	0,35 [0,03; 4,03]	-0,04 [-0,26; 0,06]	NS	niski
Hughes 1997	48 tyg.	6/130	4,6	5/121	4,1	1,12 [0,37; 3,37]	0,00 [-0,05; 0,06]	NS	niski
van der Meche 1992	6 mies.	1/74	1,4	2/73	2,7	0,49 [0,07; 3,69]	-0,01 [-0,08; 0,05]	NS	niski
Wynik metaanalizy	3-12 mies.	7/250	2,8	9/244	3,7	0,78 [0,31; 1,95]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	niski

Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,970461 (df = 3) P = 0,8084

* - dane uzyskano z przeglądu The Cochrane Collaboration

Wyniki odnoszące się do liczby zgonów raportowano w 4 badaniach włączonych do analizy. Analiza ilościowa (metaanaliza) wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)

Wnioskodawca nie przedstawił analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w terapii przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP). Dowody naukowe dla tego wskazania przedstawiono w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, Wyniki analizy skuteczności: 2.4.1. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP).

Miastenia

Wnioskodawca nie przedstawił analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w terapii miastenii (MG). Dowody naukowe dla tego wskazania przedstawiono w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, Wyniki analizy skuteczności: 2.4.3. Miastenia.

Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)

Wnioskodawca nie przedstawił analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w terapii wielogniskowej neuropatii ruchowej (MMN). Dowody naukowe dla tego wskazania przedstawiono w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, Wyniki analizy skuteczności: 2.4.2. Wielogniskowa neuropatia ruchowa.

Zespoły paranowotworowe

Wnioskodawca nie przedstawił analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w terapii zespołów paranowotworowych. Dowody naukowe dla tego wskazania przedstawiono w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, Wyniki analizy skuteczności: 2.4.4. Zespoły paranowotworowe.

Miopatie zapalne

Wnioskodawca nie przedstawił analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w terapii miopatii zapalnych. Dowody naukowe dla tego wskazania przedstawiono w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, Wyniki analizy skuteczności: 2.4.5. Miopatie zapalne.

Choroba Devica

Wnioskodawca nie przedstawił analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w terapii choroby Devica. Dowody naukowe dla tego wskazania przedstawiono w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, Wyniki analizy skuteczności: 2.4.6. Choroba Devica.

Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym

Wnioskodawca nie przedstawił analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w terapii zapalenia mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym. Dowody naukowe dla tego wskazania przedstawiono w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, Wyniki analizy skuteczności: 2.4.8. Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zespół Guillan-Barré

W ramach analizy bezpieczeństwa, wnioskodawca przedstawił wyniki odnoszące się do: działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z leczeniem, mnogich powikłań, poszczególnych działań niepożądanych, zakończenia terapii przedterminowo niezależnie od przyczyn oraz utraty z okresu obserwacji z powodu działań niepożądanych.

Działania niepożądane ogółem

W jednym badaniu (van der Meche 1992) przedstawiono wyniki odnoszące się do liczby komplikacji, które wystąpiły w trakcie leczenia. W grupie pacjentów poddanych PE odnotowano 68 komplikacji, natomiast w grupie pacjentów przyjmujących IVIg – 39 komplikacji. W publikacji nie podano informacji na temat istotności statystycznej zaobserwowanej różnicy.

Ciężkie działania niepożądane

Informacje odnoszące się do występowania ciężkich działań niepożądanych raportowano w 2 badaniach (Diener 2001, van der Meche 1992). W badaniu Diener 2001 raportowano 11 ciężkich działań niepożądanych, jednak nie wskazano u ilu pacjentów one wystąpiły. Wśród pacjentów poddanych terapii IVIg, ciężkie działania niepożądane obejmowały: arytmie, tachykardię, dreszcze, podwyższoną temperaturę oraz płytki oddech). W grupie pacjentów otrzymujących plazmaferezę, raportowano następujące ciężkie działania niepożądane: zgon oraz pęknięcie wątroby i śledziony. Tylko dwa z tych zdarzeń zostały uznane za związane z leczeniem – brak jednak informacji, które z nich zostały zakwalifikowane do tej grupy i w jakiej grupie pacjentów wystąpiły.

Działania niepożądane związane z leczeniem

Tabela 22. Działania niepożądane związane z leczeniem dla porównania IVIg vs PE

Badanie	Okres obserwacji	IVIg		PE		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Diener 2001	12 mies.	12/23	52,2	14/26	53,8	0,97 [0,56; 1,65]	-0,02 [-0,29; 0,26]	NS	średni
El-Bayoumi 2011	W czasie hospitalizacji	0/20	0,0	0/21	0,0	-	-	-	średni
Nomura 2001*	3 mies.	5/23	21,7	7/24	29,2	0,75 [0,28; 1,93]	-0,07 [-0,32; 0,18]	NS	średni
Hughes 1997	48 tyg.	6/130	4,6	8/121	6,6	0,70 [0,26; 1,87]	-0,02 [-0,08; 0,04]	NS	średni
Wynik metaanalizy	3-12 mies.	23/176	13,1	29/171	17,0	0,84 [0,54; 1,30]	-0,03 [-0,09; 0,04]	NS	Średni

Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,469436 (df = 2) P=0,7908

* - wynik badania nieuwzględniony w metaanalizie

Wyniki odnoszące się do działań niepożądanych związanych z leczeniem raportowano w 4 badaniach włączonych do analizy. Analiza ilościowa (metaanaliza) wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Mnogie powikłania

Tabela 23. Liczba pacjentów z mnogimi powikłaniami dla porównania IVIg vs PE

Badanie	Okres obserwacji	IVIg		PE		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
van der Meche 1992	6 mies.	5/74	6,8	16/73	21,9	0,31 [0,12; 0,76]	-0,15 [-0,27; -0,04]	6,60 [3,71; 24,66]	wysoki

Wyniki odnoszące się do liczby powikłań mnogich raportowano w 1 badaniu włączonym do analizy. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść IVIg.

Poszczególne działania niepożądane

Tabela 24. Poszczególne AE dla porównania IVIg vs PE

Badanie	Okres obserwacji	IVIg		PE		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Niedociśnienie									
Diener 2001**	12 mies.	1/23	4,3	4/26		-	-	-	niski
Hughes 1997*	48 tyg.	0/130	0,0	5/121	4,1	0,08 [0,01; 0,85]	-0,04 [-0,10; -0,02]	NNT=24,13 [9,68; 50,91]	średni
Posocznica									
Hughes 1997*	48 tyg.	0/130	0,0	1/121	0,8	0,31 [0,03; 3,74]	-0,01 [-0,06; 0,01]	NS	niski
Zapalenie płuc									
Diener 2001**	12 mies.	0/23	0,0	1/26	3,8	0,38 [0,03; 4,37]	-0,04 [-0,24; 0,07]	NS	niski
Hughes 1997*	48 tyg.	0/130	0,0	1/121	0,8	0,31 [0,03; 3,74]	-0,01 [-0,06; 0,01]	NS	niski
Wynik metaanalizy	12 mies.	0/153	0,0	2/147	1,4	0,34 [0,04; 3,21]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS	niski
Złe samopoczucie									
Hughes 1997*	48 tyg.	0/130	0,0	1/121	0,8	0,31 [0,03; 3,74]	-0,01 [-0,06; 0,01]	NS	niski
Zaburzenia krzepnięcia									
Diener 2001**	12 mies.	0/23	0,0	11/26	-	-	-	-	niski
Hughes 1997*	48 tyg.	0/130	0,0	1/121	0,8	0,31 [0,03; 3,74]	-0,01 [-0,06; 0,01]	NS	niski
Hipokalcemia									
Hughes 1997*	48 tyg.	0/130	0,0	1/121	0,8	0,31 [0,03; 3,74]	-0,01 [-0,06; 0,01]	NS	niski
Nudności lub wymioty									
Hughes 1997*	48 tyg.	2/130	1,5	0/121	0,0	4,66 [0,42; 51,63]	0,02 [-0,02; 0,05]	NS	niski
Objawy oponowe									
Hughes 1997*	48 tyg.	1/130	0,8	0,121	0,0	2,79 [0,23; 33,85]	0,01 [-0,02; 0,05]	NS	niski
Zaostrzenie przewlekłej niewydolności nerek									
Hughes 1997*	48 tyg.	1/130	0,8	0,121	0,0	2,79 [0,23; 33,85]	0,01 [-0,02; 0,05]	NS	niski
Podejrzenie zawału serca									
Hughes 1997*	48 tyg.	1/130	0,8	0,121	0,0	2,79 [0,23; 33,85]	0,01 [-0,02; 0,05]	NS	niski
Bolesny rumień w miejscu infuzji									
Hughes 1997*	48 tyg.	1/130	0,8	0,121	0,0	2,79 [0,23; 33,85]	0,01 [-0,02; 0,05]	NS	niski
Duszności									
Diener 2001**	12 mies.	1/23	4,3	0/26	0,0	3,38 [0,29; 40,38]	0,04 [-0,05; 0,26]	NS	niski
Nadciśnienie									

Badanie	Okres obserwacji	IVIg		PE		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Diener 2001**	12 mies.	1/23	4,3	0/26	0,0	3,38 [0,29; 40,38]	0,04 [-0,05; 0,26]	NS	niski
Wzrost temperatury ciała									
Diener 2001**	12 mies.	2/23	-	1/26	3,8	-	-	-	niski
Ból głowy									
Diener 2001**	12 mies.	1/23	4,3	0/26	0,0	3,38 [0,29; 40,38]	0,04 [-0,05; 0,26]	NS	niski
Nieprawidłowe wartości enzymów wątrobowych									
Hughes 1997	48 tyg.	21/130	16,3	20/121	16,7	0,98 [0,56; 1,70]	0,00 [-0,098; 0,09]	NS	średni
Podwyższony poziom ALT									
van der Meche 1992	2 tyg.	47/74	63,0	31/73	42,0	1,50 [1,10; 2,08]	0,21 [0,05; 0,36]	NNH=4,75 [2,77; 20,51]	średni
Deplecja fibrynogenu									
Diener 2001**	12 mies.	0/23	0,0	9/26	-	-	-	-	niski

* - AE związane z leczeniem

** - w pracy brak informacji czy podane liczby odnoszą się do liczby zdarzeń czy też liczby pacjentów ze zdarzeniem

Analiza poszczególnych działań niepożądanych, raportowanych w włączonych do analizy badaniach wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść IVIg w odniesieniu do podwyższonego poziomu ALT (van der Meche 1992). Dla pozostałych, poszczególnych działań niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Zakończenie terapii przedterminowo niezależnie od przyczyn

Tabela 25. Zakończenie terapii przedterminowo / nieotrzymanie zaplanowanego leczenia dla porównania IVIg vs PE

Badanie	Okres obserwacji	IVIg		PE		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Nomura 2001*	3 mies.	1/23	4,3	1/24	4,2	1,04 [0,11; 9,65]	0,00 [-0,17; 0,18]	NS	średni
Hughes 1997	48 tyg.	3/130	2,3	18/121	14,9	0,16 [0,05; 0,48]	-0,13 [-0,20; -0,06]	NNT=7,96 [4,93; 16,26]	wysoki
van der Meche 1992	6 mies.	0/74	0,0	12/73	16,4	0,04 [0,004; 0,37]	-0,16 [-0,26; -0,10]	NNT=6,12 [3,81; 10,52]	wysoki
Wynik metaanalizy	3-12 mies.	4/227	1,8	31/218	14,2	0,14 [0,05; 0,36]	-0,12 [-0,17; -0,07]	NNT=8,02 [5,73; 13,35]	wysoki

* - dane uzyskano z przeglądu The Cochrane Collaboration

Informację na temat zakończenia terapii przedterminowo niezależnie od przyczyn raportowano w 3 badaniach. Metaanaliza wykazała istotną statystycznie przewagę na korzyść IVIg w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego.

Utrata z okresu obserwacji z powodu działań niepożądanych

Tabela 26. Liczba pacjentów utraconych z okresu obserwacji z powodu działań niepożądanych dla porównania IVIg vs PE

Badanie	Okres obserwacji	IVIg		PE		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Diener 2001**	12 mies.	1/23	4,3	2/26	7,7	0,57 [0,08; 4,07]	-0,03 [-0,21; 0,15]	NS	średni

Wyniki odnoszące się do liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji z powodu działań niepożądanych raportowano w 1 badaniu włączonym do analizy. Zaobserwowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami dla analizowanego parametru.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa przedstawiono informacje pochodzące z Charakterystyk Produktów Leczniczych Octagam i Octagam 10% oraz poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących

bezpieczeństwa stosowania preparatów immunoglobuliny ludzkiej przeznaczonej do podawania dożylnego opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),

Wyniki analizy dodatkowej analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy są zgodne z wynikami analizy przygotowanej przez Agencję w zakresie wskazań przedstawionych w analizach wnioskodawcy, tj. GBS. Patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa, str. 62.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów w odniesieniu do pozostałych, objętych programem lekowym wskazań, tj. przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP); miastenii (MG); wieloogniskowej neuropatii ruchowej (MMN); zespołów paranowotworowych; miopatii zapalnych; choroby Devica oraz zapalenia mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym.

W związku z tym, Agencja przeprowadziła niezależną analizę obejmującą stosowanie immunoglobulin w analizowanych wskazaniach. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 2.7. Podsumowanie oceny analizy klinicznej.

Zespół Guillain-Barré

Wnioskodawca przedstawił wyniki w podziale na następujące kategorie: odpowiedź na leczenie; brak skuteczności terapii; nawrotu choroby; zgonu; ciężkich działań niepożądanych; działań niepożądanych związanych z leczeniem; powikłań mnogich; poszczególnych działań niepożądanych; zakończenia terapii przedterminowo niezależnie od przyczyn oraz utraty z okresu obserwacji z powodu działań niepożądanych.

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

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

W analizie klinicznej wnioskodawcy raportowano wyniki badań w odniesieniu do stosowania IVIg w populacji pacjentów z zespołem Guillain-Barré w porównaniu do plazmaferezy (Diener 2001, El-Bayoumi 2011, Hughes 1997 [PSGBS 1997], van der Meche 1992 oraz Nomura 2001).

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

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

Analiza bezpieczeństwa wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi interwencjami względem: niedociśnienia (badanie Hughes 1997, wynik na korzyść IVIg) oraz podwyższonego poziomu ALT (badanie van der Meche 1992, wynik na korzyść plazmaferezy).

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

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

Przewlekła polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)

Wnioskodawca nie przedstawił analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w terapii przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP). Dowody naukowe dla tego wskazania przedstawiono w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, 2.5.1. Przewlekła polineuropatia demielinizacyjna (CIDP).

Miastenia

Wnioskodawca nie przedstawił analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w terapii miastonii (MG). Dowody naukowe dla tego wskazania przedstawiono w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, 2.5.3. Miastenia.

Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)

Wnioskodawca nie przedstawił analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w terapii wielogniskowej neuropatii ruchowej (MMN). Dowody naukowe dla tego wskazania przedstawiono w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, 2.5.2. Wielogniskowa neuropatia ruchowa.

Zespoły paranowotworowe

Wnioskodawca nie przedstawił analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w terapii zespołów paranowotworowych. Dowody naukowe dla tego wskazania przedstawiono w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, 2.5.4. Zespoły paranowotworowe.

Miopatie zapalne

Wnioskodawca nie przedstawił analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w terapii miopatii zapalnych. Dowody naukowe dla tego wskazania przedstawiono w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, 2.5.5. Miopatie zapalne.

Choroba Devica

Wnioskodawca nie przedstawił analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w terapii choroby Devica. Dowody naukowe dla tego wskazania przedstawiono w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, 2.5.7. Choroba Devica.

Zapalenia mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym

Wnioskodawca nie przedstawił analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w terapii zapalenia mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym. Dowody naukowe dla tego wskazania przedstawiono w opracowaniu Agencji. Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, 2.5.8. Zapalenia mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 3.1. Opublikowane analizy ekonomiczne.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

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

Analiza ekonomiczna została wykonana *de novo*. Po określeniu, w drodze przeglądu systematycznego, efektywności klinicznej immunoglobulin i.v. względem plazmaferezy leczniczej, uzyskane dane wykorzystano w analizie ekonomicznej (założono, że skuteczność IVIg finansowanych w ramach programu lekowego oraz IVIg finansowanych w ramach leczenia szpitalnego jest taka sama – w przypadku obu terapii immunoglobuliny podawane są pod bezpośrednim nadzorem personelu medycznego).

W obliczeniach przeprowadzonych w analizie uwzględniono zasady refundacji leków zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 112 poz. 696 z późn. zm.).

Technika analityczna

Na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach Analizy Klinicznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIg a PE w leczeniu pacjentów z zespołem Guillain-Barre, a profil bezpieczeństwa obu interwencji uznano za zbliżony. Założono również, iż skuteczność IVIg w ramach leczenia szpitalnego oraz IVIg w ramach proponowanego programu lekowego jest taka sama, dlatego analiza ekonomiczna składa się z:

- zestawienia kosztów i konsekwencji
- analizy minimalizacji kosztów.

Analiza minimalizacji kosztów polega na porównaniu kosztów. Wyniki analizy przedstawiono w postaci inkrementalnej różnicy kosztów generowanych przez analizowane strategie terapeutyczne (zestawienie kosztów dla ocenianych interwencji).

Porównywane interwencje

W analizie porównano terapię immunoglobulinami i.v. w ramach proponowanego programu lekowego z leczeniem przetoczeniami immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego oraz z plazmaferezą w ramach leczenia szpitalnego pod względem kosztów i konsekwencji zdrowotnych.

Perspektywa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy).

Leczenie zespołu Guillain-Barre w Polsce finansowane jest w całości ze środków publicznych przez płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia). W związku z tym, wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy są równe (świadczeniobiorca nie ponosi żadnych kosztów związanych z leczeniem GBS).

Horyzont czasowy

Ponieważ porównywane opcje terapeutyczne nie różnią się pod względem skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, ich wpływ na losy pacjentów jest taki sam. Zgodnie z przyjętą techniką analityczną nie jest konieczna ocena i modelowanie w ujęciu długookresowym. Długość przyjętego horyzontu czasowego analizy odpowiada długości okresu leczenia zespołu Guillain-Barre (hospitalizacja związana z leczeniem przetoczeniami immunoglobulin lub z przeprowadzeniem zabiegów plazmaferezy leczniczej).

Dyskontowanie

Z uwagi na horyzont czasowy analizy nieprzekraczający 1 roku, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. oraz wymogami Wytycznych AOTM, w analizie nie uwzględniono dyskontowania.

Koszty

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, które w tym przypadku są równe (brak współpłacenia pacjenta za udzielane świadczenia mieszczące się w kategoriach kosztowych, które były oceniane w analizie wnioskodawcy).

W analizie wnioskodawca uwzględnił koszty odpowiadające zużyciu zasobów w polskiej praktyce klinicznej.

Wnioskodawca zidentyfikował następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszt hospitalizacji (w tym koszt diagnostyki i kwalifikacji do leczenia oraz koszt podania i monitorowania terapii),
- koszt immunoglobulin,
- koszt plazmaferezy leczniczej.

Wnioskodawca w przedstawionej analizie nie uwzględnił kosztów leczenia działań niepożądanych, przyjmując, na podstawie wyników analizy klinicznej oraz odnalezionych rekomendacji klinicznych, iż skuteczność oraz profil bezpieczeństwa IVIg oraz PE są takie same.

Model

Zgodnie z informacją wnioskodawcy, model analizy ekonomicznej został przygotowany w arkuszu programu Microsoft Excel 2010 i objął analizę kosztów immunoglobulin oraz kosztów zabiegów plazmaferezy zastosowanych w trakcie leczenia (horyzont analizy) pacjentów (dorosłych i dzieci) z zespołem Guillain-Barré.

Dane wejściowe do modelu obejmują: masę ciała pacjenta, liczbę podań (IVIg i PE), dawkowanie, koszt hospitalizacji, cenę hurtową brutto IVIg oraz koszt zabiegu plazmaferezy.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Ograniczenia zastosowanego modelu ekonomicznego związane są z przyjętymi w analizie założeniami dotyczącymi wartości wejściowych.

W odniesieniu do masy ciała pacjentów z GBS w scenariuszu podstawowym przyjęto wartość tego parametru na podstawie danych GUS, przyjmując założenie, że średnia masa ciała pacjenta z GBS w Polsce nie odbiega od średniej masy ciała osoby w populacji ogólnej Polski. Parametr masy ciała był testowany w analizie wrażliwości. Przyjęto zmienność tego parametru w zakresie $\pm 20\%$ (minimalna i maksymalna średnia masa ciała), uzyskując w ten sposób bardzo szeroki rozrzut ocenianego parametru w zakresie ponad 25 kilogramów. Jak wykazano w analizie wrażliwości, przyjęcie skrajnych wartości parametru nie zmienia kierunku wnioskowania, choć ma wpływ na szacowane całkowite koszty inkrementalne.

Kolejnym parametrem, w przypadku którego można mówić o pewnym stopniu niepewności oszacowania, jest schemat leczenia z wykorzystaniem plazmaferezy. Brak jednego zalecanego schematu przeprowadzenia tej terapii. Również ten parametr został przetestowany w ramach analizy wrażliwości.

W obliczeniach przyjęto koszt ocenianych preparatów z uwzględnieniem obecnego limitu finansowania ze względu na to, iż oszacowania kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Pewnym ograniczeniem analizy jest również przyjęcie, iż koszt hospitalizacji w ramach proponowanego programu lekowego będzie taki jak koszt hospitalizacji w ramach leczenia szpitalnego. Przyjmując takie założenie, oszacowane w ramach analizy koszty inkrementalne wskazują wyłącznie różnicę pomiędzy kosztami preparatów immunoglobulin finansowanych w ramach proponowanego programu lekowego a kosztami tych preparatów finansowanych w ramach leczenia szpitalnego lub kosztami zabiegów plazmaferezy leczniczej finansowanej również w ramach leczenia szpitalnego. Obecnie brak informacji, na jakich zasadach zostanie rozliczona hospitalizacja oraz diagnostyka i monitorowanie pacjenta w nowym programie.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

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

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Wyłącznie w odniesieniu do opisanych przez wnioskodawcę wskazań
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Analiza kosztów-konsekwencji Analiza minimalizacji kosztów Uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Nie dotyczy	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie dotyczy	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	NIE	Analiza nie zawiera wszystkich wskazań opisanych programem lekowym. Wnioskodawca nie przedstawił dowodów braku różnic w skuteczności klinicznej immunoglobulin w terapii analizowanych wskazań.

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

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

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

- nie przedstawiono oszacowań dla populacji tożsamej z populacją docelową wskazaną we wniosku, co najmniej w odniesieniu do następujących wskazań, zgodnych z załączonym do wniosku programem lekowym: Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP) (punkt 1.1 kryteriów kwalifikacji do programu lekowego); Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN) (punkt 1.2); Miastenia (MG) (punkt 1.3 kryteriów kwalifikacji do programu lekowego); Zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa (punkt 1.4); Miopatie zapalne: zapalenie skórnomięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe (punkt 1.5); Choroba Devica (NMO) (punkt 1.7); Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym (punkt 1.8).
- brak jest uaktualnionej w zakresie wskazań zgodnych z uzgodnionym programem lekowym analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości.

Kolejnym istotnym ograniczeniem analizy wnioskodawcy był brak odniesienia się do wszystkich wskazań opisanych uzgodnionym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym.

W związku z powyższym, Agencja zdecydowała o przygotowaniu niezależnej analizy ekonomicznej i przedstawieniu jej wyników w ramach aneksu – patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 3.3. Wyniki analizy ekonomicznej.

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację wewnętrzną otrzymanego skoroszytu kalkulacyjnego, polegającą na:

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

- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

W trakcie przeprowadzonej walidacji nie zidentyfikowano błędów w skoroszyście kalkulacyjnym.

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

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

Model analizy ekonomicznej nie obejmował wszystkich wskazań opisanych załączonym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programem lekowym.

W ramach analizy Agencji (patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych), zastosowano jednolitą strategię analityczną dla analizowanych problemów zdrowotnych.

Wyniki otrzymane w analizie ekonomicznej wnioskodawcy porównano z wynikami uzyskanymi przez Agencję (patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych). Stwierdzono nieznaczne różnice, które wynikały z różnych wartości parametrów wejściowych wykorzystanych w modelach wnioskodawcy i Agencji (masa ciała pacjenta, dawkowanie, odsetek pacjentów hospitalizowanych w ramach grup JGP – A30 lub A31). Wynik analizy Agencji jest zbieżny z wynikami otrzymanymi przez wnioskodawcę i nie zmienia wnioskowania.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

Szczegółowe wyniki analizy ekonomicznej zostały przedstawione w analizach ekonomicznych wnioskodawcy. W związku z tym, iż analizy wnioskodawcy nie obejmowały wszystkich wskazań opisanych załączonym do wniosku programem lekowym, Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyników niezależnej analizy ekonomicznej w ramach aneksu - patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 3.3. Wyniki analizy ekonomicznej.

Wyniki przedstawione w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Porównanie IVIg w programie lekowym vs IVIg w leczeniu szpitalnym

Analiza minimalizacji kosztów

Tabela 28. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania IVIg PL vs IVIg LSzp

Kategoria wyników	IVIg PL	IVIg LSzp	Różnica inkrementalna [zł]
koszt hospitalizacji	3 640,00	3 640,00	0,00
koszt immunoglobulin (Octagam / Octagam 10%)	22 963,50	42 120,00	-19 156,50
Koszt całkowity	26 603,50	45 760,00	-19 156,50

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

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

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

Analiza kosztów konsekwencji

Tabela 29. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania IVIg PL z IVIg LSzp

Kategoria wyników	IVIg PL	IVIg LSzp
-------------------	---------	-----------

Poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności	od -0,8 do -1,2	od -0,8 do -1,2
Liczba pacjentów z poprawą w skali niesprawności	141/247 (57,1%)	141/247 (57,1%)
Działania niepożądane związane z leczeniem	23/176 (13,1%)	23/176 (13,1%)
koszt hospitalizacji	3 640,00	3 640,00
koszt immunoglobulin (Octagam / Octagam 10%)	22 963,50	42 120,00
Koszt całkowity	26 603,50	45 760,00

Tabela 30. Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Octagam / Octagam 10%

Scenariusz	Progowa cena zbytu netto [zł]							% zmiana
	Octagam 2,5g / 50 ml	Octagam 5g / 100 ml	Octagam 10g / 200 ml	Octagam 10% / 20ml	Octagam 10% / 50ml	Octagam 10% / 100ml	Octagam 10% / 200ml	
Obecna cena zbytu netto	■	■	■	■	■	■	■	x
Wariant Bazowy	■	■	■	■	■	■	■	20,7%
Masa ciała pacjenta [kg]	min	■	■	■	■	■	■	20,7%
	max	■	■	■	■	■	■	20,7%

Porównanie IVIg w programie lekowym vs PE w leczeniu szpitalnym

Analiza minimalizacji kosztów

Tabela 31. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania IVIg PL vs IVIg LSzp

Kategoria wyników	IVIg PL	PE LSzp	Różnica inkrementalna [zł]
koszt hospitalizacji	3 640,00	3 640,00	0,00
koszt immunoglobulin (Octagam / Octagam 10%)	22 963,50	18 460,00	4 503,50
Koszt całkowity	26 603,50	22 100,00	4 503,50

W ramach wyników analizy minimalizacji kosztów przedstawiono uzyskane koszty pojedynczego kursu leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Octagam / Octagam 10% finansowanego w ramach programu lekowego w porównaniu do plazmaferezy finansowanej w ramach leczenia szpitalnego.

W oszacowaniu wnioskodawcy w scenariuszu aktualnym koszty kursu leczenia IVIg przy takim samym dawkowaniu wynosi 26 603,50 zł. Koszt leczenia plazmaferezą finansowaną w ramach programu lekowego wynosi 22 100,00 zł. Różnica między porównywanymi interwencjami wynosi 4 503,50 zł.

Analiza kosztów konsekwencji

Tabela 32. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania IVIg PL z PE LSzp

Kategoria wyników	IVIg PL	PE LSzp
Poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności	od -0,8 do -1,2	od -0,37 do -1,4
Liczba pacjentów z poprawą w skali niesprawności	141/247 (57,1%)	123/235 (52,3%)
Działania niepożądane związane z leczeniem	23/176 (13,1%)	29/171 (17,0%)
koszt hospitalizacji	3 640,00	3 640,00
koszt immunoglobulin (Octagam / Octagam 10%)	22 963,50	18 460,00
Koszt całkowity	26 603,50	22 100,00

Tabela 33. Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Octagam / Octagam 10%

Scenariusz	Progowa cena zbytu netto [zł]							% zmiana
	Octagam 2,5g / 50 ml	Octagam 5g / 100 ml	Octagam 10g / 200 ml	Octagam 10% / 20ml	Octagam 10% / 50ml	Octagam 10% / 100ml	Octagam 10% / 200ml	
Obecna cena zbytu netto	■	■	■	■	■	■	■	x
Wariant Bazowy	■	■	■	■	■	■	■	-47,1%

Masa ciała pacjenta [kg]	min	████	████	████	████	████	████	████	-35,1%
	max	████	████	████	████	████	████	████	-55,4%
Liczba podań PE	6	████	████	████	████	████	████	████	-36,5%

Analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, wnioskodawca ocenił wpływ zmiany założeń dotyczących masy ciała pacjentów z GBS oraz liczby zabiegów PE w ramach terapii. Wyniki przedstawionej analizy wskazują na stabilność wyników otrzymanych w ramach analizy podstawowej. Wykazano również, że strategia IVIg (program lekowy) względem strategii PE (leczenie szpitalne) jest droższą opcją terapeutyczną.

4.5.1. Obliczenia własne Agencji

Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 3.3. Wyniki analizy ekonomicznej.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku obydwu rozważanych perspektyw: płatnika publicznego oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta całkowity koszt zastosowania scenariusza nowego wynosi 26 603,50 zł, a koszt scenariusza aktualnego jest równy 45 760,00 zł. Różnica między porównywanymi interwencjami wynosi -19 156,50 zł. Całkowity koszt pojedynczego kursu leczenia za pomocą Octagam / Octagam 10% nie zależy od perspektywy.

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

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

Wyniki obliczeń AOTM (aneks AOTM)

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 wskaźników, 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 wskaźników: 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).

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

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

Populacja i wielkość sprzedaży

Populacje docelową dla produktu leczniczego Octagam / Octagam 10% w niniejszej analizie stanowią pacjenci z zespołem Guillain-Barré, zarówno dorośli, jak również dzieci.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, które w tym przypadku są równe (brak współpłacenia pacjenta za udzielane świadczenia mieszczące się w kategoriach kosztowych, które były oceniane w niniejszej analizie).

Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet płatnika przyjęto 2-letni horyzont czasowy (przyjęto horyzont czasowy obejmujący okres od początku stycznia 2015 roku do końca grudnia 2016 roku). Długość przyjętego horyzontu czasowego odpowiada długości obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanych technologii medycznych w analizowanym wskazaniu przy założeniu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych leków w tym wskazaniu od stycznia 2015 roku. Dodatkowo z uwagi na fakt, iż technologia wnioskowana jest już finansowana ze środków publicznych, już w pierwszym roku po podjęciu decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych w ramach programu lekowego u pacjentów z GBS zostanie osiągnięta równowaga na rynku (horyzont czasowy analizy wpływu na budżet obejmujący przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku w tym przypadku nie ma zastosowania).

Kluczowe założenia

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową – pacjenci z zespołem Guillain-Barré niezależnie od wieku (populacja minimalna, średnia, maksymalna);
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych 2 latach, począwszy od stycznia 2015 roku;
3. Oszacowano udział w rynku ocenianych interwencji, a także poszczególnych preparatów – rozpowszechnienie poszczególnych technologii medycznych przed oraz po podjęciu decyzji o refundacji ze środków publicznych w ramach programu lekowego produktów leczniczych Octagam oraz Octagam 10% w ocenianym wskazaniu;
4. Na podstawie aktualnego limitu finansowania immunoglobulin ludzkich w ramach wykazu leków refundowanych wyznaczono średni koszt IVIg z perspektywy płatnika publicznego;
5. Wyznaczono średni koszt leczenia immunoglobulinami w ramach leczenia szpitalnego oraz w ramach proponowanego programu lekowego;
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika publicznego w dwóch kolejnych latach związane z finansowaniem leczenia GBS dla scenariusza aktualnego oraz scenariusza nowego w zdefiniowanej populacji;

7. Obliczono wydatki inkrementalne – różnicę między wydatkami w scenariuszu nowym a wydatkami w scenariuszu aktualnym (ujemne wartości wydatków inkrementalnych wskazują na oszczędności finansowe płatnika);
8. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów analizy oraz parametrów cechujących się największą niepewnością oszacowania.

Koszty

W analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu zasobów w polskiej praktyce klinicznej. Wszystkie różnice w kosztach pomiędzy obiema interwencjami ujawniają się w przyjętym dla analizy horyzoncie czasowym.

Koszty bezpośrednie niemedyce oraz koszty pośrednie nie były oceniane w ramach niniejszej analizy. W ramach analizy zidentyfikowano następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszt hospitalizacji (w tym koszt diagnostyki i kwalifikacji do leczenia oraz koszt podania i monitorowania terapii),
- koszt immunoglobulin.

Koszty jednostkowe dla poszczególnych świadczeń zdrowotnych ustalono w oparciu o odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ oraz Obwieszczenie MZ z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 roku. W obliczeniach, zgodnie z §2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., wykorzystano aktualne dane odnośnie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i opcjonalnej.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń analizy wpływu na budżet.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

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

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Wykazano oszczędności
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Analiza nie zawiera wszystkich wskazań opisanych programem lekowym
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

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

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

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

W związku z powyższym, Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyników niezależnej analizy wpływu na budżet w ramach aneksu – patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 4.2. Wyniki analizy wpływu na budżet.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

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

Łączne wydatki z perspektyw PPP/PPP+P w latach 2015 i 2016, zmniejszą o 9,73 mln zł. Inkrementalne wydatki przypadające na produkt Octagam, w związku ze zmianą sposobu finansowania IVIg wyniosą w latach 2015 i 2016 po -1,08 mln zł. W przypadku produktu Octagam 10%, inkrementalne wydatki w związku ze zmianą sposobu finansowania IVIg wyniosą w latach 2015 i 2016 po -0,75 mln zł.

Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2015-2016, w wariantcie podstawowym analizy wynosi -41,9% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji (GBS).

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy.

Scenariusz	Kategorie kosztowe	2015	2016	2015-2016
Populacja pacjentów z GBS, w której będą stosowane IVIg		508	508	1016
- w tym leczonych Octagam		56	56	112
- w tym leczonych Octagam 10%		39	39	78

Wydatki w scenariuszu aktualnym	Wydatki całkowite [zł]	23 246 080,00	23 246 080,00	46 492 160,00
	- w tym wydatki na produkt Octagam [zł]	2 369 522,02	2 369 522,02	4 739 044,04
	- w tym wydatki na produkt Octagam 10% [zł]	1 644 987,92	1 644 987,92	3 289 975,84
Wydatki w scenariuszu nowym	Wydatki całkowite [zł]	13 514 578,00	13 514 578,00	27 029 156,00
	- w tym wydatki na produkt Octagam [zł]	1 291 845,18	1 291 845,18	2 583 690,36
	- w tym wydatki na produkt Octagam 10% [zł]	896 834,76	896 834,76	1 793 669,52
Wydatki inkrementalne	Wydatki całkowite [zł]	-9 731 502,00	-9 731 502,00	-19 463 004,00
	- w tym wydatki na produkt Octagam [zł]	-1 077 676,84	-1 077 676,84	-2 155 353,68
	- w tym wydatki na produkt Octagam 10% [zł]	-748 153,16	-748 153,16	-1 496 306,32

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

W związku z powyższym, Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyników niezależnej analizy wpływu na budżet w ramach aneksu – patrz: Aneks do analiz weryfikacyjnych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 4.2. Wyniki analizy wpływu na budżet.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 4.2. Wyniki analizy wpływu na budżet.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

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

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

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie zaproponowano RSS.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 5. Uwagi do zapisów programu lekowego.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 6. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 7. Warunki objęcia refundacją w innych krajach.

11. Opinie ekspertów

Patrz: Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: 8. Opinie ekspertów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2014 r., znak: MZ-PLA-4610-24(2)/DJ/14 (data wpływu do AOTM 16 wrzesień 2014 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktów leczniczych: Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 2,5g/50 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762514; Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 5g/100 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762513; Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 10g/200 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762512; Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 20 ml, kod EAN: 5909990763863; Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990763870; Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 100 ml, kod EAN: 5909990763887; Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 200 ml, kod EAN: 5909990763894; w ramach programu lekowego: „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G31.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”.

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

Alternatywne technologie medyczne

W analizie wnioskodawcy, w oparciu o aktualne wytyczne postępowania klinicznego oraz status finansowania ze środków publicznych, jako komparator dla immunoglobulin wskazano plazmaferezę.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo

Poniżej przedstawiono wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dla wskazania: zespół Guillain-Barré. Wnioskodawca nie przedstawił analiz dla pozostałych wskazań ujętych w uzgodnionym i zaakceptowanym przez wnioskodawcę programie lekowym.

Wyniki na podstawie oceny wnioskodawcy – zespół Guillain-Barré

Wnioskodawca przedstawił wyniki w podziale na następujące kategorie: odpowiedź na leczenie; brak skuteczności terapii; nawrotu choroby; zgonu; ciężkich działań niepożądanych; działań niepożądanych związanych z leczeniem; powikłań mnogich; poszczególnych działań niepożądanych; zakończenia terapii przedterminowo niezależnie od przyczyn oraz utraty z okresu obserwacji z powodu działań niepożądanych.

W ramach pierwszej kategorii (odpowiedź na leczenie) przedstawiono wyniki odnoszące się do: poprawy w skali mierzącej poziom niesprawności; liczby pacjentów z poprawą w skali niesprawności; czasu do uzyskania poprawy o 1 stopień w skali niesprawności; czasu do uzyskania poprawy o 2 stopnie w skali niesprawności; czasu do zakończenia mechanicznej wentylacji; czasu do uzyskania zdolności do

samodzielnego chodzenia; czasu do uzyskania wyniku 1 w skali niesprawności; długości hospitalizacji oraz czasu do powrotu do pracy.

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

W analizie klinicznej wnioskodawcy raportowano wyniki badań w odniesieniu do stosowania IVIg w populacji pacjentów z zespołem Guillain-Barré w porównaniu do plazmaferezy (Diener 2001, El-Bayoumi 2011, Hughes 1997 [PSGBS 1997], van der Meche 1992 oraz Nomura 2001).

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

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

Analiza bezpieczeństwa wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi interwencjami względem: niedociśnienia (badanie Hughes 1997, wynik na korzyść IVIg) oraz podwyższonego poziomu ALT (badanie van der Meche 1992, wynik na korzyść plazmaferezy).

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

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku obydwu rozważanych perspektyw: płatnika publicznego oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta całkowity koszt zastosowania scenariusza nowego wynosi 26 603,50 zł, a koszt scenariusza aktualnego jest równy 45 760,00 zł. Różnica między porównywanymi interwencjami wynosi -19 156,50 zł. Całkowity koszt pojedynczego kursu leczenia za pomocą Octagam / Octagam 10% nie zależy od perspektywy.

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

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

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

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.

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

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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

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

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

13. Źródła

- Nomura 2001** Nomura K, Hamaguchi K, Hosokawa T, Hattori T, Satou T, Mannen T, et al. A randomized controlled trial comparing intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome. *Neurological Therapeutics* 2001;18 (1): 69-81.

Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych: Źródła.

14. Załączniki

- Zal. 1. Aneks do analiz szczegółowych, Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych. AOTM-RK-4351-7(11), listopad 2014.
- Zal. 2. 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. 3. 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. 4. 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. 5. 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
- Zal. 6. Program lekowy