



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Kiovig (immunoglobulina ludzka)**

**we wskazaniu:**

zespół antyfosfolipidowy (ICD-10: D89.9) w ramach  
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

**Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.20.2018

Data ukończenia: 11.07.2018

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Baxter AG

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Baxter AG

## Wykaz wybranych skrótów

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| <b>aCL</b>                    | przeciwciała kardiolipinowe (ang. anticardiolipin antibodies)  |
| <b>ACR</b>                    | American Cancer Society  |
| <b>AE</b>                     | Zdarzenie niepożądane (Adverse Events)   |
| <b>Agencja / AOTMiT</b>       | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji   |
| <b>ANA</b>                    | przeciwciała antyjądrowe (ang. antinuclear antibodies)   |
| <b>aPL</b>                    | przeciwciała antyfosfolipidowe (ang. antiphospholipid antibodies)  |
| <b>APS</b>                    | zespół antyfosfolipidowy (ang. antiphospholipid syndrome)  |
| <b>ASA</b>                    | kwas acetylosalicylowy, aspiryna (ang. acetylsalicylic acid)   |
| <b>CI</b>                     | przedział ufności (ang. confidence interval)   |
| <b>EMA</b>                    | Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)   |
| <b>HCQ</b>                    | hydroksychlorochina (ang. hydroxychlorquine)   |
| <b>IVIg</b>                   | dożylna immunoglobulina (ang. intravenous immunoglobulin)  |
| <b>Komparator</b>             | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej   |
| <b>Lek</b>                    | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)                                |
| <b>LMWH</b>                   | heparyna drobnocząsteczkowa (ang. low-molecular weight heparin)  |
| <b>MZ</b>                     | Ministerstwo Zdrowia   |
| <b>NFZ</b>                    | Narodowy Fundusz Zdrowia   |
| <b>OAT</b>                    | doustne leki przeciwzakrzepowe/antykoagulanty (ang. oral anticoagulation therapy)  |
| <b>p</b>                      | wartość p – miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (p value)   |
| <b>pc.</b>                    | powierzchnia ciała   |
| <b>RR</b>                     | ryzyko względne (ang. relative risk)   |
| <b>Technologia</b>            | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938)  |
| <b>UFH</b>                    | heparyna niefrakcjonowana (ang. unfractionated heparin)  |
| <b>Ustawa o świadczeniach</b> | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.) |
| <b>VAS</b>                    | wizualna skala analogowa (ang. visual analogue scale)  |
| <b>Wytyczne AOTMiT</b>        | Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.  |

## Spis treści

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>  | <b>3</b>  |
| <b>Spis treści .....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>2. Podsumowanie .....</b>  | <b>6</b>  |
| <b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>   | <b>8</b>  |
| <b>4. Problem decyzyjny .....</b>   | <b>9</b>  |
| 4.1. Problem zdrowotny.....   | 9         |
| 4.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....   | 13        |
| 4.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....   | 14        |
| <b>5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....</b>                                      | <b>15</b> |
| <b>6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....</b>  | <b>17</b> |
| 6.1. Opis metodyki.....   | 17        |
| 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....  | 17        |
| 6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....   | 19        |
| 6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu .....  | 23        |
| 6.3. Wyniki skuteczności .....  | 23        |
| 6.3.1. Dodatkowa analiza skuteczności.....  | 26        |
| <b>7. Bezpieczeństwo stosowania .....</b>   | <b>28</b> |
| 7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....   | 29        |
| <b>8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....</b>  | <b>31</b> |
| <b>9. Konkurencyjność cenowa .....</b>  | <b>33</b> |
| <b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b> | <b>34</b> |
| <b>11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>     | <b>35</b> |
| <b>12. Opinie ekspertów.....</b>  | <b>42</b> |
| <b>13. Piśmiennictwo .....</b>  | <b>43</b> |
| <b>14. Załączniki.....</b>  | <b>44</b> |

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (18.06.2018) i znak pisma zlecającego:

PLD.46434.2927.2018.1.SK

---

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Kiovig, immunoglobulina ludzka, roztwór do infuzji, fiolka à 100 mg/ml
  - Wnioskowane wskazanie:  
zespół antyfosfolipidowy (ICD-10: D89.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
- 

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
  - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu.
- 

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ PLN/ 3 cykle leczenia

---

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kiovig (immunoglobulina ludzka) we wskazaniu zespół antyfosfolipidowy (ICD-10: D89.9) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

### Problem zdrowotny

Zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome – APS*) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się występowaniem powikłań zakrzepowych (głównie tętniczych lub żylnych) i/lub utrat cięż, przy współistnieniu obecności przeciwciał antyfosfolipidowych (*antiphospholipid antibodies – aPL*).

Może występować samoistnie, jako pierwotny zespół antyfosfolipidowy (*primary APS – PAPS*), może towarzyszyć innym chorobom jako tzw. wtórny zespół antyfosfolipidowy (*secondary APS – SAPS*), najczęściej w chorobach układowych tkanki łącznej (głównie w toczeniu rumieniowatym układowym – TRU), nowotworach, infekcjach.

### Skuteczność kliniczna

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania odnaleziono randomizowane, porównawcze badania oceniające skuteczność immunoglobuliny ludzkiej w zespole antyfosfolipidowym (Branch 2000, Dendrinos 2008, Triolo 2003) w populacji kobiet w ciąży z nawracającymi poronieniami występującymi w przebiegu APS. Wyniki badań Dendrinos 2008, Triolo 2003 wykazały, że leczenie heparyną drobnocząsteczkową w połączeniu z niską dawką aspiryny prowadzi do istotnie wyższego odsetka żywych urodzeń u kobiet z nawracającymi poronieniami związanymi z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych w porównaniu do pacjentów otrzymujących IVIG. Z kolei wyniki badania Branch 2000 wykazały, że dodanie dożylniej immunoglobuliny do terapii skojarzonej heparyny i niskich dawek kwasu acetylosalicylowego nie poprawiło wyników w zakresie położnictwa i stanu zdrowia noworodków w porównaniu do standardowego schematu leczenia.

Wnioski z badań znalazły potwierdzenie w opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. Krzysztofa Czajkowskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii), który w swojej opinii podkreślił, że brak jest w piśmiennictwie danych potwierdzających skuteczność stosowania preparatu Kiovig w położnictwie, natomiast leczenie APS w zakresie ginekologii i położnictwa jest ograniczone do podawania preparatów zawierających kwas acetylosalicylowy lub heparyny drobnocząsteczkowe. Z kolei zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Marka Brzosko (Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii), Kiovig wykazuje skuteczność u kobiet w ciąży chorych na zespół antyfosfolipidowy opornych na stosowanie aspiryny i heparyny drobnocząsteczkowej.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że dożylnie podawane immunoglobuliny (IVIG) u ciężarnych kobiet z zespołem antyfosfolipidowym nie jest rekomendowane ze względu na brak potwierdzonej skuteczności IVIG w prawidłowo zaprojektowanych badaniach oraz wyjątkowo wysokie koszty terapii IVIG (wytyczne ACOG 2012).

Dowody naukowe dotyczące skuteczności stosowania immunoglobuliny ludzkiej u pacjentów z APS niezwiązanym z powikłaniami położniczymi były bardzo ograniczone i dotyczyły pacjentów z zakrzepicą żylną/tętniczą. Dane kliniczne dla tej populacji pacjentów przedstawiono w oparciu o wyniki nierandomizowanych badań Sciascia 2012 oraz Tenti 2013, charakteryzujących niewielką liczbą włączonych pacjentów (odpowiednio 5 i 14 pacjentów). Wyniki badań wykazały, że immunoglobulina ludzka wykazuje skuteczność w zapobieganiu zakrzepicom i może stanowić dodatkową lub ratunkową opcję u niektórych pacjentów z APS w przypadku nawracających zakrzepic.

Natomiast w opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii, preparat Kiovig stosowany jest w APS o fatalnym przebiegu i w tym przypadku zwiększa szansę przeżycia osoby chorej. Opinie ekspertów potwierdzają zapisy wytycznych SHARE 2017 oraz BSH 2012, które rekomendują dożylną immunoglobulinę u pacjentów z katastroficznym zespołem antyfosfolipidowym (ang. catastrophic antiphospholipid syndrome, CAPS). Agencja nie odnalazła badań klinicznych dotyczących stosowania immunoglobuliny ludzkiej u pacjentów z CAPS.

Prof. dr hab. n. med. Marka Brzosko zwrócił również uwagę, że preparat Kiovig ma zastosowanie w leczeniu małopłytkowości odpornej na leczenie glikokortykosteroidami, nie ma jednak badań klinicznych randomizowanych, które by to udokumentowały.

## Bezpieczeństwo

Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia immunoglobuliną ludzką w prowadzonych badaniach klinicznych, należą zapalenie oskrzeli, zapalenie jamy nosowej i gardła, Niedokrwistość, limfadenopatia, Zmniejszony apetyt, bezsenność, lęk, zawroty głowy, migrena, parestezje, zaburzenia czucia skórno, zapalenie spojówek, tachykardia, zaczerwienienie twarzy, zaburzenia układu oddechowego, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

## Wpływ na wydatki NFZ

Przedstawiony w ramach wniosku MZ koszt netto 3 miesięcznej terapii preparatem Kiovig na 1 pacjenta wynosi ████████ PLN. Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Kiovig we wnioskowanym wskazaniu.

## Istnienie alternatywnej technologii medycznej

W zleceniu MZ nie przedstawiono informacji precyzującej opis choroby pacjenta, natomiast przegląd wytycznych wskazuje, że strategia terapeutyczna u chorych z APS będzie się różnić w zależności od konieczności zastosowania profilaktyki powikłań zakrzepowych, leczenia powikłań położniczych APS, postępowania w przypadku katastroficznego zespołu antyfosfolipidowego czy też obecności innych współtowarzyszących chorób autoimmunologicznych, w związku z czym wybór technologii alternatywnej należy rozpatrywać odrębnie dla różnych subpopulacji pacjentów.

Dożylne immunoglobuliny ludzkie (IVIG) rekomendowane są tylko u pacjentów z katastroficznym zespołem antyfosfolipidowym (CAPS). W leczeniu CAPS wytyczne rekomendują również antykoagulanty, kortykosteroidy, wymianę osocza (plazmafereza), rytuksymab lub inne terapie immunosupresyjne (w publikacji Danowski 2013 wymieniono cyklofosfamid i ekulizumab). W analizowanych publikacjach nie przedstawiono zalecanych schematów terapeutycznych w podziale na linie leczenia.

Rekomendowane w CAPS leki przeciwzakrzepowe, kortykosteroidy, cyklofosfamid (we wskazaniu off-label) oraz zabieg plazmaferezy stanowią technologie alternatywne finansowane ze środków publicznych, jednakże zgodnie z ustawową definicją, ratunkowy dostęp do technologii lekowych jest zasadny jeśli: „zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych”. W związku z powyższym, wymienione opcje terapeutyczne nie stanowią technologii alternatywnej dla IVIG stosowanej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Z kolei wymienione w wytycznych rytuksymab i ekulizumab nie są zarejestrowane we wnioskowanym wskazaniu.

### **3. Przedmiot i historia zlecenia**

Pismem z dnia 12 czerwca 2018 r., znak: PLD.46434.2927.2018.1.SK (data wpływu do AOTMiT 18.06.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kiovig (immunoglobulina ludzka) we wskazaniu zespół antyfosfolipidowy (ICD-10: D89.9) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.



## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Zespół antyfosfolipidowy (APS)

**Kod Rozpoznania ICD10 D89.9 według zlecenia MZ - Nieokreślone zaburzenia przebiegające z udziałem mechanizmów immunologicznych**

#### Definicja choroby

Zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome – APS*) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się występowaniem powikłań zakrzepowych (głównie tętnicznych lub żylnych) i/lub utrat cięż, przy współistnieniu obecności przeciwciał antyfosfolipidowych (*antiphospholipid antibodies – aPL*).

Może występować samoistnie, jako pierwotny zespół antyfosfolipidowy (*primary APS – PAPS*), może towarzyszyć innym chorobom jako tzw. wtórny zespół antyfosfolipidowy (*secondary APS – SAPS*), najczęściej w chorobach układowych tkanki łącznej (głównie w toczeniu rumieniowatym układowym – TRU), nowotworach, infekcjach. [Źródło: Ostanek 2016]

#### Epidemiologia

Nie ma danych epidemiologicznych dotyczących APS, natomiast wiadomo, że przeciwciała antyfosfolipidowe są czynnikiem ryzyka nawracającej zakrzepicy żyłnej (14%), udaru mózgu (10%, a u osób młodych do 29%) oraz powtarzających się niepowodzeń położniczych (20%). [Źródło: Szczekliki 2017]

Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Marka Brzosko (Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii), w czasie 20-letniej obserwacji APS rozwija się u 50-70% chorych w przebiegu toczenia rumieniowatego, u którego występują przeciwciała antykardiolipinowe. U 1% chorych na APS występuje katastrofalny zespół antyfosfolipidowy. Śmiertelność w tym zespole wynosi 50%, natomiast w przypadku uzyskania remisji u chorych na CAPS większość chorych pozostaje w remisji. Nawroty choroby są rzadkie.

#### Etiologia i patogeneza

Etiologia nieznaną. Patogenezę próbuje się wyjaśnić działaniem prozakrzepowym przeciwciał antyfosfolipidowych (APLA): antykoagulantu toczeniowego, przeciwciał antykardiolipinowych i przeciwciał przeciwko  $\beta$ 2-glikoproteinie I. [Źródło: Szczekliki 2017]

#### Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Objawy zależą od łożyska naczyniowego, w którym doszło do zakrzepicy. Dominuje (~2/3 przypadków) zakrzepica żylna, głównie kończyn dolnych, znacznie rzadziej żył szyi, kończyn górnych lub żył trzewnych; zakrzepica tętnicza głównie w naczyniach mózgowia. Często nawroty zakrzepicy występują w tym samym łożysku (żylnym lub tętnicznym), w którym wystąpił pierwotny epizod.

1. Zakrzepica naczyń kończyn: często obustronna i nawracająca, głównie żył głębokich, niekiedy zapalenie żył powierzchownych. Zakrzepica tętnic obwodowych kończyn górnych lub dolnych jest rzadka; objawy typowe dla ostrego niedokrwienia kończyny.

2. Zakrzepica naczyń narządów wewnętrznych: może dotyczyć łożyska naczyniowego każdego narządu i przebiegać skąpo- lub bezobjawowo:

- w łożysku płucnym – zatorowość płucna (w następstwie zakrzepicy żył głębokich kończyn), rzadko nadciśnienie płucne o etiologii zakrzepowej, zakrzepica małych naczyń,
- w sercu – pogrubienie płatków i upośledzenie czynności zastawek (głównie mitralnej, rzadziej aortalnej), drobne wegetacje na zastawkach (nieinfekcyjne zapalenie wsierdza, czynnik ryzyka incydentów naczyniowo-mózgowych), zakrzepica tętnic wieńcowych,
- w naczyniach nerkowych – objawowa zakrzepica tętnicy lub żyły nerkowej i zawał nerki – rzadko (<3%), u >30% chorych wewnątrznerkowa mikroangiopatia zakrzepowa, z nadciśnieniem tętniczym, różnie nasilonym białkomoczem, krwinkomoczem i niewielkim zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy
- w innych narządach jamy brzusznej – rzadko (<1%), skutkiem może być niedokrwienie przełyku, jelit, zawały śledziony, trzustki lub nadnerczy (zespół Addisona); zakrzepica w łożysku wątrobowym może mieć postać zespołu Budda i Chiarię lub zakrzepicy drobnych żył wątrobowych.

3. Zakrzepica naczyń OUN: udar niedokrwienny lub napady przemijającego niedokrwienia mózgu (u ~20% chorych, zwykle młodych); skutek powtarzających się udarów (także skąpo- lub bezobjawowych mikrozawałów) może się rozwinąć otępienie.
4. Zakrzepica naczyń ocznych: przemijająca nagła ślepota, neuropatia nerwu wzrokowego, zakrzepica tętnicy lub żyły środkowej siatkówki.
5. Zmiany skórne: najbardziej typowy objaw to siność siatkowata, rzadziej owrzodzenia i zmiany martwicze o różnej lokalizacji.
6. Zmiany w układzie ruchu: u ~40% chorych ból stawów, zwykle związany z zapaleniem; rzadko martwica aseptyczna kości.
7. Niepowodzenia położnicze: utrata ciąży, poród przedwczesny, stan przedrzucawkowy, niewydolność łożyska, zahamowanie wzrostu płodu.
8. Katastrofalny APS: ostra niewydolność wielu (najczęściej  $\geq 3$ ) narządów, szczególnie nerek i płuc, głównie wskutek zakrzepicy małych naczyń. Czynnikiem wywołującymi są zakażenia, zabiegi chirurgiczne, odstawienie leków przeciwkrzepliwych, nieterapeutyczny INR, leki, urazy i stres. Objawy rozwijają się równocześnie lub w ciągu tygodnia, obejmują gorączkę, duszność, ból brzucha, obrzęki obwodowe, zmiany skórne (plamica, siność siatkowata, martwica), zaburzenia świadomości; rozwija się niewydolność oddechowa, niewydolność serca oraz niewydolność nerek. W badaniach laboratoryjnych często stwierdza się znaczną małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczną oraz cechy aktywacji układu krzepnięcia (wymaga różnicowania z zakrzepową płamicą małopłytkową, zespołem hemolityczno-mocznicowym, sepsą i rozsianym krzepnięciem wewnątrznacyniowym [DIC]). Śmiertelność sięga 50%. [Źródło: Szczeklik 2017]

### Kryteria klasyfikacyjne i rozpoznanie

Do rozpoznania APS upoważnia spełnienie przynajmniej jednego kryterium klinicznego i jednego kryterium laboratoryjnego.

**Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne zespołu antyfosfolipidowego**

| Kryteria kliniczne zespołu antyfosfolipidowego:   |
|---|
| <b>1. Zakrzepica w naczyniach</b>   |
| Jeden lub więcej epizodów zakrzepicy w obrębie naczyń tętnicznych, żylnych albo włosowatych w obrębie jakiejkolwiek tkanki lub narządu, potwierdzonej metodami diagnostyki obrazowej, metodą Dopplera lub histopatologicznie. Nie zaliczono do kryteriów zakrzepicy żył powierzchniowych. W obrazie histopatologicznym zmianom zakrzepowym nie mogą towarzyszyć cechy zapalenia ściany naczyń |
| <b>2. Niepowodzenia położnicze</b>  |
| Jeden lub więcej przypadków obumarcia płodu morfologicznie prawidłowego o niewyjaśnionej przyczynie w okresie od 10. tygodnia ciąży (prawidłowa budowa płodu potwierdzona badaniem USG lub bezpośrednim)  |
| lub   |
| Jedno lub więcej przedwczesnych urodzeń prawidłowego noworodka przed 34. tygodniem ciąży z powodu rzucawki, ciężkiego stanu przedrzucawkowego bądź niewydolności łożyska  |
| lub   |
| 3 lub więcej kolejnych samoistnych poronień przed 10. tygodniem ciąży, gdy wykluczono ich przyczyny związane ze zmianami anatomicznymi bądź zaburzeniami hormonalnymi u matki oraz chromosomalnymi u obojga rodziców  |
| <b>3. Kryteria laboratoryjne:</b>   |
| Antykoagulant toczniowy (lupus anticoagulant – LA) w surowicy, wykryty 2 lub więcej razy w odstępie 12 tygodni metodami ustalonymi przez Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy  |
| Przeciwciała antykardiolipinowe (anticardiolipin antibodies – aCL) w klasie IgG i/lub IgM obecne w surowicy lub osoczu w średnim lub wysokim mianie (tj. > 40 GPL lub MPL albo > 99. percentyla) 2-krotnie w odstępie 12 tygodni, wykryte standaryzowaną metodą ELISA   |
| Przeciwciała przeciw $\beta 2$ -glikoproteinie ( $\beta 2$ -GPI) w klasie IgG i/lub IgM obecne w surowicy lub w osoczu (w mianie > 99. percentyla) 2-krotnie w odstępie 12 tygodni wykryte standaryzowaną metodą ELISA  |

Kryteria te nie mogą być stosowane u chorych, u których objawy wystąpiły w okresie krótszym niż 12 tygodni lub dłuższym niż 5 lat od momentu wykrycia aPL w surowicy. Zakrzepica żył powierzchniowych nie spełnia kryteriów klinicznych APS.

**Tabela 2. Kryteria katastroficznego zespołu antyfosfolipidowego (CAPS)**

| Kryteria katastroficznego zespołu antyfosfolipidowego (CAPS)  |
|---|
| 1. Zajęcie minimum 3 narządów, układów i/lub tkanek<br>2. Rozwój wszystkich objawów jednocześnie lub kolejno maksymalnie w ciągu tygodnia<br>3. Potwierdzenie histopatologiczne zamknięcia naczyń w przynajmniej jednym narządzie lub tkance<br>4. Potwierdzenie badaniami laboratoryjnymi obecności aPL w surowicy (2-krotnie w odstępie > 12 tygodni) |
| <b>Pewny CAPS:</b>  |
| 1. Spełnione są wszystkie 4 kryteria  |
| <b>Prawdopodobny CAPS:</b>  |
| 1. Spełnione wszystkie kryteria, ale potwierdzone zajęcie jedynie dwóch narządów i/lub układów<br>2. Spełnione wszystkie kryteria, ale tylko raz potwierdzona obecność aPL w surowicy<br>3. Spełnione kryteria 1., 2. i 4.<br>4. Spełnione kryteria 1., 3. i 4., przy czym rozwój wszystkich objawów w okresie od tygodnia do 1 miesiąca                |

[Źródło: Szczeklik 2017, Ostanek 2016]

**Leczenie i cele leczenia**

Aktualne postępowanie terapeutyczne w przypadku chorych z zespołem antyfosfolipidowym zostało przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 3. Proponowana strategia terapeutyczna u chorych z APS**

| Populacja pacjentów z APS  | Proponowana strategia terapeutyczna                         |
|--|---|
| <b>Zalecenia ogólne leczenia pacjentów z APS</b>   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>unikanie naczyniowych czynników ryzyka, takich jak: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, n. kotynizm;</li> <li>przeciwwskazane są środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny;</li> <li>profilaktyka z zastosowaniem heparyn niskocząsteczkowych w sytuacjach wzmożonego ryzyka (zabieg chirurgiczny, unieruchomienie);</li> <li>chorzy na TRU powinni mieć obowiązkowo wykonywane testy na obecność aPL.</li> </ul> |   |
| <b>Pierwotna profilaktyka powikłań zakrzepowych</b>  |   |
| pacjenci bez rozpoznanej choroby autoimmunologicznej (głównie TRU) z obecnością o profilu wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych*  | ASA   |
| pacjenci bez rozpoznanej choroby autoimmunologicznej bez obecności aPL o profilu wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych*   | zalecenia ogólne  |
| pacjenci z TRU i z obecnością aPL o profilu wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych*  | HDX + ASA   |
| pacjenci z TRU bez obecności aPL o profilu wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych*   | HDX   |
| kobiety z „położniczym” APS (OAPS) bez powikłań zakrzepowych w wywiadzie   | ASA   |
| <b>Wtórna profilaktyka powikłań zakrzepowych</b>   |   |
| pacjenci z pojedynczym oznaczeniem aPL, po kilku różnych wynikach badań, z epizodem zakrzepicy żyłnej lub tętniczej  | postępowanie jak w ogólnej populacji                        |
| pacjenci z ustalonym rozpoznaniem APS i pierwszym epizodem zakrzepicy żyłnej   | OA (INR 2–3)  |
| pacjenci z ustalonym rozpoznaniem APS i epizodem zakrzepicy tętniczej  | OA (INR 3–4) lub OA (INR 2–3) + ASA lub ASA                 |
| pacjenci bez TRU z pierwszym niezatorowym epizodem zakrzepicy tętniczej mózgu, bez obecności aPL o profilu wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych*   | ASA lub inne leczenie antyagregacyjne                       |
| pacjenci z ustalonym rozpoznaniem APS i nawracającymi epizodami zakrzepowymi pomimo leczenia przeciwzakrzepowego   | 1. Gwarancja terapeutycznego poziomu INR<br>2. OA (INR > 3) |
| pacjenci z ustalonym rozpoznaniem APS i z nawracającymi epizodami zakrzepowymi pomimo leczenia przeciwzakrzepowego przy INR > 3  | OA (INR > 3) + ASA lub + HDX, lub + rytuksymab              |
| pacjenci z seronegatywnym APS  | OA (INR w zależności od typu zakrzepicy)                    |

|  |  |
|--|--|
| pacjenci z obecnością aPL z zakrzepicą w wywiadzie niespełniający klinicznych lub laboratoryjnych kryteriów APS                      | OA (INR > 2)   |
| <b>Położniczy APS: opieka ogólna</b>   |  |
| ściśły nadzór nad matką i płodem sprawowany przez zespół wielospecjalistyczny (położnik, reumatolog, hematolog i neonatolog)         |  |
| badanie tętnic macicznych metodą Dopplera w 20. i 24. tygodniu ciąży oraz później  |  |
| monitorowanie ciśnienia tętniczego i białkomoczu   |  |
| zalecana jest profilaktyka przeciwzakrzepowa w okresie okołoporodowym  |  |
| pacjentki z obecnością aPL w pierwszej ciąży lub bez wcześniejszych niepowodzeń położniczych   | opieka ogólna lub ASA  |
| pacjentki z pewnym rozpoznaniem APS w pierwszej ciąży lub bez powikłań we wcześniejszych ciążach                                     | ściśle monitorowanie płodu i matki bez leczenia lub tylko ASA (75–100 mg/dobę)   |
| pacjentki z OAPS w postaci wczesnych niepowodzeń położniczych, bez zakrzepicy w wywiadzie  | ASA** lub ASA + LMWH w dawce profilaktycznej   |
| pacjentki z OAPS w postaci utrat ciąży lub z wcześniejszymi ciążami powikłanymi stanem przedzruciawkowym bądź niewydolnością łożyska | heparyna niefrakcjonowana w dawce profilaktycznej bądź średniej lub ASA (75–100 mg) + LMWH w dawce profilaktycznej w przypadku niepowodzenia: ASA (75–100 mg) + LMWH w dawce terapeutycznej, w przypadku niepowodzenia: dodatkowo Ig i.v |
| pacjentki z APS i zakrzepicą w wywiadzie   | ASA + LMWH (w pełnej dawce terapeutycznej) pochodne kumaryny mogą być stosowane od 14. tygodnia ciąży w przypadku niepowodzenia: dodatkowo Ig i.v.   |

\*przetrwaly LA(+) lub potrójnie pozytywny wynik na obecność aPL (aCL + anty-β<sub>2</sub>-GPI + LA), lub izolowana, utrzymująca się przewlekłe obecność aCL w mianie od średniego do wysokiego \*\*można rozważyć podawanie ASA już przed planowaną ciążą

**ASA** – kwas acetylosalicylowy w niskich dawkach (75–100 mg/dobę); **HDX** – hydroksychlorochina; **LMWH** – heparyna niskocząsteczkowa; **Ig i.v.** – immunoglobuliny i.v.; **OA** – doustne leczenie przeciwzakrzepowe (oral anticoagulation); **OAPS** – położniczy APS (obstetrical APS)

**Tabela 4. Postępowanie w przypadkach APS opornych na leczenie**

| Objawy kliniczne   | Leczenie  | Poziom rekomendacji                                    |
|--|---|--|
| <b>Postępowanie w przypadkach APS opornych na leczenie</b>                     |   |  |
| nawracająca zakrzepica   | 1) należy upewnić się co do wartości INR oczekiwanych w wyniku OA<br>2) zwiększyć intensywność OA (INR > 3)<br>3) dodanie ASA lub HDX do OA<br>4) dołączenie rytuksymabu do OA  | brak dostępnych badań na podstawie wyników klinicznych |
| pacjentki z nawracającymi powikłaniami ciąży; OAPS – postać oporna na leczenie | 1) ASA min. 4 tygodnie przed planowaną ciążą<br>2) LMWH tak szybko, jak to możliwe<br>3) we wczesnym okresie ciąży zwiększenie dawki LMWH (z profilaktycznej do pełnej);<br>4) dołączenie HDX lub prednizonu w małych dawkach (10–15 mg/dobę) w I trymestrze ciąży<br>5) dołączenie Ig i.v. do leczenia standardowego | brak dostępnych badań na podstawie wyników klinicznych |

U pacjentek z APS, które nie otrzymały profilaktyki przeciwzakrzepowej w okresie prenatalnym (tylko ASA) i bez innych dodatkowych czynników ryzyka zakrzepicy, należy zastosować LMWH tylko przez 7 dni po porodzie. Jeśli występuje dodatkowy czynnik ryzyka zakrzepicy, należy rozważyć przedłużenie leczenia do 6 tygodni.

**Czas leczenia.** W przypadku pierwszego epizodu zakrzepicy żyłnej u chorego z profilem aPL o niskim ryzyku powikłań zakrzepowych i znanym, odwracalnym czynnikiem indukującym zakrzepicę (np. unieruchomienie lub doustna antykoncepcja) czas leczenia może być ograniczony do 3–6 miesięcy.

**Leczenie przewlekłe** zaleca się u chorych, u których:

- zakrzepica żylna nie była spowodowana żadną szczególną sytuacją lub współistnieje ze stale utrzymującym się czynnikiem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych,
- zakrzepica żylna współistnieje z chorobą autoimmunologiczną,
- wystąpiła zatorowość płucna,

- występują aPLs o wysokim ryzyku powikłań zakrzepowych (trójpozytywność w zakresie aPL).

U chorych z wcześniejszymi epizodami zakrzepicy w wywiadzie leczenie przeciwzakrzepowe powinno być dożywotne, jakkolwiek rekomendowany czas terapii nie jest do końca sprecyzowany. Ryzyko nawrotu zakrzepicy jest najczęściej obserwowane w ciągu pierwszych 6. miesięcy od przerwania leczenia przeciwzakrzepowego.

**Leczenie CAPS.** Katastroficzny zespół antyfosfolipidowy jest stanem zagrażającym życiu i wymaga agresywnego leczenia, najlepiej w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej. Leczenie powinno obejmować:

- eliminację prawdopodobnego czynnika sprawczego, np. antybiotykoterapia w przypadku infekcji bakteryjnej,
- skuteczne postępowanie przeciwzakrzepowe,
- glikokortykoterapię,
- podanie immunoglobulin *i.v.* i/lub przeprowadzenie zabiegów plazmaferezy.

W leczeniu przeciwzakrzepowym zaleca się stosowanie heparyny niefrakcjonowanej (*unfractionated heparin* – UFH): 80 j.m./kg m.c. lub 500 j.m. w bolusie, a następnie 18 j.m./kg m.c. na godzinę w pompie.

Glikokortykosteroidy, np. metyloprednizolon, zaleca się w dawce 1000 mg/dobę *i.v.* przez 3–5 dni, a następnie 1–2 mg/kg m.c. na dobę.

Immunoglobuliny – w dawce 0,4 g/kg m.c. na dobę przez 4–5 dni.

[Źródło: Szczekł k 2017, Ostanek 2016]

## Rokowanie

Zależy od umiejscowienia, rozległości i częstości występowania zmian zakrzepowych oraz ich powikłań. Bezpośrednio zagrożenie życia wiąże się głównie z katastrofalnym APS. We wtórnym APS rokowanie zależy też od choroby podstawowej. Wpływ na rokowanie ma wczesne podjęcie właściwego leczenia.

[Źródło: Szczekł k 2017]

### 4.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

|  |   |
|--|---|
| <b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b> | Kiovig (immunoglobulina ludzka), roztwór do infuzji, fiolka à 100 mg/ml (30 g/300 ml)   |
| <b>Kod ATC</b>   | Surowice odpornościowe i immunoglobuliny: normalne immunoglobuliny ludzkie do podawania donaczyniowego (kod ATC: J06BA02)   |
| <b>Substancja czynna</b>                                     | Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg)  |
| <b>Wnioskowane wskazanie*</b>                                | Zespół antyfosfolipidowy (ICD-10: D89.9)  |
| <b>Dawkowanie na podstawie wniosku MZ**</b>                  | 1x/mies. 5x30g/300ml przez 5 kolejnych dni  |
| <b>Dawkowania z ChPL</b>                                     | <p>Dawka oraz schemat dawkowania zależą od wskazań do stosowania produktu leczniczego. W terapii zastępczej może zachodzić potrzeba ustalenia indywidualnej dawki leku dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej. Poniższe schematy dawkowania podano jako wskazówkę.</p> <p><i>Leczenie substytucyjne w pierwotnych zespołach niedoboru odporności</i></p> <p>Schemat dawkowania powinien doprowadzić do osiągnięcia stężenia minimalnego IgG (oznaczanego przed kolejnym wlewem dożylnym) o wartości co najmniej 5 do 6 g/l. Zrównoważenie poziomu przeciwciał wymaga od trzech do sześciu miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Zalecana dawka początkowa wynosi 0,4-0,8 g/kg, po czym podaje się dawkę co najmniej 0,2 g/kg co trzy do czterech tygodni. Do osiągnięcia stężenia minimalnego, wynoszącego 5-6 g/l jest wymagana dawka rzędu 0,2-0,8 g/kg/miesiąc. Odstęp pomiędzy dawkami po osiągnięciu stanu stacjonarnego wynosi 3-4 tygodnie.</p> <p>Należy dokonywać oznaczania i oceny stężeń minimalnych produktu leczniczego w odniesieniu do częstości występowania zakażeń. W celu zmniejszenia częstości występowania zakażeń może być konieczne zwiększenie dawki w celu uzyskania wyższego stężenia minimalnego.</p> <p><i>Hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których zawiodło profilaktyczne leczenie antybiotykami; hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na profilaktyczną immunizację pneumokokową; wrodzony AIDS i nawracające zakażenia.</i></p> |



|   |   |
|---|---|
|   | <p>Zalecana dawka wynosi 0,2-0,4 g/kg co trzy lub cztery tygodnie.</p> <p><i>Hipogammaglobulinemia u pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych</i></p> <p>Zalecana dawka wynosi 0,2-0,4 g/kg co trzy lub cztery tygodnie. Należy utrzymywać stężenia minimalne powyżej 5 g/l.</p> <p><i>Pierwotna małopłytkowość immunologiczna</i></p> <p>Istnieją dwa alternatywne schematy leczenia: 0,8-1 g/kg w pierwszym dniu leczenia, dawkę można powtórzyć jeden raz w ciągu 3 dni lub 0,4 g/kg na dobę przez okres od dwóch do pięciu dni. Leczenie można powtórzyć w przypadku nawrotu choroby.</p> <p><i>Zespół Guillain-Barré</i></p> <p>0,4 g/kg/dobę przez okres 5 dni.</p> <p><i>Choroba Kawasaki</i></p> <p>Należy podawać 1,6-2 g/kg w dawkach podzielonych przez okres od dwóch do pięciu dni lub 2,0 g/kg w postaci pojedynczej dawki. Pacjenci powinni otrzymywać równocześnie kwas acetylosalicylowy.</p> <p><i>Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)</i></p> <p>Dawka początkowa: 2 g/kg przez 2-5 dni. Dawka podtrzymująca: 1 g/kg co 2-4 tygodnie lub 2 g/kg co 4-8 tygodni.</p> |
| <b>Droga podania</b>                                      | Wlew dożylny  |
| <b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b> | 3 cykle   |
| <b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>              | <p>Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG obecne w normalnej populacji. Przygotowuje się ją zwykle z puli osocza, w której skład wchodzi nie mniej niż 1000 donacji. Ma ona rozkład podklas immunoglobulin G ściśle proporcjonalny do występującego w naturalnym osoczu ludzkim. Dostatecznie duże dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nienormalnie małe stężenie immunoglobulin G do prawidłowego zakresu.</p> <p>Mechanizm działania produktu leczniczego podawanego ze wskazań innych niż leczenie substytucyjne nie został w pełni wyjaśniony, lecz wiadomo, że obejmuje efekty immunomodulacyjne.</p>  |

Źródło: ChPL Kiovig, zlecenie MZ

\* Zgodnie z zapisami ChPL, Kiovig nie jest zarejestrowany w leczeniu zespołu antyfosfolipidowego, jednakże w zleceniu MZ nie przedstawiono informacji precyzującej opis choroby pacjenta, w tym obecności innych współtowarzyszących chorób autoimmunologicznych (wtórny zespół antyfosfolipidowy).

Ponadto Agencja zidentyfikowała pewne niejasności wynikające z przypisania do wnioskowanego wskazania kodu ICD-10 D89.9 obejmującego nieokreślone zaburzenia przebiegające z udziałem mechanizmów immunologicznych, niesklasyfikowanych gdzie indziej. Rozpoznanie D89.9 znajduje się w grupie kodów ICD-10 objętych finansowaniem immunoglobuliną ludzką w ramach programu lekowego *Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych*. Z kolei według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Pokrewnych Problemów Zdrowotnych, zespół antyfosfolipidowy opisano kodem D68.6 (inne trombofilie) jednakże z wykluczeniem powikłań położniczych<sup>1</sup>.

\*\* W zleceniu MZ nie przedstawiono dawkowania w przeliczeniu na kg masy ciała pacjenta.

#### 4.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

**Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

|   |   |
|---|---|
| <b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>   | <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 stycznia 2006 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 grudnia 2010 r.</p>  |
| <b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b> | <p>Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zespoły pierwotnych niedoborów odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał.</li> <li>• Hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których zawiodło profilaktyczne leczenie antybiotykami.</li> <li>• Hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na profilaktyczną immunizację pneumokokową.</li> <li>• Hipogammaglobulinemia u pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (ang. haematopoietic stem cell transplantation, HSCT).</li> <li>• Wrodzony AIDS i nawracające zakażenia.</li> </ul> <p>Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. ITP) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawień albo przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi.</li> <li>• Zespół Guillain-Barré.</li> <li>• Choroba Kawasaki.</li> </ul> |

<sup>1</sup> <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/D68.6>

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
|                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (ang. multifocal motor neuropathy — MMN).</li> </ul>  |
| <b>Status leku sierocego</b>          | Nd.  |
| <b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b> | <b>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</b><br>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. |

Źródło: ChPL Kiovig

## 5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Wystąpiono z prośbą o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinie od prof. dr hab. Krzysztofa Czajkowskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii), prof. dr hab. n. med. Marka Brzosko (Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii) oraz prof. dr hab. n. med. Haliny Batura – Gabryel (Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc).

Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 7 Opinie ekspertów – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia**

| Ekspert/uzyskany stan   |   | Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko<br>(Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii) |                  |
|-------------------------|---|---|------------------|
|                         |   | Stan przed leczeniem  | Stan po leczeniu |
| Zdolność poruszania się | Brak problemów z chodzeniem                                 |   |                  |
|                         | Jakieś problemy z chodzeniem                                | x   | x                |
|                         | Brak możliwości chodzenia                                   |   |                  |
| Samoopieka              | Brak problemów z samoopieką                                 |   |                  |
|                         | Jakieś problemy z samoopieką                                | x   | x                |
|                         | Brak możliwości mycia lub ubierania się                     |   |                  |
| Zwykłe czynności        | Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności            |   |                  |
|                         | Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych |   | x                |
|                         | Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych    | x   |                  |
| Ból/dyskomfort          | Brak odczuwania bólu i dyskomfortu                          |   |                  |
|                         | Umiarkowany ból lub dyskomfort                              | x   | x                |
|                         | Krańcowy ból lub dyskomfort                                 |   |                  |
| Niepokój/ przygnębienie | Brak niepokoju i przygnębienia                              |   | x                |
|                         | Umiarkowany niepokój i przygnębienie                        | x   |                  |
|                         | Krańcowy niepokój lub przygnębienie                         |   |                  |

**Tabela 8. Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg ekspertów klinicznych**

| Istotność wnioskowanej technologii medycznej         | Prof. dr hab. Krzysztof Czajkowski<br>(Konsultant Krajowy w dziedzinie położnictwa i ginekologii). | Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko<br>(Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii) |
|--|--|---|
| Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia  |  |   |
| Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia | x  | x   |
| Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi                 |  | x   |

|   |   |  |
|---|---|--|
| <b>Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość</b> |   |  |
| <b>Uzasadnienie opinii</b>  | - | <i>Śmiertelność w katastroficznym zespole antyfosfolipidowym wynosi 50%. Natomiast w przypadku uzyskania remisji u chorych na ten zespół większość chorych pozostaje w remisji. Nawroty choroby są rzadkie. Niestety w zespole antyfosfolipidowym część zmian ma charakter stały</i> |

Tabela 9. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego

| <b>Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego</b> | <b>Prof. dr hab. Krzysztof Czajkowski<br/>(Konsultant Krajowy w dziedzinie położnictwa i ginekologii).</b> | <b>Prof. dr hab. n. med. Marek Brzsko<br/>(Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii)</b>   |
|---|--|--|
| <b>Przedwczesny zgon</b>                              | X  | x  |
| <b>Niezdolność do samodzielnej egzystencji</b>        |  |  |
| <b>Niezdolność do pracy</b>                           |  | x  |
| <b>Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba</b>   | X  | x  |
| <b>Obniżenie jakości życia</b>                        | X  | x  |
| <b>Uzasadnienie opinii</b>                            | -  | <i>Katastroficzny zespół antyfosfolipidowy jest najczęstszą postacią zespołu antyfosfolipidowego. Śmiertelność wynosi ok. 50%. Wystąpienie udaru niedokrwinnego lub wad zastawkowych jest odpowiedzialne za przedwczesny zgon, obniżenie jakości życia i niezdolność do pracy.</i> |



## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1. Opis metodyki

Strategia wyszukiwania została przeprowadzona przez analityków Agencji w dniu 22.06.2018 r. Przeszukano następujące bazy pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych z/bez metaanaliz) dotyczących zastosowania produktu Kiovig (immunoglobulina ludzka) w leczeniu zespołu antyfosfolipidowego: MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wyłączenia publikacji do przeglądu.

**Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego**

| Parametr              | Kryteria włączenia  | Kryteria wyłączenia  | Uwagi AOTMiT   |
|-----------------------|---|--|--|
| <b>Populacja</b>      | Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym  | Inna niż wymieniono  | W zleceniu MZ nie przedstawiono informacji precyzującej opis populacji docelowej.  |
| <b>Interwencja</b>    | Immunoglobulina ludzka stosowana w postaci roztworu do infuzji  | Inna niż wymieniono  | Wniosek o ratunkowy dostęp do technologii lekowej Kiovig nie zawiera szczegółowego opisu dawkowania immunoglobuliny ludzkiej w przeliczeniu na masę ciała pacjenta, w związku z czym dawkowanie wnioskowanej technologii nie stanowiło kryterium włączenia/wyłączenia. |
| <b>Komparatory</b>    | Dowolny   | -  | -  |
| <b>Punkty końcowe</b> | Dowolne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa   | Nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;                          | -  |
| <b>Typ badań</b>      | Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia; prospektywne badania eksperymentalne z grupą kontrolną; prospektywne badania obserwacyjne z grupą kontrolną; badania jednoramienne, opracowania wtórne (przeгляды systematyczne i niesystematyczne) | Inne niż wymieniono, np. opisy przypadków, abstrakty konferencyjne, badania retrospektywne | -  |
| <b>Inne kryteria</b>  | Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim, pełnotekstowe publikacje  | Inne niż wymieniono  | -  |

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14. *Załączniki*

### 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonej strategii wyszukiwania odnaleziono 5 prospektywnych badań eksperymentalnych (Branch 2000, Dendrinis 2008, Triolo 2003, Sciascia 2012, Tenti 2013) które spełniały kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Dodatkowo odnaleziono również 1 opracowanie wtórne (metaanalizę Wu 2014). W odnalezionych publikacjach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo immunoglobuliny ludzkiej stosowanej w leczeniu zespołu antyfosfolipidowego.

Spośród odnalezionych publikacji, 3 badania stanowiły próby randomizowane (Branch 2000, Dendrinis 2008 i Triolo 2003), w których skuteczność immunoglobuliny ludzkiej porównywano z heparynami drobnocząsteczkowymi/ niefrakcjonowanymi stosowanymi łącznie z niskimi dawkami kwasu acetylosalicylowego w populacji kobiet z nawracającymi poronieniami związanymi z zespołem antyfosfolipidowym. Badania RCT Dendrinis 2008 i Triolo 2003 uwzględniono również w metaanalizie Wu 2014.

Immunoglobulinę ludzką w porównaniu z leczeniem standardowym u pacjentów z APS oceniano również w nierandomizowanym badaniu Tenti 2013.

Z kolei badanie Sciascia 2012 było jednoramiennym badaniem eksperymentalnym, w którym stosowanie immunoglobuliny ludzkiej oceniano u pacjentów z APS z nawracającymi zdarzeniami zakrzepowymi oraz u pacjentów z historią poronień lub przedwczesnego porodu

Agencja nie odnalazła badań klinicznych dotyczących stosowania immunoglobuliny ludzkiej u pacjentów z CAPS, jednakże w ramach dodatkowych informacji, przedstawiono dane z międzynarodowego rejestru pacjentów z CAPS opracowanego przez *European Forum on Antiphospholipid Antibodies*. W rejestrze dokumentowane są dane kliniczne, laboratoryjne i lecznicze wszystkich opublikowanych przypadków CAPS, a celem opublikowanego raportu Cervera 2008 było omówienie cech klinicznych i laboratoryjnych, czynników wywołujących CAPS, a także przedstawienie metod i efektów leczenia u 280 pacjentów z katastroficznym zespołem antyfosfolipidowym.

### 6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono charakterystykę badań jednoramiennych włączonych do przeglądu.

**Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego**

| ID badania, cel, źródło finansowania   | Metodyka   | Charakterystyka populacji  | Punkty końcowe  |
|--|--|--|---|
| <p><b>Branch 2000</b></p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności dożyłnej immunoglobuliny stosowanej w zespole antyfosfolipidowym podczas ciąży</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd.</p>  | <p>Pilotażowe badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie</p> <p><u>Interwencja:</u> dożylna immunoglobulina (1 g/kg masy ciała) przez 2 kolejne dni każdego miesiąca do 36 tygodnia ciąży + niskie dawki aspiryny (81 mg/d) + 7 500-10 000 jednostek niefrakcjonowanej heparyny we wstrzyknięciu podskórnym co 12 godzin.</p> <p><u>Komparator:</u> placebo + niskie dawki aspiryny (81 mg/d) + 7 500-10 000 jednostek niefrakcjonowanej heparyny we wstrzyknięciu podskórnym co 12 godzin.</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> bd.</p> | <p>Do badania włączono 16 kobiet <math>\leq</math> 12 tyg. ciąży, spełniających kryteria dotyczące zespołu antyfosfolipidowego, które losowo przydzielonych do otrzymywania dożyłnej immunoglobuliny stosowanej łącznie z heparyną i niską dawką kwasu acetylosalicylowego (n = 7) lub do grupy placebo (n = 9), w której pacjentki otrzymywały heparyny + niskie dawki kwasu acetylosalicylowego.</p> | <p>Punkty końcowe dotyczące ciąży obejmowały obecność lub brak stanu przedrzucawkowego, małowodzie, nieprawidłowe wyniki badań płodowych, trombocytopenię matki oraz klinicznie widoczną chorobę zakrzepowo-zatorową (żylną lub tętniczą).</p> <p>Punkty końcowe dotyczące noworodków obejmowały przeżycie, wiek ciążowy przy porodzie, masę noworodka i występowanie wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu, krwotoków śródkomorowych, niewydolność oddechową lub martwicę zapalenie jelit.</p> |
| <p><b>Dendrinos 2008</b></p> <p><u>Cel:</u> Porównanie heparyny drobnocząsteczkowej (LMW) i małej dawki aspiryny z immunoglobuliną dożylną (IVIG) w leczeniu zespołu antyfosfolipidowego u kobiet z nawracającymi spontanicznymi poronieniami przed 10 tygodniem ciąży.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd.</p> | <p>Prospektywne, porównawcze badanie randomizowane</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>IVIG (Sandoglobulin) – 400 mg/kg co 28 dni, podawana do 38 tygodnia ciąży a bo do czasu poronienia.</p> <p><u>Komparator:</u> LMW plus niskie dawki aspiryny – dzienna dawka heparyny 4500 IU, podawana do 38 tygodnia ciąży albo do czasu poronienia, dzienna dawka aspiryny 75 mg, podawana do 32 tygodnia ciąży a bo do czasu poronienia.</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> bd.</p>   | <p>Do badania włączono 85 pacjentek w wieku 18-39 lat z przeciwciałami APL, u których wystąpiły <math>\geq</math> 3 poronienia przed 10 tygodniem ciąży. Kobiety przydzielono losowo do grup otrzymujących heparynę LMW z małą dawką kwasu acetylosalicylowego lub IVIG.</p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek żywych porodów.</li> <li>• Utraty płodów w pierwszym trymestrze.</li> </ul>  |

| <p><b>Triolo 2003</b></p> <p><u>Cel:</u> porównanie 2 najskuteczniejszych schematów terapeutycznych: dożylniej immunoglobuliny (IVIg) i heparyny drobnocząsteczkowej (LMW) z niską dawką aspiryny u kobiet z nawracającymi poronieniami związanymi z przeciwciałami antyfosfolipidowymi (aPL).</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd.</p> | <p>Prospektywne, porównawcze badanie randomizowane</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Dawkowanie IVIG (IgVENA N) – 400 mg/kg/dzień przez dwa kolejne dni co miesiąc, podawana do 31 tygodnia ciąży a bo do czasu poronienia.</p> <p><u>Komparator:</u> LMW plus niskie dawki aspiryny – dzienna dawka heparyny 5700 IU, podawana do 37 tygodnia ciąży a bo do czasu poronienia, dzienna dawka aspiryny 75 mg, podawana do 34 tygodnia ciąży a bo do czasu poronienia;</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> bd.</p>   | <p>Do badania włączono 40 kobiet z nawracającymi poronieniami (co najmniej 3 przypadki) i wielokrotnie pozytywnymi wynikami testu na anty-kardiolipinę lub antykoagulant toczniowy.</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba żywych urodzeń</li> </ul> |                                    |                                  |                   |             |      |          |                   |                           |                  |      |          |  |                               |                  |      |               |                               |                               |                  |      |               |                                |                               |                  |   |
|---|---|--|---|------------------------------------|----------------------------------|-------------------|-------------|------|----------|-------------------|---------------------------|------------------|------|----------|--|-------------------------------|------------------|------|---------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------|------|---------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------|---|
| <p><b>Sciascia 2012</b></p> <p><u>Cel:</u> Zbadanie długoterminowego działania wysokodawkowej immunoglobuliny dożylniej (IVIg) w małej grupie pacjentów z nawrotowym pierwotnym zespołem antyfosfolipidowym (APS) opornym na leczenie konwencjonalne.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd.</p>  | <p>Badanie jednoramienne eksperymentalne, prospektywne, nierandomizowane</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>IVIg podawany dożylnie w trzech kolejnych dziennych wlewach w dawce 0.4 g/kg/dobę każdego miesiąca przez 3 miesiące, po których następowała jedna infuzja w miesiącu przez kolejne 9 miesięcy.</p> <p>IVIg podawane były w skojarzeniu z hydroksychlorochiną (HCQ), a u pacjentów z udarem mózgu także z kwasem acetylosalicylowym (ASA).</p> <p>Średni czas obserwacji 89,2 miesiące, zakres 61-114</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> bd.</p> | <p>Do badania włączono 5 pacjentów, 4 kobiety, średni wiek 41,5 lat (zakres 31-76 lat), z wcześniej udokumentowaną zakrzepicą w pierwotnym APS (1 tętnicza, 4 żyłne) kwalifikujących się do leczenia IVIG z powodu nawracających zdarzeń zakrzepowych (4 nawracające zakrzepice żyłne, 2 udary niedokrwienne mózgu związane z niedowładem połowicznym, 2 zatorowości płucnej płuc, 1 incydent zakrzepowy na filtrze żyły głównej) pomimo stosowania konwencjonalnej terapii antykoagulantami. U wszystkich pacjentów występowały przeciwciała antyjądrowe (ANA) o niskim mianie bez innych znaków i objawów układowego tocznia rumieniowatego.</p> <p><b>Tabela 12. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z analizy Sciascia 2012</b></p> <table border="1" data-bbox="994 850 1720 1327"> <thead> <tr> <th>Wiek /płeć</th> <th>Stosowana terapia w czasie nawrotu</th> <th>Nawracające zdarzenia zakrzepowe</th> <th>Wskazanie do IVIg</th> <th>Profil aPL*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>38/M</td> <td>OAT, HCQ</td> <td>Zatorowość płucna</td> <td>Nieprzestrzeganie zaleceń</td> <td>Wysokiego ryzyka</td> </tr> <tr> <td>54/K</td> <td>OAT, HCQ</td> <td>Zakrzepica żył głębokich + zatorowość płucna</td> <td>Nawrót mimo trwającej terapii</td> <td>Wysokiego ryzyka</td> </tr> <tr> <td>76/K</td> <td>OAT, ASA, HCQ</td> <td>Udar, zakrzepica żyły głównej</td> <td>Nawrót mimo trwającej terapii</td> <td>Wysokiego ryzyka</td> </tr> <tr> <td>72/K</td> <td>ASA, OAT, HCQ</td> <td>Zakrzepica żył głębokich, udar</td> <td>Nawrót mimo trwającej terapii</td> <td>Wysokiego ryzyka</td> </tr> </tbody> </table> | Wiek /płeć  | Stosowana terapia w czasie nawrotu | Nawracające zdarzenia zakrzepowe | Wskazanie do IVIg | Profil aPL* | 38/M | OAT, HCQ | Zatorowość płucna | Nieprzestrzeganie zaleceń | Wysokiego ryzyka | 54/K | OAT, HCQ | Zakrzepica żył głębokich + zatorowość płucna | Nawrót mimo trwającej terapii | Wysokiego ryzyka | 76/K | OAT, ASA, HCQ | Udar, zakrzepica żyły głównej | Nawrót mimo trwającej terapii | Wysokiego ryzyka | 72/K | ASA, OAT, HCQ | Zakrzepica żył głębokich, udar | Nawrót mimo trwającej terapii | Wysokiego ryzyka | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiany w profilu przeciwciał antyfosfolipidowych aPL</li> <li>• Przeżycie wolne od zakrzepicy</li> </ul> |
| Wiek /płeć  | Stosowana terapia w czasie nawrotu  | Nawracające zdarzenia zakrzepowe   | Wskazanie do IVIg   | Profil aPL*                        |                                  |                   |             |      |          |                   |                           |                  |      |          |  |                               |                  |      |               |                               |                               |                  |      |               |                                |                               |                  |   |
| 38/M  | OAT, HCQ  | Zatorowość płucna  | Nieprzestrzeganie zaleceń   | Wysokiego ryzyka                   |                                  |                   |             |      |          |                   |                           |                  |      |          |  |                               |                  |      |               |                               |                               |                  |      |               |                                |                               |                  |   |
| 54/K  | OAT, HCQ  | Zakrzepica żył głębokich + zatorowość płucna   | Nawrót mimo trwającej terapii   | Wysokiego ryzyka                   |                                  |                   |             |      |          |                   |                           |                  |      |          |  |                               |                  |      |               |                               |                               |                  |      |               |                                |                               |                  |   |
| 76/K  | OAT, ASA, HCQ   | Udar, zakrzepica żyły głównej  | Nawrót mimo trwającej terapii   | Wysokiego ryzyka                   |                                  |                   |             |      |          |                   |                           |                  |      |          |  |                               |                  |      |               |                               |                               |                  |      |               |                                |                               |                  |   |
| 72/K  | ASA, OAT, HCQ   | Zakrzepica żył głębokich, udar   | Nawrót mimo trwającej terapii   | Wysokiego ryzyka                   |                                  |                   |             |      |          |                   |                           |                  |      |          |  |                               |                  |      |               |                               |                               |                  |      |               |                                |                               |                  |   |

|   |   | 31/K   | ASA, OAT,<br>HCQ | Zakrzepica<br>żył głębokich<br>(2 zdarzenia) | Nawrót mimo<br>trwającej terapii | Wysokiego<br>ryzyka |          |  |                                    |                    |          |         |          |     |     |   |           |          |                          |                  |                  |                      |  |  |         |   |   |             |   |   |        |   |   |                        |  |  |            |   |   |                    |   |   |                                       |  |  |                          |   |   |  |   |   |      |   |   |                         |   |   |                             |   |   |                                |  |  |           |   |   |  |   |   |  |
|---|---|--|------------------|--|----------------------------------|---------------------|----------|--|------------------------------------|--------------------|----------|---------|----------|-----|-----|---|-----------|----------|--------------------------|------------------|------------------|----------------------|--|--|---------|---|---|-------------|---|---|--------|---|---|------------------------|--|--|------------|---|---|--------------------|---|---|---------------------------------------|--|--|--------------------------|---|---|--|---|---|------|---|---|-------------------------|---|---|-----------------------------|---|---|--------------------------------|--|--|-----------|---|---|--|---|---|--|
|   |   | * zgodnie ze skalą oceny APS Risk Scale; M - mężczyzna; K - kobieta; OAT - doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. oral anticoagulation therapy); HCQ - hydroksychlorochina (ang. hydroxychloroquine); ASA - kwas acetylosalicylowy (ang. acetylsalicylic acid); IVIg - dożylna immunoglobulina (ang. intravenous immunoglobulin); aPL - przeciwciała antyfosfolipidowe (ang. antiphospholipid antibodies)  |                  |  |                                  |                     |          |  |                                    |                    |          |         |          |     |     |   |           |          |                          |                  |                  |                      |  |  |         |   |   |             |   |   |        |   |   |                        |  |  |            |   |   |                    |   |   |                                       |  |  |                          |   |   |  |   |   |      |   |   |                         |   |   |                             |   |   |                                |  |  |           |   |   |  |   |   |  |
| <p><b>Tenti 2013</b></p> <p><u>Cel:</u> Prospektywna ocena długoterminowego działania IVIg w małej grupie pacjentów z pierwotnym lub wtórnym APS w połączeniu z terapią standardową.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd.</p> | <p>Otwarte, prospektywne, porównawcze badanie</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>W grupie I pacjenci stosowali IVIg w miesięcznych dawkach 0.4 g/kg/dobę w połączeniu ze standardową terapią. leczenie stosowano przez dwa kolejne lata wrzesień 2012 - sierpień 2012</p> <p><u>Komparator:</u> standardowa terapia przeciwzakrzepowa</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> bd.</p> | <p>Do analizy włączono 14 pacjentów (12 kobiet i 2 mężczyzn), w wieku od 31 do 62 lat, z pierwotnym lub wtórnym APS, których podzielono na dwie grupy. Rozpoznanie APS było oparte na stwierdzeniu zakrzepicy żyłnej i/lub tętniczej w historii choroby lub nawracających poronieniach przy obecności APL, zgodnie z kryteriami APS.</p> <p><b>Tabela 13. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Tenti 2013</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Grupa I<br/>IVIg + standardowa<br/>terapia</th> <th>Grupa II<br/>standardowa<br/>terapia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wiek (średnia ±SD)</td> <td>47.2±6.5</td> <td>45±10.7</td> </tr> <tr> <td>Płeć M/K</td> <td>1/6</td> <td>1/6</td> </tr> <tr> <td>Czas trwania choroby (średnia ±SD) [lata]</td> <td>10.3±3.58</td> <td>12.4±4.5</td> </tr> <tr> <td>Pierwotny/wtórny APS (n)</td> <td>3/4<sup>^</sup></td> <td>6/1<sup>^</sup></td> </tr> <tr> <td>Skala ryzyka APS (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>wysokie</td> <td>7</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>umiarkowane</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>niskie</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Śmiertelność płodu (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>poronienie</td> <td>1</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>przedwczesny poród</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Wcześniejsze zdarzenia zakrzepowe (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>zakrzepica żył głębokich</td> <td>2</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>zakrzepica żył głębokich+zatorowość płucna</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>udar</td> <td>4</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>zakrzepica żył szyjnych</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>zakrzepica tętnicy nerkowej</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Leczenie przeciwzakrzepowe (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>warfaryna</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td></td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> |                  |  |                                  |                     | Parametr | Grupa I<br>IVIg + standardowa<br>terapia | Grupa II<br>standardowa<br>terapia | Wiek (średnia ±SD) | 47.2±6.5 | 45±10.7 | Płeć M/K | 1/6 | 1/6 | Czas trwania choroby (średnia ±SD) [lata] | 10.3±3.58 | 12.4±4.5 | Pierwotny/wtórny APS (n) | 3/4 <sup>^</sup> | 6/1 <sup>^</sup> | Skala ryzyka APS (n) |  |  | wysokie | 7 | 6 | umiarkowane | 0 | 1 | niskie | 0 | 0 | Śmiertelność płodu (n) |  |  | poronienie | 1 | 4 | przedwczesny poród | 2 | 1 | Wcześniejsze zdarzenia zakrzepowe (n) |  |  | zakrzepica żył głębokich | 2 | 3 | zakrzepica żył głębokich+zatorowość płucna | 2 | 1 | udar | 4 | 3 | zakrzepica żył szyjnych | 0 | 1 | zakrzepica tętnicy nerkowej | 1 | 0 | Leczenie przeciwzakrzepowe (n) |  |  | warfaryna | 3 | 4 |  | 2 | 0 | <ul style="list-style-type: none"> <li>występowanie jakichkolwiek zdarzeń zakrzepowych</li> <li>laboratoryjny pomiar przeciwciał antyfosfolipidowych.</li> </ul> |
| Parametr  | Grupa I<br>IVIg + standardowa<br>terapia  | Grupa II<br>standardowa<br>terapia   |                  |  |                                  |                     |          |  |                                    |                    |          |         |          |     |     |   |           |          |                          |                  |                  |                      |  |  |         |   |   |             |   |   |        |   |   |                        |  |  |            |   |   |                    |   |   |                                       |  |  |                          |   |   |  |   |   |      |   |   |                         |   |   |                             |   |   |                                |  |  |           |   |   |  |   |   |  |
| Wiek (średnia ±SD)  | 47.2±6.5  | 45±10.7  |                  |  |                                  |                     |          |  |                                    |                    |          |         |          |     |     |   |           |          |                          |                  |                  |                      |  |  |         |   |   |             |   |   |        |   |   |                        |  |  |            |   |   |                    |   |   |                                       |  |  |                          |   |   |  |   |   |      |   |   |                         |   |   |                             |   |   |                                |  |  |           |   |   |  |   |   |  |
| Płeć M/K  | 1/6   | 1/6  |                  |  |                                  |                     |          |  |                                    |                    |          |         |          |     |     |   |           |          |                          |                  |                  |                      |  |  |         |   |   |             |   |   |        |   |   |                        |  |  |            |   |   |                    |   |   |                                       |  |  |                          |   |   |  |   |   |      |   |   |                         |   |   |                             |   |   |                                |  |  |           |   |   |  |   |   |  |
| Czas trwania choroby (średnia ±SD) [lata]   | 10.3±3.58   | 12.4±4.5   |                  |  |                                  |                     |          |  |                                    |                    |          |         |          |     |     |   |           |          |                          |                  |                  |                      |  |  |         |   |   |             |   |   |        |   |   |                        |  |  |            |   |   |                    |   |   |                                       |  |  |                          |   |   |  |   |   |      |   |   |                         |   |   |                             |   |   |                                |  |  |           |   |   |  |   |   |  |
| Pierwotny/wtórny APS (n)  | 3/4 <sup>^</sup>  | 6/1 <sup>^</sup>   |                  |  |                                  |                     |          |  |                                    |                    |          |         |          |     |     |   |           |          |                          |                  |                  |                      |  |  |         |   |   |             |   |   |        |   |   |                        |  |  |            |   |   |                    |   |   |                                       |  |  |                          |   |   |  |   |   |      |   |   |                         |   |   |                             |   |   |                                |  |  |           |   |   |  |   |   |  |
| Skala ryzyka APS (n)  |   |  |                  |  |                                  |                     |          |  |                                    |                    |          |         |          |     |     |   |           |          |                          |                  |                  |                      |  |  |         |   |   |             |   |   |        |   |   |                        |  |  |            |   |   |                    |   |   |                                       |  |  |                          |   |   |  |   |   |      |   |   |                         |   |   |                             |   |   |                                |  |  |           |   |   |  |   |   |  |
| wysokie   | 7   | 6  |                  |  |                                  |                     |          |  |                                    |                    |          |         |          |     |     |   |           |          |                          |                  |                  |                      |  |  |         |   |   |             |   |   |        |   |   |                        |  |  |            |   |   |                    |   |   |                                       |  |  |                          |   |   |  |   |   |      |   |   |                         |   |   |                             |   |   |                                |  |  |           |   |   |  |   |   |  |
| umiarkowane   | 0   | 1  |                  |  |                                  |                     |          |  |                                    |                    |          |         |          |     |     |   |           |          |                          |                  |                  |                      |  |  |         |   |   |             |   |   |        |   |   |                        |  |  |            |   |   |                    |   |   |                                       |  |  |                          |   |   |  |   |   |      |   |   |                         |   |   |                             |   |   |                                |  |  |           |   |   |  |   |   |  |
| niskie  | 0   | 0  |                  |  |                                  |                     |          |  |                                    |                    |          |         |          |     |     |   |           |          |                          |                  |                  |                      |  |  |         |   |   |             |   |   |        |   |   |                        |  |  |            |   |   |                    |   |   |                                       |  |  |                          |   |   |  |   |   |      |   |   |                         |   |   |                             |   |   |                                |  |  |           |   |   |  |   |   |  |
| Śmiertelność płodu (n)  |   |  |                  |  |                                  |                     |          |  |                                    |                    |          |         |          |     |     |   |           |          |                          |                  |                  |                      |  |  |         |   |   |             |   |   |        |   |   |                        |  |  |            |   |   |                    |   |   |                                       |  |  |                          |   |   |  |   |   |      |   |   |                         |   |   |                             |   |   |                                |  |  |           |   |   |  |   |   |  |
| poronienie  | 1   | 4  |                  |  |                                  |                     |          |  |                                    |                    |          |         |          |     |     |   |           |          |                          |                  |                  |                      |  |  |         |   |   |             |   |   |        |   |   |                        |  |  |            |   |   |                    |   |   |                                       |  |  |                          |   |   |  |   |   |      |   |   |                         |   |   |                             |   |   |                                |  |  |           |   |   |  |   |   |  |
| przedwczesny poród  | 2   | 1  |                  |  |                                  |                     |          |  |                                    |                    |          |         |          |     |     |   |           |          |                          |                  |                  |                      |  |  |         |   |   |             |   |   |        |   |   |                        |  |  |            |   |   |                    |   |   |                                       |  |  |                          |   |   |  |   |   |      |   |   |                         |   |   |                             |   |   |                                |  |  |           |   |   |  |   |   |  |
| Wcześniejsze zdarzenia zakrzepowe (n)   |   |  |                  |  |                                  |                     |          |  |                                    |                    |          |         |          |     |     |   |           |          |                          |                  |                  |                      |  |  |         |   |   |             |   |   |        |   |   |                        |  |  |            |   |   |                    |   |   |                                       |  |  |                          |   |   |  |   |   |      |   |   |                         |   |   |                             |   |   |                                |  |  |           |   |   |  |   |   |  |
| zakrzepica żył głębokich  | 2   | 3  |                  |  |                                  |                     |          |  |                                    |                    |          |         |          |     |     |   |           |          |                          |                  |                  |                      |  |  |         |   |   |             |   |   |        |   |   |                        |  |  |            |   |   |                    |   |   |                                       |  |  |                          |   |   |  |   |   |      |   |   |                         |   |   |                             |   |   |                                |  |  |           |   |   |  |   |   |  |
| zakrzepica żył głębokich+zatorowość płucna  | 2   | 1  |                  |  |                                  |                     |          |  |                                    |                    |          |         |          |     |     |   |           |          |                          |                  |                  |                      |  |  |         |   |   |             |   |   |        |   |   |                        |  |  |            |   |   |                    |   |   |                                       |  |  |                          |   |   |  |   |   |      |   |   |                         |   |   |                             |   |   |                                |  |  |           |   |   |  |   |   |  |
| udar  | 4   | 3  |                  |  |                                  |                     |          |  |                                    |                    |          |         |          |     |     |   |           |          |                          |                  |                  |                      |  |  |         |   |   |             |   |   |        |   |   |                        |  |  |            |   |   |                    |   |   |                                       |  |  |                          |   |   |  |   |   |      |   |   |                         |   |   |                             |   |   |                                |  |  |           |   |   |  |   |   |  |
| zakrzepica żył szyjnych   | 0   | 1  |                  |  |                                  |                     |          |  |                                    |                    |          |         |          |     |     |   |           |          |                          |                  |                  |                      |  |  |         |   |   |             |   |   |        |   |   |                        |  |  |            |   |   |                    |   |   |                                       |  |  |                          |   |   |  |   |   |      |   |   |                         |   |   |                             |   |   |                                |  |  |           |   |   |  |   |   |  |
| zakrzepica tętnicy nerkowej   | 1   | 0  |                  |  |                                  |                     |          |  |                                    |                    |          |         |          |     |     |   |           |          |                          |                  |                  |                      |  |  |         |   |   |             |   |   |        |   |   |                        |  |  |            |   |   |                    |   |   |                                       |  |  |                          |   |   |  |   |   |      |   |   |                         |   |   |                             |   |   |                                |  |  |           |   |   |  |   |   |  |
| Leczenie przeciwzakrzepowe (n)  |   |  |                  |  |                                  |                     |          |  |                                    |                    |          |         |          |     |     |   |           |          |                          |                  |                  |                      |  |  |         |   |   |             |   |   |        |   |   |                        |  |  |            |   |   |                    |   |   |                                       |  |  |                          |   |   |  |   |   |      |   |   |                         |   |   |                             |   |   |                                |  |  |           |   |   |  |   |   |  |
| warfaryna   | 3   | 4  |                  |  |                                  |                     |          |  |                                    |                    |          |         |          |     |     |   |           |          |                          |                  |                  |                      |  |  |         |   |   |             |   |   |        |   |   |                        |  |  |            |   |   |                    |   |   |                                       |  |  |                          |   |   |  |   |   |      |   |   |                         |   |   |                             |   |   |                                |  |  |           |   |   |  |   |   |  |
|   | 2   | 0  |                  |  |                                  |                     |          |  |                                    |                    |          |         |          |     |     |   |           |          |                          |                  |                  |                      |  |  |         |   |   |             |   |   |        |   |   |                        |  |  |            |   |   |                    |   |   |                                       |  |  |                          |   |   |  |   |   |      |   |   |                         |   |   |                             |   |   |                                |  |  |           |   |   |  |   |   |  |

|   |  |                          |   |                |  |
|---|--|--------------------------|---|----------------|--|
|   |  | ASA                      | 2 | 1              |  |
|   |  | warfaryna + ASA          | 0 | 2              |  |
|   |  | acenokumarol             |   |                |  |
|   |  | Terapia towarzysząca (n) |   |                |  |
|   |  | HCQ                      | 0 | 2 <sup>^</sup> |  |
|   |  | azatiopryna              | 3 | 0 <sup>^</sup> |  |
| <sup>^</sup> p<0.05 test chi2; M - mężczyzna; K - kobieta; HCQ - hydroksychlorochina (ang. hydroxychlorquine); ASA - kwas acetylosalicylowy (ang. acetylsalicylic acid); IVIg - dożylna immunoglobulina (ang. intravenous immunoglobulin) |  |                          |   |                |  |

## 6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Ograniczenia jakości badań:

- Randomizowane, porównawcze badania oceniające skuteczność immunoglobuliny ludzkiej w zespole antyfosfolipidowym (Branch 2000, Dendrinos 2008, Triolo 2003) odnaleziono tylko dla populacji kobiet w ciąży/ z nawracającymi poronieniami występującymi w przebiegu APS.
- Dowody naukowe dotyczące skuteczności stosowania immunoglobuliny ludzkiej u pacjentów z APS niezwiązanym z powikłaniami położniczymi były bardzo ograniczone i dotyczyły pacjentów z zakrzepicą żylną/tętniczą. Dane kliniczne dla tej populacji pacjentów przedstawiono w oparciu o wyniki nierandomizowanych badań Sciascia 2012 oraz Tenti 2013, charakteryzujących niewielką liczbą włączonych pacjentów (odpowiednio 5 i 14 pacjentów).
- W badaniu Sciascia 2012 immunoglobulina podawana była w skojarzeniu z hydroksychlorochiną (HCQ), a u pacjentów z udarem mózgu także z kwasem acetylosalicylowym (ASA), z kolei w badaniu Branch 2000, w połączeniu z heparynami i kwasem acetylosalicylowym .
- W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego analizowano skuteczność immunoglobuliny ludzkiej na podstawie preparatów innych niż Kiovig.

## 6.3. Wyniki skuteczności

### Branch 200

Wyniki: W obu grupach wyniki dotyczące przebiegu ciąży były podobne, zakończone porodem żywych noworodków po 32 tyg. ciąży. Wskaźniki powikłań przedporodowych, takie jak stan przedrzucawkowy, ograniczenie wzrostu płodu i niewydolność łożyska również były podobne w obu grupach. Chociaż średni wiek ciążowy przy porodzie (grupa IVIG: 34,8 tygodni, grupa placebo: 36,7 tygodnia) i masa urodzeniowa (grupa IVIG: 2432,9 g; grupa placebo: 2604,4 g) były zbliżone pomiędzy grupami, to liczba porodów przedwczesnych (poród w ciąży <37 tygodni) była istotnie statystycznie wyższa w grupie IVIG (P = .01). Wskazania do porodu przedwczesnego obejmowały stan przedrzucawkowy (3 przypadki) i małowodzie (2 przypadki).

Wśród pacjentek stosujących dożylną immunoglobulinę raportowano mniej przypadków ograniczenia wzrostu płodu (grupa IVIG: 0%, grupa placebo: 33%) i hospitalizacji noworodka (grupa IVIG: 14%, grupa placebo, 44%) niż w grupie placebo, ale różnice te nie były istotne statystycznie.

**Tabela 14. Porównanie wyników dotyczących ciąży pomiędzy pacjentami stosującymi IVIG a grupą kontrolną**

|  | Grupa IVIG<br>(N = 7) | Grupa placebo<br>(N = 9) | Istotność<br>statystyczna |
|--|-----------------------|--------------------------|---------------------------|
| Wiek ciążowy przy porodzie (tygodnie, średnia ± SD)                        | 34.8 ± 1.46           | 36.7 ± 2.72              | P = .09                   |
| Masa urodzeniowa (g, średnia ± SD)   | 2432.9 ± 430.4        | 2604.4 ± 1001.1          | P = .65                   |
| Poród przedwczesny (wiek ciążowy <37 tyg.)                                 | 7 (100%)              | 3 (33%)                  | P = .01                   |
| Małowodzie   | 2 (28%)               | 2 (22%)                  | P = .61                   |
| Ograniczenie wzrostu wewnątrzmacicznego (masa urodzeniowa ≤ 10 percentyla) | 1 (14%)               | 3 (33%)                  | P = .39                   |
| Zaburzenia płodowe   | 0 (0%)                | 3 (33%)                  | P = .15                   |
| Stan przedrzucawkowy   | 3 (44%)               | 1 (11%)                  | P = .19                   |

**Tabela 15. Porównanie wyników dotyczących stanu zdrowia noworodków pomiędzy pacjentami stosującymi IVIG a grupą kontrolną**

|   | Grupa IVIG<br>(N = 7) | Grupa placebo<br>(N = 9) | Istotność<br>statystyczna |
|---|-----------------------|--------------------------|---------------------------|
| Przyjęcie na oddział intensywnej terapii noworodkowej | 1 (14%)               | 4 (44%)                  | P = .23                   |

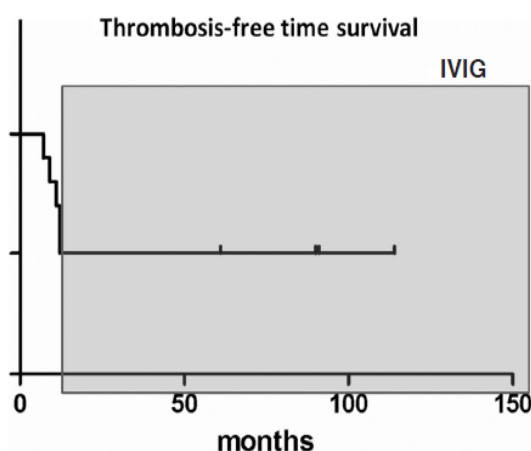
|   |        |                |         |
|---|--------|----------------|---------|
| Długość pobytu w oddziale intensywnej terapii (dni, średnia $\pm$ SD) | 21*    | 20.8 $\pm$ 9.6 | -       |
| Długość konieczności stosowania respiratora (dni, średnia $\pm$ SD)   | 1*     | 3.0 $\pm$ 2.8  | -       |
| Zespół niewydolności oddechowej niemowląt                             | 0 (0%) | 1 (11%)        | P = .56 |

\* Wartości reprezentują jednego pacjenta, brak SD.

**Wnioski:** Dodanie dożylniej immunoglobuliny do terapii skojarzonej heparyny i niskich dawek kwasu acetylosalicylowego nie poprawiło wyników w zakresie położnictwa i stanu zdrowia noworodków w porównaniu do standardowego schematu leczenia.

### Sciaccia 2012

**Wyniki:** U 5 leczonych pacjentów nie wystąpiły zakrzepice (średni czas follow up 89.2 mies. [61-114 mies.]). Wynik w skali VAS (0-10) poprawił się po leczeniu IVIG: na początku wynosił średnio 3.5 pkt. [3.0-5.0], a na końcu terapii 7.35 pkt. [9.9-6.0] ( $p=0.05$ ). Pomimo poprawy klinicznej nie odnotowano różnic istotnych statystycznie odnośnie zmiany profilu przeciwciał antyfosfolipidowych aPL przed i po leczeniu IVIg, mierzonym w 6, 12 i 24 mies.



**Rysunek 1. Przeżycie wolne od zakrzepicy.** Przeżycie wolne od zdarzeń u pacjentów z APS przez i po leczeniu IVIg. Nie odnotowano nawrotów po podaniu IVIg (zaznaczone na wykresie) w porównaniu do czasu sprzed badania, kiedy podawano jedynie terapię standardową. Oszacowano metodą Kaplana-Meiera.

**Wnioski:** Długoterminowe otwarte badanie na małej kohorcie pacjentów z APS wysokiego ryzyka wykazało, że IVIg w skojarzeniu z hydroksychlorochiną jest skuteczny w zapobieganiu zakrzepicom. Dla pełnego zrozumienia mechanizmu działania oraz zbadania skuteczności i optymalnego dawkowania IVIg w APS wymagane są poprawnie zaprojektowane badania kliniczne. Obecnie stosowanie IVIg jest ograniczone przez koszty oraz dostępność.

### Tenti 2013

**Wyniki:** W czasie okresu follow up, w gr. I nie odnotowano zakrzepic potwierdzonych klinicznie lub w badaniach obrazowych. W II gr. po 8 mies. follow up u 1 pacjenta wystąpiła zakrzepica żył głębokich. Ponadto 1 osoba doznała trzech kolejnych napadów padaczkowych w ciągu jednego miesiąca po 1 roku follow up; rezonans magnetyczny potwierdził, że ataki te związane były z niedokrwieniem. U innego pacjenta po 7 mies. follow up wystąpiło porażenie lewej strony ciała; badanie CT wykazało 2 nowe małe ogniskowe zmiany hipodensyjne w tylnej gałęzi oraz 1 w kolanie. Na końcu badania w gr. I zaobserwowano istotny statystycznie spadek miana przeciwciał kardiolipinowych (aCL) klasy IgG oraz IgM w porównaniu do wartości wyjściowej (kolejno  $p<0.01$  i  $p<0.05$ ), przy braku znamiennych statystycznie różnic w tym zakresie w gr. II. Jeśli chodzi o skalę ryzyka APS, na początku badania wszyscy pacjenci ( $n=7$ ) przydzieleni do I grupy należeli do wysokiego ryzyka, a po 2-letnim okresie follow-up do wysokiego ryzyka sklasyfikowano 2 pacjentów. Co do tolerancji leczenia IVIg, podczas infuzji u 1 pacjenta wystąpiły skutki uboczne, takie jak ból głowy i zaczerwienienie twarzy, które nie było na tyle mocne, że nie doprowadziło do przerwania leczenia. Ponadto, nie odnotowano żadnych zmian w rutynowych badaniach krwi.



**Wnioski:** Terapia IVIg może stanowić dodatkową lub ratunkową opcję u niektórych pacjentów z APS w przypadku nawracających zakrzepic, chociaż szerokie stosowanie może być ograniczone przez koszty oraz dostępność. Co więcej, potrzeba dalszych badań klinicznych na większej próbie dla zrozumienia mechanizmu działania oraz ustalenia optymalnej dawki IVIg.

### Triolo 2003

**Wyniki:** Odsetek żywych urodzeń był wyższy w grupie pacjentek otrzymujących LMW + niskie dawki aspiryny (84%) w porównaniu do pacjentek otrzymujących IVIG (57%), różnica była istotna statystycznie.

Odsetek poronień w pierwszym trymestrze był wyższy w grupie pacjentek otrzymujących IVIG (29%) w porównaniu do pacjentek otrzymujących LMW + niskie dawki aspiryny (11%), jednak różnica nie była istotna statystycznie.

**Tabela 16. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo na podstawie badania Triolo 2003**

| Punkty końcowe  | IVIG       | LMW + niskie dawki aspiryny | p    |
|---|------------|-----------------------------|------|
| Żywe porody, n (%)  | 12 (57)    | 16 (84)                     | 0,06 |
| Czas trwania ciąży, średnia +/- SD [tygodnie]                     | 38,3+/-2,1 | 38,7+/-2,4                  | 0,67 |
| Masa urodzeniowa średnia +/- SD [mg]                              | 3246+/-218 | 3298+/-236                  | 0,46 |
| Przedwczesny poród  | 1          | 0                           | -    |
| niemowlęta przyjmowane na oddział intensywnej opieki noworodkowej | 1          | 0                           | -    |
| Wady wrodzone   | 0          | 0                           | -    |
| Cięcia cesarskie  | 1          | 0                           | -    |
| Utrata płodu w pierwszym trymestrze, n (%)                        | 6 (29)     | 2 (11)                      | -    |
| Utrata płodu po 13 tygodniach, n                                  | 2          | 0                           | -    |
| śmierć wewnątrzmaciczna, n  | 1          | 1                           | -    |

**Wnioski:** leczenie heparyną LMW i niską dawką aspiryny prowadzi do istotnie wyższego odsetka żywych urodzeń u kobiet z nawracającymi poronieniami związanymi z obecnością przeciwciał antyfosfolipowych w porównaniu do pacjentów otrzymujących IVIG.

Długotrwałe stosowanie heparyny LMW wiąże się także z niewielkimi powikłaniami i może wymagać mniejszej liczby badań laboratoryjnych.

### Dendrinos 2009

Odsetek żywych urodzeń był wyższy w grupie pacjentek otrzymujących LMW + niskie dawki aspiryny (29/40 - 72,5%) w porównaniu do pacjentek otrzymujących IVIG (15/38 - 39,5%), różnica pomiędzy dwiema grupami była istotna statystycznie ( $p = 0,003$ ).

Odsetek poronień w pierwszym trymestrze był wyższy w grupie pacjentek otrzymujących IVIG (21/38) w porównaniu do pacjentek otrzymujących LMW + niskie dawki aspiryny (11/40), różnica była istotna statystycznie ( $p=0,01$ ).

**Tabela 17. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo na podstawie badania Dendrinos 2009**

| Punkty końcowe  | IVIG       | LMW + niskie dawki aspiryny | p     |
|---|------------|-----------------------------|-------|
| Żywe porody, n (%)  | 15 (39,5%) | 29 (72,5%)                  | 0,003 |
| Czas trwania ciąży, średnia +/- SD [tygodnie]                     | -          | -                           | -     |
| Masa urodzeniowa średnia +/- SD [mg]                              | 3232+/-324 | 3134+/-233                  | 0,32  |
| Przedwczesny poród  | 1          | 2                           | 0,58  |
| niemowlęta przyjmowane na oddział intensywnej opieki noworodkowej | -          | -                           | -     |
| Wady wrodzone   | -          | -                           | -     |
| Cięcia cesarskie  | 2          | 8                           | 0,28  |
| Utrata płodu w pierwszym trymestrze, n                            | 21         | 11                          | 0,01  |
| Utrata płodu po 13 tygodniach, n                                  | -          | -                           | -     |
| śmierć wewnątrzmaciczna, n  | 2          | 0                           | 0,14  |

**Wnioski:** leczenie heparyną LMW i niską dawką aspiryny prowadzi do istotnie wyższego odsetka żywych urodzeń u kobiet z nawracającymi poronieniami związanymi z zespołem antyfosfolipidowym niż w przypadku IVIG.

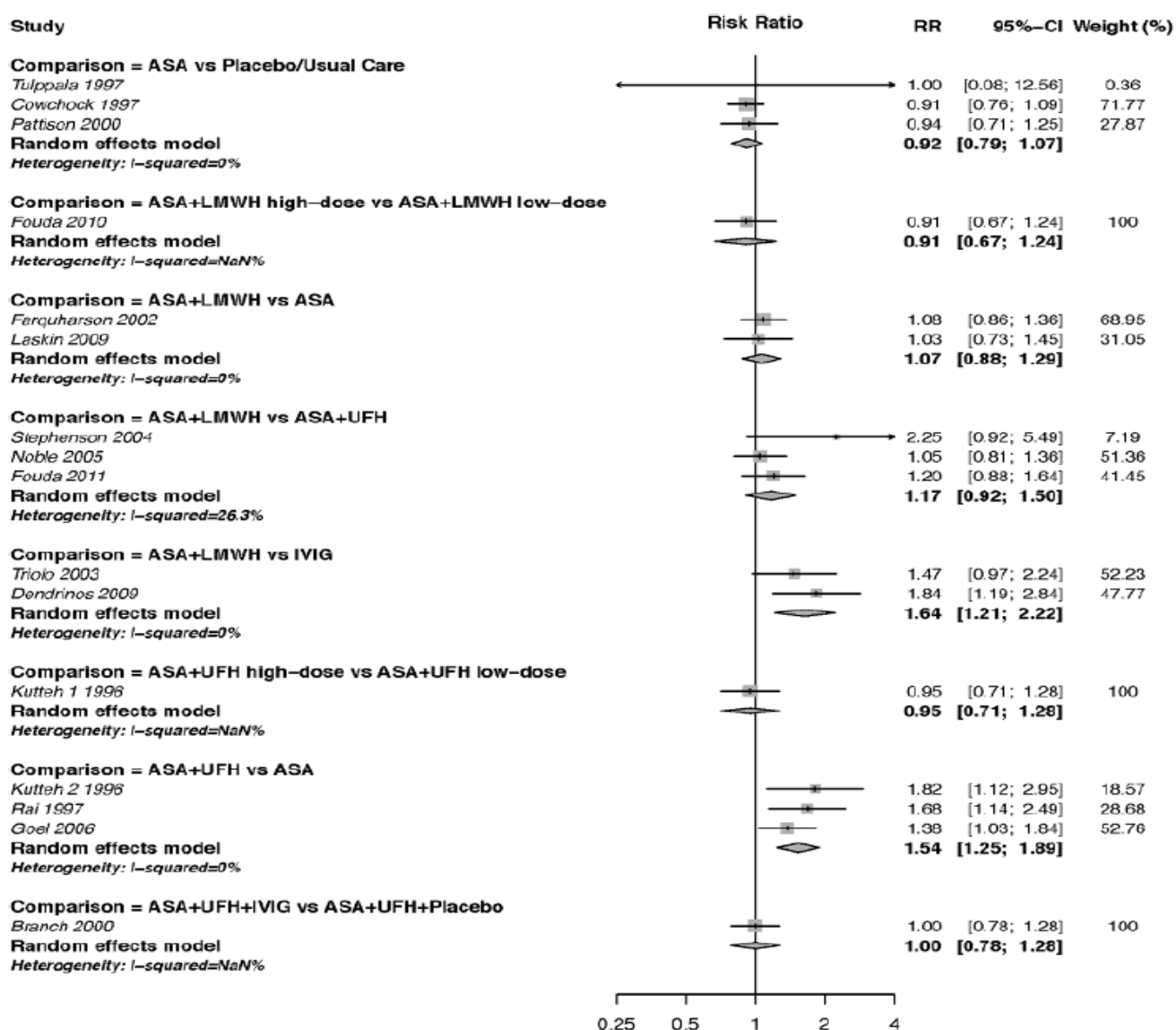
### 6.3.1. Dodatkowa analiza skuteczności

#### Wu 2014 - metaanaliza

**Cel:** Istnieje polemika dotycząca optymalnego leczenia zespołu antyfosfolipidowego u kobiet w ciąży. Stąd celem przeprowadzonego przeglądu systematycznego i metaanalizy było określenie skuteczności różnych farmakoterapii zespołu APS wśród kobiet w ciąży.

**Metodyka:** Przeszukano bazy Cochrane Library, Embase oraz Medline do czerwca 2013 r. Włączano badania RCT dotyczące stosowania aspiryny, heparyny drobnocząsteczkowej LMWH, heparyny niefrakcjonowanej UFH i dożylnych immunoglobulin IVIG u kobiet w ciąży z APS. Dane na temat żywych urodzeń zbierane były przy zastosowaniu modelu losowego (random effects model).

**Wyniki:** Do metaanalizy włączono 16 badań RCT (n=803). Wykazano, iż połączenie aspiryny i UFH zwiększa wskaźnik żywych urodzeń w porównaniu do samej aspiryny: RR=1.54 (95%CI: 1.25; 1.89). Natomiast skojarzenie aspiryny z LMWH dało podobny wynik jak w przypadku stosowania samej aspiryny: RR=1.07 (95%CI: 0.88; 1.29). Połączenie aspiryny i LMWH zwiększało odsetek żywych urodzeń w porównaniu do IVIG: RR=1.64 (95%CI: 1.21; 2.22). Wyniki pozostałych porównań nie były istotne statystycznie, choć niektórym oszacowaniom towarzyszyły szerokie przedziały ufności, co nie wykluczało istotnych klinicznie różnic.



Rysunek 2. Wykres typu forest plot przedstawiający wyniki metaanalizy na temat skuteczności różnych terapii u kobiet w ciąży z APS.

RR – ryzyko względne; CI – przedział ufności; ASA – aspiryna; LMWH – heparyny drobnocząsteczkowe; UFH – niefrakcjonowane heparyny; IVIG – dożylnie immunoglobuliny.

Wnioski: Metaanaliza wykazała, iż skojarzenie aspiryny z UFH skutkuje wyższym wskaźnikiem żywych urodzeń niż w przypadku samej aspiryny. Natomiast połączenie aspiryny z LMWH wykazało wyższość nad IVIG.

### Raport Cervera 2008

Z uwagi na brak badań klinicznych dotyczących stosowania immunoglobuliny ludzkiej w katastrofalnym zespole antyfosfolipidowym, w ramach dodatkowych informacji przedstawiono dane z międzynarodowego rejestru pacjentów z CAPS (CAPS Registry) stworzonego przez *European Forum on Antiphospholipid Antibodies* - grupy badawczej zajmującej się opracowywaniem wielośrodkowych projektów na dużych populacjach chorych z APS. W rejestrze dokumentowane są dane kliniczne, laboratoryjne i lecznicze wszystkich opublikowanych przypadków CAPS.

Celem raportu Cervera 2008 było omówienie cech klinicznych i laboratoryjnych, czynników wywołujących CAPS, a także przedstawienie metod i efektów leczenia pacjentów z katastroficznym zespołem antyfosfolipidowym.

#### Charakterystyka pacjentów

W raporcie analizowano przypadki 280 pacjentów z CAPS włączonych do rejestru do 2008 r., wśród których 201 (72%) stanowiły kobiety i 79 (28%) mężczyźni. Średnia wieku wynosiła 37 lat (zakres 11-60 lat). Ogółem 129 (46%) pacjentów cierpiało na pierwotną postać APS, u 112 (40%) pacjentów stwierdzono APS w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego i u 25 (9%) w przebiegu innych chorób autoimmunologicznych. Katastrofalny epizod był pierwszym objawem APS u 129 (46%) pacjentów. Pierwszym objawem klinicznym w chwili katastrofalnego epizodu APS było powikłanie płucne w 24% przypadków, objaw neurologiczny w 18% i zaburzenia funkcjonowania nerek u 18% pacjentów. Podczas epizodu katastrofalnego u większości pacjentów stwierdzono zaburzenia funkcjonowania narządów w obrębie jamy brzusznej, głównie nerek (71%), wątroby (33%), przewodu żołądkowo-jelitowego (25%), śledziony (19%), nadnerczy (13%) i trzustki. (8%).

Czynnik wywołujący wystąpił u 53% pacjentów, z czego najczęściej były to infekcje (22%), zabiegi chirurgiczne (10%), odstawienie leków antykoagulacyjnych, leki (7%), powikłania położnicze (7%) i nowotwory (5%).

#### Leczenie

Najczęściej stosowanymi metodami leczenia były leki przeciwzakrzepowe (87%), steroidy (86%), plazmafereza (39%), cyklofosfamid (36%) i dożylnie immunoglobuliny (IVIG) (22%). Jednak większość pacjentów otrzymywała kombinację leków, głównie antykoagulantów + steroidów (20%) lub antykoagulantów + steroidów + plazmafereza lub IVIG (17%).

#### Wyniki

Spośród 280 pacjentów, 123 (44%) zmarło w czasie epizodu katastroficznego APS. Porównując obecność pojedynczej terapii lub brak leczenia, powrót do zdrowia występował częściej u pacjentów leczonych lekami przeciwzakrzepowymi (63% w porównaniu do 22%,  $p < 0,0001$ ). Ponieważ jednak większość pacjentów otrzymywała leczenie skojarzone, wyższy wskaźnik powrotu do zdrowia uzyskano dzięki połączeniu antykoagulantów, kortykosteroidów z plazmaferezą i / lub IVIG (69% w porównaniu do 54%), chociaż różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej ( $p = 0,089$ ).

**Tabela 18. Leczenie stosowane u 280 pacjentów z katastrofalnym APS z rejestru CAPS**

| Metody leczenia                 | Liczba leczonych pacjentów | (%)  |
|---------------------------------|----------------------------|------|
| Leki przeciwzakrzepowe (AC)     | 244                        | (87) |
| Kortykosteroidy (CS)            | 241                        | (86) |
| Plazmafereza (PE)               | 109                        | (39) |
| Cyklofosfamid                   | 101                        | (36) |
| Immunoglobuliny (IVIG)          | 62                         | (22) |
| Leki przeciwplatekcyjne (AG)    | 28                         | (10) |
| Pacjenci leczeni tylko AC+ CS   | 56                         | (20) |
| AC + CS + PE i/lub IVIG         | 48                         | (17) |
| AC + CS + Cyklo + PE i/lub IVIG | 39                         | (14) |
| AC + CS + Cyklo                 | 22                         | (8)  |

|                      |    |     |
|----------------------|----|-----|
| AC + CS + PE         | 20 | (7) |
| AC + CS + Cyklo + PE | 19 | (7) |
| AC + CS + IVIG       | 17 | (6) |

### Wnioski

Katastrofalny APS jest rzadkim, ale potencjalnie zagrażającym życiu stanem, który wymaga dużej świadomości klinicznej. U większości pacjentów z tym schorzeniem ujawnia się mikroangiopatia - tj. choroba naczyń okluzyjnych atakująca głównie małe naczynia różnych narządów, szczególnie nerek, płuc, mózgu, serca i wątroby, z niewielką liczbą pacjentów tylko doświadczających typowych okluzji dużego naczynia widocznych w podstawowym APS. Nagłe zaburzenie układu krzepnięcia indukowane przez aPL jest wysoce prawdopodobne w tej grupie pacjentów, ale w większości z nich czynniki wywołujące pozostają nieznane. Formą terapii jest w takich przypadkach kombinacja leków przeciwzakrzepowych ze steroidami i próby osiągnięcia szybkiego zmniejszenia miana aPL za pomocą plazmaferezy i / lub IVIG.

W poniższej tabeli przedstawiono również opinie Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii na temat skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii

**Tabela 19. Opinie ekspertów – skuteczność praktyczna**

| Ekspert                | Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko (Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii)  |
|------------------------|---|
| Skuteczność praktyczna | <i>Leczenie dużymi dawkami immunoglobulin 0,4 g/kg m.c. przez 4-5 dni ma zastosowanie i jest polecane u chorych z rozpoznaniem zespołem katastroficznym (śmiertelność wynosi wówczas ok/ 50%). Jest również skuteczny u chorych na zespół antyfosfolipidowy u kobiet w ciąży opornych na stosowane leczenie aspiryną i heparyną drobnocząsteczkową (nie ma jednak ustalonych dokładnych wskazań do stosowania immunoglobulin). Ma zastosowanie w leczeniu małopłytkowości opornej na leczenie glikokortykosteroidami. Skuteczność leku jest duża. Nie ma jednak badań klinicznych randomizowanych, które by to udokumentowały. Opisy przypadków i serii przypadków wskazują na skuteczność tego sposobu leczenia. Doświadczenia własne wskazują również na skuteczność tego sposobu leczenia.</i> |

## 7. Bezpieczeństwo stosowania

### Wyniki bezpieczeństwa stosowania immunoglobuliny ludzkiej chorych z zespołem antyfosfolipidowym na podstawie badań klinicznych odnalezionych w wyniku strategii wyszukiwania

**Tenti 2013** - tylko u jednego pacjenta podczas infuzji immunoglobuliny raportowano lekkie działania niepożądane niepowodujące przerwania terapii, takie jak bóle głowy i zaczerwienienie twarzy. Ponadto nie znaleziono żadnych zmian w rutynowych badaniach krwi.

**Triolo 2003** - W obu grupach zaobserwowano jedynie działania niepożądane o łagodnym nasileniu, z wyjątkiem przypadku wystąpienia stanu przedrzucawkowego i przedwczesnego pęknięcia błony płodowej odpowiednio u kobiety leczonej IVIG i u kobiet leczonej heparyną LMW i aspiryną.

**Dendrinos 2009** - U jednej pacjentki leczonej heparyną LMW i aspiryną w niskich dawkach zostało zdiagnozowane w 28 tygodniu przerwanie łożyska. Nudności, niedociśnienie i tachykardię obserwowano u 3 pacjentek przyjmujących IVIG. Żadna z kobiet nie rozwinęła powikłań zakrzepowo-zatorowych podczas ciąży lub po porodzie. Nie zaobserwowano spadku gęstości kości w odcinku kręgosłupa lędźwiowego u 12 kobiet przyjmujących heparynę plus aspiryną. Zaobserwowano nieprawidłowy kariotyp odpowiednio u jednej pacjentki stosującej heparynę LMW i aspiryną oraz u trzech pacjentek stosujących IVIG, różnica nie była istotna statystycznie ( $p = 0,57$ ).

## 7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania substancji czynnej: deferyazyroks na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Kiovig.

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Mogą niekiedy występować takie działania niepożądane, jak: dreszcze, bóle głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, bóle stawów, obniżone ciśnienie krwi umiarkowany ból krzyża.

Rzadko normalne ludzkie immunoglobuliny mogą powodować nagłe obniżenie ciśnienia krwi oraz, w odosobnionych przypadkach, wstrząs anafilaktyczny, nawet wówczas, gdy pacjent nie wykazywał nadwrażliwości po poprzednim podaniu leku.

Po podawaniu normalnej ludzkiej immunoglobuliny zaobserwowano odwracalne przypadki aseptycznego zapalenia opon mózgowych i rzadkie przypadki przemijających reakcji skórnych.

U pacjentów, zwłaszcza mających grupy krwi A, B i AB, obserwowano odwracalne reakcje hemolityczne. Po zastosowaniu wysokiej dawki leczenia IVIg rzadko może występować niedokrwistość hemolityczna wymagająca przetoczenia.

Obserwowano podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy i(lub) ostrą niewydolność nerek.

Bardzo rzadko: reakcje zakrzepowo-zatorowe, takie jak zawał serca, udar, zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich.

Tabele poniżej przedstawiają klasyfikację układów narządowych MedDRA. W tabeli 20 wymieniono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, a w tabeli 21 — działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstości występowania oceniano według następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 20. Częstość działań niepożądanych w badaniach klinicznych produktu leczniczego KIOVIG**

| Klasyfikacja układów narządowych MedDRA | Działanie niepożądane  | Częstość       |
|---|--|----------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze      | Zapalenie oskrzeli, zapalenie jamy nosowej i gardła  | Często         |
|   | Przewlekłe zapalenie zatok, zakażenia grzybicze, zakażenia, zakażenia nerek, zapalenie zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych, bakteryjne zakażenia dróg moczowych, aseptyczne zapalenie opon mózgowych | Niezbyt często |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego      | Niedokrwistość, limfadenopatia   | Często         |
| Zaburzenia układu immunologicznego      | Nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna  | Niezbyt często |
| Zaburzenia endokrynologiczne            | Zaburzenia czynności tarczycy  | Niezbyt często |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania     | Zmniejszony apetyt   | Często         |
| Zaburzenia psychiczne                   | Bezsennałość, lęk  | Często         |
|   | Drażliwość   | Niezbyt często |
| Zaburzenia układu nerwowego             | Bóle głowy   | Bardzo często  |
|   | Zawroty głowy, migrena, parestezje, zaburzenia czucia skórnoego  | Często         |
|   | Amnezja, dyzartria, zaburzenia smaku, zaburzenia równowagi, drżenie  | Niezbyt często |
| Zaburzenia oka                          | Zapalenie spojówek   | Często         |
|   | Ból oka, obrzęk oka  | Niezbyt często |
| Zaburzenia ucha i błędnika              | Zawroty głowy, płyn w uchu środkowym   | Niezbyt często |

|  |   |                |
|--|---|----------------|
| Zaburzenia serca   | Tachykardia   | Często         |
| Zaburzenia naczyniowe  | Nadciśnienie tętnicze   | Bardzo często  |
|  | Zaczerwienienie twarzy  | Często         |
|  | Ochłodzenie obwodowych części ciała, zapalenie żył  | Niezbyt często |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Kaszel, wydzielina z nosa, astma, przekrwienie śluzówki jamy nosowej, bóle jamy ustnej i gardła, duszności  | Często         |
|  | Obrzęk śluzówki jamy ustnej i gardła  | Niezbyt często |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Nudności  | Bardzo często  |
|  | Biegunka, wymioty, ból brzucha, niestrawność  | Często         |
|  | Rozdęcie brzucha  | Niezbyt często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Wysypka   | Bardzo często  |
|  | Skłonność do siniaków, świąd, pokrzywka, zapalenie skóry, rumień  | Często         |
|  | Obrzęk naczynioruchowy, ostra pokrzywka, zimne poty, reakcje nadwrażliwości na światło, nocne poty, nadmierne pocenie się   | Niezbyt często |
| Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej             | Bóle pleców, bóle stawów, bóle kończyn, ból mięśni, kurcze mięśni, osłabienie mięśni  | Często         |
|  | Drganie pęczkowe mięśni   | Niezbyt często |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                              | Białkomocz  | Niezbyt często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | Odczyny miejscowe (np. ból w miejscu wlewu, obrzęk, odczyn/świąd), gorączka, zmęczenie  | Bardzo często  |
|  | Dreszcze, obrzęk, dolegliwości grypopodobne, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, osłabienie, złe samopoczucie, stężenie mięśni   | Często         |
|  | Ucisk w klatce piersiowej, uczucie gorąca, uczucie pieczenia, obrzęk  | Niezbyt często |
| Badania diagnostyczne  | Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zmniejszenie liczby krwinek białych, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zmniejszenie wartości hematokrytu, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, zwiększenie częstości oddechów | Niezbyt często |

Tabela 21. Częstość działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

| Klasyfikacja układów narządowych MedDRA                        | Działanie niepożądane   | Częstość |
|--|---|----------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             | Hemoliza  | Nieznana |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             | Wstrząs anafilaktyczny  | Nieznana |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Przemijający napad niedokrwienny, mózgowy epizod naczyniowy       | Nieznana |
| Zaburzenia serca   | Zawał serca   | Nieznana |
| Zaburzenia naczyniowe  | Niedociśnienie, zakrzepica żył głębokich                          | Nieznana |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Zatorowość płucna, obrzęk płuc                                    | Nieznana |
| Badania diagnostyczne  | Dodatni bezpośredni odczyn Coombsa, zmniejszenie nasycenia tlenem | Nieznana |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach                      | Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc                           | Nieznana |



## 8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zgodnie ze zleceniem MZ, ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Kiovig (immunoglobulina ludzka) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych dotyczy wskazania: zespół antyfosfolipidowy (ICD-10: D89.9) co nie odpowiada zapisom wskazań rejestracyjnych produktu Kiovig.

Preparat Kiovig jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów z:

- zespołami pierwotnych niedoborów odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał;
- hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej, u których zawiodło profilaktyczne leczenie antybiotykami;
- hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na profilaktyczną immunizację pneumokokową;
- hipogammaglobulinemią po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (HSCT);
- wrodzonym AIDS i nawracającymi zakażeniami;
- pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ang. ITP) z dużym ryzykiem krwawień albo przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi;
- zespołem Guillain-Barré;
- chorobą Kawasaki;
- wieloogniskową neuropatią ruchową (MMN).

Określenie korzyści zdrowotnych stosowania immunoglobuliny ludzkiej było ograniczone ze względu na brak w zleceniu MZ informacji precyzującej opis choroby pacjenta.

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania odnaleziono randomizowane, porównawcze badania oceniające skuteczność immunoglobuliny ludzkiej w zespole antyfosfolipidowym (Branch 2000, Dendrinos 2008, Triolo 2003) w populacji kobiet w ciąży/ z nawracającymi poronieniami występującymi w przebiegu APS. Wyniki badań Dendrinos 2008, Triolo 2003 wykazały, że leczenie heparyną drobnocząsteczkową w połączeniu z niską dawką aspiryny prowadzi do istotnie wyższego odsetka żywych urodzeń u kobiet z nawracającymi poronieniami związanymi z obecnością przeciwciał antyfosfolipowych w porównaniu do pacjentów otrzymujących IVIG. Z kolei wyniki badania Branch 2000 wykazały, że dodanie dożyłnej immunoglobuliny do terapii skojarzonej heparyny i niskich dawek kwasu acetylosalicylowego nie poprawiło wyników w zakresie położnictwa i stanu zdrowia noworodków w porównaniu do standardowego schematu leczenia.

Wnioski z badań znalazły potwierdzenie w opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. Krzysztofa Czajkowskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii), który w swojej opinii podkreślił, że brak jest w piśmiennictwie danych potwierdzających skuteczność stosowania preparatu Kiovig w położnictwie, natomiast leczenie APS w zakresie ginekologii i położnictwa jest ograniczone do podawania preparatów zawierających kwas acetylosalicylowy lub heparyny drobnocząsteczkowej. Z kolei zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Marka Brzosko (Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii), Kiovig wykazuje skuteczność u kobiet w ciąży chorych na zespół antyfosfolipidowy opornych na stosowanie aspiryny i heparyny drobnocząsteczkowej.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że dożylnie podawane immunoglobuliny (IVIG) u ciężarnych kobiet z zespołem antyfosfolipidowym nie jest rekomendowane ze względu na brak potwierdzonej skuteczności IVIG w prawidłowo zaprojektowanych badaniach oraz wyjątkowo wysokie koszty terapii IVIG (wytyczne ACOG 2012).

Dowody naukowe dotyczące skuteczności stosowania immunoglobuliny ludzkiej u pacjentów z APS niezwiązanym z powikłaniami położniczymi były bardzo ograniczone i dotyczyły pacjentów z zakrzepicą żylną/tętniczą. Dane kliniczne dla tej populacji pacjentów przedstawiono w oparciu o wyniki nierandomizowanych badań Sciascia 2012 oraz Tenti 2013, charakteryzujących niewielką liczbą włączonych pacjentów (odpowiednio 5 i 14 pacjentów). Wyniki badań wykazały, że immunoglobulina ludzka wykazuje skuteczność w zapobieganiu zakrzepicom i może stanowić dodatkową lub ratunkową opcję u niektórych pacjentów z APS w przypadku nawracających zakrzepic.

Natomiast w opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii, preparat Kiovig stosowany jest w APS o fatalnym przebiegu i w tym przypadku zwiększa szansę przeżycia osoby chorej. Opinie ekspertów potwierdzają zapisy wytycznych SHARE 2017 oraz BSH 2012, które rekomendują dożylną immunoglobulinę u pacjentów z katastroficznym zespołem antyfosfolipidowym (ang. catastrophic antiphospholipid syndrome, CAPS). Agencja nie odnalazła badań klinicznych dotyczących stosowania immunoglobuliny ludzkiej u pacjentów z CAPS, jednakże w ramach dodatkowych informacji przedstawiono dane z międzynarodowego rejestru pacjentów z CAPS opracowanego przez *European Forum on Antiphospholipid Antibodies*. W rejestrze dokumentowane są dane kliniczne,

laboratoryjne i lecznicze wszystkich opublikowanych przypadków CAPS, a celem opublikowanego raportu Cervera 2008 było omówienie cech klinicznych i laboratoryjnych, czynników wywołujących CAPS, a także przedstawienie metod i efektów leczenia u 280 pacjentów z katastroficznym zespołem antyfosfolipidowym.

Prof. dr hab. n. med. Marka Brzosko zwrócił również uwagę, że preparat Kiovig ma zastosowanie w leczeniu małopłytkowości odpornej na leczenie glikokortykosteroidami, nie ma jednak randomizowanych badań klinicznych, które by to udokumentowały.

Podsumowując, ze względu na brak informacji precyzującej opis choroby pacjenta, ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, niejednoznaczne rekomendacje towarzystw naukowych oraz brak danych rejestracyjnych dotyczących wnioskowanego wskazania, określenie relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie było możliwe.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania produktu Kiovig została pozytywnie oceniona przez EMA (Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP)) we wskazaniach zgodnych z rejestracyjnymi.



## 9. Konkurencyjność cenowa

### Technologie alternatywne

Agencja zwraca uwagę, że w zleceniu MZ nie przedstawiono informacji precyzującej opis choroby pacjenta, natomiast przegląd wytycznych wskazuje, że strategia terapeutyczna u chorych z APS będzie się różnić w zależności od konieczności zastosowania profilaktyki powikłań zakrzepowych, leczenia powikłań położniczych APS, postępowania w przypadku katastroficznego zespołu antyfosfolipidowego czy też obecności innych współtowarzyszących chorób autoimmunologicznych, w związku z czym wybór technologii alternatywnej należy rozpatrywać odrębnie dla różnych subpopulacji pacjentów.

Dożylne immunoglobuliny ludzkie (IVIG) rekomendowane są tylko u pacjentów z katastroficznym zespołem antyfosfolipidowym (CAPS). W leczeniu CAPS wytyczne rekomendują również antykoagulanty, kortykosteroidy, procedurę pozaustrojowej filtracji osocza nie (plazmafereza), rytuksymab lub inne terapie immunosupresyjne (w publikacji Danowski 2013 wymieniono cyklofosfamid i ekulizumab). W analizowanych publikacjach nie przedstawiono zalecanych schematów terapeutycznych w podziale na linie leczenia. Również prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko (Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii) w swojej opinii zaznaczył, że *w sytuacji, w której wystąpił zespół katastroficzny stosuje się plazmaferezę, immunoglobuliny.*

Rekomendowane w CAPS leki przeciwzakrzepowe, kortykosteroidy, cyklofosfamid (we wskazaniu off-label) oraz zabieg plazmaferezy stanowią technologie alternatywne finansowane ze środków publicznych, jednakże zgodnie z ustawową definicją, ratunkowy dostęp do technologii lekowych jest zasadny jeśli: „zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych”. W związku z powyższym, wymienione opcje terapeutyczne nie stanowią technologii alternatywnej dla IVIG stosowanej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Z kolei wymienione w wytycznych rytuksymab i ekulizumab nie są zarejestrowane we wnioskowanym wskazaniu.

W przypadku kobiet ciężarnych, najpowszechniejsza praktyka kliniczna ogranicza się do stosowania kwasu acetylosalicylowego i heparyny drobnocząsteczkowej. IVIG wymieniane są co prawda jako jedna z dodatkowych opcji terapeutycznych, jednak tylko po niepowodzeniu standardowego leczenia. Ponadto w wytycznych pokreślono, że stosowanie wnioskowanej technologii nie jest rekomendowane w tej subpopulacji.

W populacji pacjentów z zakrzepicami związanymi z zespołem antyfosfolipidowym oraz z toczniem rumieniowatym układowym, dożylne immunoglobuliny ludzkie nie są wymieniane w wytycznych jako istniejąca praktyka kliniczna.

### Porównanie kosztów

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie kosztów stosowania immunoglobuliny ludzkiej i procedury pozaustrojowej filtracji osocza, która została wymieniona przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii jako technologia stosowana w CAPS. Plazmafereza jest procedurą medyczną finansowaną aktualnie ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu dlatego też nie stanowi dla immunoglobuliny ludzkiej technologii alternatywnej zgodnej z ustawową definicją, jednakże Agencja zdecydowała się na przedstawienie zestawienia kosztów technologii.

**Tabela 22. Dane kosztowe dla technologii ocenianej i opcjonalnej**

| Dane kosztowe [PLN]          | Kiovig (immunoglobulina ludzka) | Procedura pozaustrojowej filtracji osocza (plazmafereza)** |
|------------------------------|---------------------------------|--|
| Dawka                        | Fio ka 100 mg/ml (30 g/300 ml)  | -  |
| Cena leku netto              | ██████████ PLN                  | -  |
| Koszt miesięcznej terapii    | ██████████ PLN                  | 3 839/4 056 PLN ***  |
| Koszt 3 miesięcznej terapii* | ██████████ PLN                  | 11 517/ 12 168 PLN ***                                     |
| Roczny koszt terapii         | ██████████ PLN                  | 46 068/ 48 672 PLN ***                                     |

\* We wniosku MZ założono stosowanie 15 fiolek preparatu Kiovig 300 ml w cyklu 3 miesięcznym.

\*\* Koszty ustalono zgodnie z załącznikiem 1b i 1c do zarządzenia 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne. Uwzględniono substytucje do 3 000 ml.

\*\*\* Plazmafereza lecznicza /plazmafereza lecznicza z hospitalizacją.

## 10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Kiovig we wnioskowanym wskazaniu.

Preparat Kiovig (immunoglobulina ludzka) jest aktualnie refundowany w ramach programów lekowych:

- *Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, W TYM: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 W CAŁOŚCI; D82, W TYM: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, W TYM: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)*
- *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)*
- *Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D 80 w tym D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D81.9; D 82 w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83 w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.8, D 83.9; D 89.9)*

W ramach wykazu leków refundowanych wysokość limitu finansowania wnioskowanego opakowania dla produktu leczniczego Kiovig (roztwór do wlewów dożylnych, 100mg/ml; 1 fiol. 300 ml) wynosi 6463,80 PLN, cena realna wynosi 4826 PLN (na podstawie komunikatu DGL z dnia 25.06.2018), natomiast w ramach RDTL te samo opakowanie zostało wycenione na 8700 PLN.

Dodatkowo należy podkreślić, że zgodnie z załącznikiem 1b i 1c do zarządzenia 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne, istnieje możliwość refundacji leczenia immunoglobulinami hospitalizowanym pacjentom. Do rozliczenia leczenia immunoglobulinami można wykorzystać dwa świadczenia: w ramach katalogu 1c „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin” rozliczające każdy gram podanej immunoglobuliny na 194,69 PLN oraz w ramach katalogu 1b „Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin” rozliczające podanie immunoglobuliny na 270 PLN.

Diagnostyka i monitorowanie leczenia przed i w trakcie leczenia immunoglobulinami pacjentów z rozpoznaniem D89.9, mogła by się odbywać przy rozliczeniu grupy JGP: „S52 - Niedobory odporności inne niż HIV/ AIDS” (katalog 1a).

Listę refundowanych immunoglobulin ludzkich zgodną z Obwieszczeniem MZ z dn. 26.04.2018<sup>2</sup> przedstawiono w załączniku nr. 3.

<sup>2</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018

## 11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej leczenia zespołu antyfosfolipidowego:

- strony zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania;
- NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*);
- NHMRC (ang. *National Health and Medical Research Council*);
- KCE (ang. *Belgian Health Care Knowledge Centre*);
- NGC (ang. *National Guideline Clearinghouse*);
- SIGN (ang. *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*);
- NZGG (ang. *New Zealand Guidelines Group*);
- AHRQ (ang. *Agency for Health Research and Quality*);
- *Guidelines International Network*
- *Prescrire International*;
- Trip DataBase;
- bazy informacji naukowej Medline via PubMed i the Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27 czerwca 2018 r. Do przeglądu włączono tylko publikacje w języku angielskim i polskim. W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych i w/w stron internetowych, odnaleziono 9 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu zespołu antyfosfolipidowego:

- *SHARE 2017* – europejski wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia zespołu antyfosfolipidowego u dzieci;
- *EULAR 2017* – europejskie wytyczne dotyczące zdrowia kobiety, planowania rodziny, wspomagania reprodukcji, ciąży i menopauzy u pacjentek z toczniem rumieniowatym układowym i/lub z zespołem antyfosfolipidowym;
- *CNGOF 2016* – francuskie wytyczne dotyczące utraty ciąży, w tym u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym;
- *ACOG 2015* – amerykańskie wytyczne dotyczące utraty wczesnej ciąży, w tym u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym;
- *AHA/ASA 2014* – amerykańskie wytyczne dotyczące zapobiegania udarom u pacjentów z udarem i przemijającym atakiem niedokrwiennym, w tym u pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym;
- *Danowski 2013* – brazylijskie wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym;
- *ACOG 2012* – amerykańskie wytyczne dotyczące zespołu antyfosfolipidowego;
- *BSH 2012* – brytyjskie wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym;
- *Ruiz-Iratorza 2011* – raport z XIII Międzynarodowego Kongresu dotyczącego zespołu antyfosfolipidowego.

Większość odnalezionych wytycznych odnosi się do postępowania u kobiet ciężarnych, w połogu lub kobiet w okresie reprodukcyjnym (*EULAR 2017*, *CNGOF 2016*, *ACOG 2015*, *Danowski 2013*, *ACOG 2012*, *BSH 2012*), jedno wytyczne (*SHARE 2017*) dotyczy postępowania u dzieci z zespołem fosfolipidowym, dwie wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym (*Danowski 2013*, *BSH 2012*), jedno wytyczne (*Ruiz-Iratorza 2011*) dotyczące zapobiegania i postępowania długoterminowego w zakrzepicy u pacjentów z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych oraz jedno wytyczne (*AHA/ASA 2014*) dotyczy populacji ogólnej z udarem i przemijającym atakiem niedokrwiennym.

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych w leczeniu zespołu antyfosfolipidowego, zaleca się:

- u kobiet ciężarnych: antykoagulację (*EULAR 2017*, *ACOG 2015*, *AHA/ASA 2014*, *ACOG 2012*), niskie dawki aspiryny (*EULAR 2017*, *ACOG 2015*), heparynę lub heparynę razem z niskimi dawkami aspiryny (*EULAR 2017*, *CNGOF 2016*, *ACOG 2012*, *BSH 2012*, *Danowski 2013*), leczenie przeciwplatekcyjne (*AHA/ASA 2014*), warfarynę po 13 tygodniu ciąży (*Danowski 2013*).

W wytycznych *ACOG 2012* wymieniono również inne terapie możliwe do zastosowania u ciężarnych kobiet z zespołem antyfosfolipidowym (bez wskazania poziomu dowodów): kortykosteroidy oraz **dożylnie podawane immunoglobuliny (IVIG)**. Jednakże, w wytycznych tych wskazano, iż **ze względu na brak potwierdzonej skuteczności IVIG w prawidłowo zaprojektowanych badaniach oraz wyjątkowo wysokie koszty terapii IVIG – jego stosowanie nie jest rekomendowane.**

- u pacjentów:
  - z zakrzepicą tętniczą: warfarynę (*Dankowski 2013, Ruiz-Irastorza 2011*)
  - z nawracającą zakrzepicą: heparynę, hydroksychlorochinę lub statynę (*Ruiz-Irastorza 2011*)
  - z toczniem rumieniowatym układowym (ang. *systemic lupus erythematosus*, SLE), z antykoagulantem toczniowym (ang. *lupus anticoagulant*, LA) lub przeciwciałami antykardiolipinowymi (ang. *anticardiolipin antibodies*, aCL): hydroksychlorochinę i aspirynę, hydroksychlorochinon (*Ruiz-Irastorza 2011*)
  - z katastroficznym zespołem antyfosfolipidowym (ang. *catastrophic antiphospholipid syndrome*, CAPS): skojarzenie kortykosteroidu, plazmaferazy i/lub rytuksymabu z terapią przeciwzakrzepową (*Danowski 2013*). W wytycznych BSH 2012 wymieniono najczęściej stosowane kombinacje leczenia, w tym antykoagulacja z heparyną / warfaryną. Stosowane są również terapie immunomodulacyjne, w tym plazmaferaza, **dożylna immunoglobulina ludzka**, kortykosteroidy i rytuksymab.
- u dzieci:
  - z toczniem rumieniowatym układowym (ang. *systemic lupus erythematosus*, SLE) oraz przeciwciałami antyfosfolipidowymi (ang. *antiphospholipid antibodies*, aPL): hydroksychlorochinę, leki przeciw płytkowe, antykoagulację, leczenie skojarzone: antykoagulacja i leki przeciw płytkowe, drobnocząsteczkową heparynę;
  - z katastroficznym zespołem antyfosfolipidowym (ang. *catastrophic antiphospholipid syndrome*, CAPS): antykoagulanty, kortykosteroidy, wymianę osocza **z lub bez podawania dożylnie immunoglobulin**, rytuksymab lub inną terapię immunosupresyjną (*SHARE 2017*);
- u pacjentów z udarem i przemijającym atakiem niedokrwiennym: antykoagulację, leczenie przeciw płytkowe (*AHA/ASA 2014*), u pacjentów (<50 lat) z udarem niedokrwiennym: leki przeciwzakrzepowe z warfaryną (*BSH 2012*), u pacjentów z tętniakiem mózgu: leczenie przeciw płytkowe (*Ruiz-Irastorza 2011*).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 23. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu zespołu antyfosfolipidowego**

| Organizacja, rok  | Rekomendowane interwencje   |
|---|---|
| <p><b>SHARE 2017</b></p> <p>Europa</p> <p><i>Źródła finansowania:</i><br/>b.d.</p> <p>autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów</p> | <p><b><u>Wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia pacjentów pediatrycznych z zespołem antyfosfolipidowym</u></b></p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia APS:</u></p> <p>Zgodnie z wytycznymi, u pacjentów dziecięcym toczniem rumieniowatym układowym (ang. <i>systemic lupus erythematosus</i>, SLE) oraz przeciwciałami antyfosfolipidowymi (ang. <i>antiphospholipid antibodies</i>, aPL) w ramach pierwotnej profilaktyki zakrzepicy (ang. <i>thrombosis</i>), poza podawaniem hydroksychlorochiny, można zastosować leki przeciw płytkowe. W przypadku wystąpienia żylnych zdarzeń niepożądanych, związanych z aPL lub związanych z trwałą obecnością aPL, wskazane jest zastosowanie długotrwałej antykoagulacji. Natomiast w przypadku wystąpienia tętnicznych zdarzeń zakrzepowych związanych z trwałą obecnością aPL, wskazane jest zastosowanie adekwatnej długoterminowej antykoagulacji lub leczenia skojarzonego: antykoagulacji i lekami przeciw płytkowymi. (poziom dowodów: 3; stopień: C; zgodność ekspertów: 100%)</p> <p>U pacjentów z nawracającymi zdarzeniami zakrzepowymi związanymi z trwałą obecnością aPL, wytyczne wskazują, iż poza terapią obejmującą doustną antykoagulację w celu utrzymania INR w zakresie 2.0-3.0, zalecana jest długotrwała antykoagulacja, która ma na celu utrzymanie INR w zakresie 3.0-4.0 lub zastosowanie alternatywnych terapii, takich jak drobnocząsteczkowa heparyna podawana w zwiększonych dawkach terapeutycznych, pozwalających uzyskać docelowy poziom anty-Xa. (poziom dowodów: 3; stopień: C; zgodność ekspertów: 100%)</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące dzieci urodzonych przez kobiety z APS:</u></p> <p>Według wytycznych, zakrzepica okołoporodowa związana z aPL u dzieci urodzone przez kobiety z APS występuje bardzo rzadko, a wskaźnik nawrotu choroby jest niezwykle niski. Wskazano, iż nie ma ujednoczonych rekomendacji dotyczących leczenia takich dzieci. Ogólnie uważa się, iż dzieci z okołoporodowym tętnicznym udarem niedokrwiennym związanym z aPL nie powinny otrzymywać antykoagulacji. (poziom dowodów: 3; stopień: C; zgodność ekspertów: 100%)</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia dzieci z katastroficznym zespołem antyfosfolipidowym (ang. <i>catastrophic antiphospholipid syndrome</i>, CAPS)</u></p> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>Wytyczne wskazują, iż w leczeniu pacjentów z dziecięcym CAPS można rozważyć zastosowanie: antykoagulantów, kortykosteroidów, a także <b>wymianę osocza z lub bez podawania dożylnie immunoglobulin</b> (poziom dowodów: 3; stopień: C; zgodność ekspertów: 100%). Ponadto, u tych pacjentów można zastosować rytuksymab lub inną terapię immunosupresyjną (poziom dowodów: 3; stopień: C/D; zgodność ekspertów: 100%).</p> <p>Autorzy wytycznych podkreślają, iż aktualnie jest zbyt mało dowodów pozwalających stosować leczenie antyagregacyjne w ramach rutynowego postępowania u pediatrycznych pacjentów z CAPS (poziom dowodów: 4; stopień: D; zgodność ekspertów: 100%).</p> <p><u>Poziomy dowodów (dot. leczenia):</u><br/>1A: metaanaliza badań RCT; 1B: badania RCT; 2A: nierandomizowane badania z grupą kontrolną; 2B: badania quasi-eksperymentalne; 3: badania opisowe; 4: opinie ekspertów.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u><br/>A: w oparciu o dowody poziomu 1; B: w oparciu o dowody poziomu 2 lub ekstrapolowane z dowodów poziomu 1; C: w oparciu o dowody poziomu 3 lub ekstrapolowane z dowodów poziomu 1 lub 2; D: w oparciu o dowody poziomu 4 lub ekstrapolowane z dowodów poziomu 3 lub 4.</p> <p><u>Zgodność ekspertów:</u> odsetek ekspertów, którzy opowiedzieli się za danym stanowiskiem podczas ostatecznego głosowania na posiedzeniu ekspertów.</p>  |
| <p><b>EULAR 2017</b></p> <p>Europa</p> <p><u>Źródła finansowania:</u><br/>b.d.,<br/>autorzy nie zadeklarowali konfliktów interesów</p> | <p><b><u>Wytyczne dotyczące zdrowia kobiety, planowania rodziny, wspomagania reprodukcji, ciąży i menopauzy u pacjentek z toczniem rumieniowatym układowym i/lub z zespołem antyfosfolipidowym</u></b></p> <p>Zgodnie z wytycznymi, toczeń rumieniowaty układowy (ang. <i>systemic lupus erythematosus</i>, SLE), zespół antyfosfolipidowy (ang. <i>antiphospholipid syndrome</i>, APS) oraz APS związany z SLE lub pierwotny, dotyczą głównie kobiet w wieku rozrodczym.</p> <p>W przypadku stosowania technik wspomagających reprodukcję, kobiety z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych / APS powinny stosować antykoagulację (w dawkach zalecanych dla kobiet ciężarnych) i/lub niskie dawki aspiryny (Poziom dowodów: 3, stopień rekomendacji: D, zgodność ekspertów: średnia 9,6, mediana: 10).</p> <p><u>Leki wspomagające stosowane podczas ciąży</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kobiety z SLE zagrożone stanem przedrzucawkowym (szczególnie pacjentki z toczniowym zapaleniem nerek lub obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych) powinny stosować niskie dawki aspiryny (Poziom dowodów: 2, stopień rekomendacji: C, zgodność ekspertów: średnia 9,8, mediana: 10).</li> <li>• U kobiet z APS związanym z SLE lub z pierwotnym APS, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niekorzystnych wyników dotyczących przebiegu ciąży, rekomendowane jest stosowanie niskich dawek aspiryny w połączeniu z heparyną (Poziom dowodów: 1, stopień rekomendacji: A, zgodność ekspertów: średnia 9,8, mediana: 10).</li> </ul> <p><u>Poziomy dowodów:</u><br/>Zakres od 1 do 3 (<b>komentarz analityków Agencji:</b> dokładny opis znajduje się w suplemencie do publikacji, do którego w trakcie prac nad niniejszym opracowaniem nie uzyskano dostępu).</p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u><br/>Zakres: A-D (<b>komentarz analityków Agencji:</b> dokładny opis znajduje się w suplemencie do publikacji, do którego w trakcie prac nad niniejszym opracowaniem nie uzyskano dostępu).</p> <p><u>Zgodność ekspertów:</u> wyniki przedstawiono w postaci średniej oraz mediany. Wynik wynoszący 10, oznacza najwyższy poziom zgodności wśród ekspertów.</p> |
| <p><b>CNGOF 2016</b></p> <p>Francja</p> <p><u>Źródła finansowania:</u><br/>b.d.</p>  | <p><b><u>Wytyczne dotyczące utraty ciąży</u></b></p> <p>Zgodnie z wytycznymi, toczeń rumieniowaty układowy (ang. <i>systemic lupus erythematosus</i>, SLE) zwiększa ryzyko utraty ciąży (jakość dowodów: LE2), w szczególności aktywna postać choroby (jakość dowodów: LE2). U kobiet z zespołem antyfosfolipidowym zastosowanie heparyny w połączeniu z aspiryną zmniejsza ryzyko utraty ciąży (jakość dowodów: LE1). Zamiast heparyny niefrakcjonowanej powinna być stosowana heparyna drobnocząsteczkowa (ang. <i>low-molecular-weight heparin</i>, LMWH) (jakość dowodów: LE3).</p> <p>Wytyczne rekomendują podawanie niskich dawek aspiryny i LMWH w dawkach zapobiegawczych kobietom z położniczym zespołem antyfosfolipidowym w czasie ich następnej ciąży (klasa rekomendacji: A).</p> <p><u>Jakość dowodów:</u><br/>LE1: wysokiej jakości randomizowane badania porównawcze lub metaanalizy badań RCT; LE2: niskiej jakości badania RCT, poprawnie skonstruowane nierandomizowane badania porównawcze i badania kohortowe; LE3: badania kliniczno-kontrolne; LE4: nierandomizowane badania porównawcze ze znacznymi badaniami, badania retrospektywne, badania przekrojowe, serie przypadków.</p> <p><u>Klasy rekomendacji:</u><br/>Klasa A: ustalone dowody naukowe (LE1); Klasa B: założenia naukowe (LE2); Klasa C: oparte na dowodach niskiej jakości (LE3 lub LE4).</p>   |
| <p><b>ACOG 2015</b></p> <p>USA</p>   | <p><b><u>Wytyczne dotyczące wczesnej utraty ciąży</u></b></p> <p>Zgodnie z wytycznymi, powszechnie uważa się, że trombofilia przyczynia się do wczesnej utraty ciąży, jednakże wykazano, iż jedynie zespół antyfosfolipidowy jest znacząco związany z występowaniem wczesnych poronień.</p>   |



|   |  |
|---|--|
| <p><u>Źródła finansowania:</u></p>  | <p>Stosowanie antykoagulantów i/lub aspiryny redukuje ryzyko wczesnej utraty ciąży u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym (poziom dowodów: A).</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u><br/> <i>Poziom A: rekomendacje oparte na dobrych i spójnych dowodach naukowych; Poziom B: rekomendacje oparte na ograniczonych lub niespójnych dowodach naukowych; Poziom C: rekomendacje oparte na pierwotnych dowodach naukowych lub na opiniach i konsensusach ekspertów.</i></p>   |
| <p><b>AHA/ASA 2014</b></p> <p>USA</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p>  | <p><b><u>Wytyczne dotyczące zapobiegania udarom u pacjentów z udarem i przemijającym atakiem niedokrwiennym</u></b></p> <p><u>Zapobieganie nawrotom udaru u pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym</u></p> <p>Wytyczne wskazują, iż u pacjentów z udarem niedokrwiennym lub przemijającym atakiem niedokrwiennym (ang. <i>transient ischemic attack</i>, TIA) ze stwierdzonym zespołem antyfosfolipidowym, należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwzakrzepowego. Przed rozpoczęciem leczenia należy uwzględnić ryzyko wystąpienia nawracających zdarzeń zakrzepowych oraz krwawień (Klasa rekomendacji: IIb, poziom dowodów: C).</p> <p>Natomiast, u pacjentów z udarem niedokrwiennym lub TIA ze stwierdzonym zespołem antyfosfolipidowym, u których nie rozpoczęto antykoagulacji, wskazane jest zastosowanie leczenia przeciwpltkowego (Klasa rekomendacji: I, poziom dowodów: A).</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u><br/> <i>Poziom A: wiele badań RCT lub metaanalizy; Poziom B: pojedyncze badanie RCT lub badania nierandomizowane; Poziom C: jedynie opinie ekspertów, opisy przypadków lub standardowa opieka.</i></p> <p><u>Klasa rekomendacji:</u><br/> <i>Klasa I: zalecenia powinny być stosowane; Klasa IIa: jest rozsądne, aby stosować zalecenia; Klasa IIb: należy rozważyć zastosowanie zalecenia; Klasa III: brak korzyści z zalecenia lub zalecenie szkodliwe.</i></p>   |
| <p><b>Danowski 2013</b><br/>(Brazyljskie)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u><br/>     autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów</p> | <p><b><u>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ U pacjentów z pozytywnym wynikiem przeciwciał antyfosfolipidowych, nie zaleca się podawania aspiryny i (lub) kumaryny, a ich stosowanie jest możliwe jedynie w przypadku podwyższenia ryzyka zakrzepicy (<b>poziom B</b>)</li> <li>▪ Pacjenci z APS i zakrzepicą żylną, powinni kontynuować leczenie przeciwzakrzepowe, dążąc do schematu leczenia (ang. <i>intensive regimens of anticoagulation</i>, INR) między 2,0 a 3,0 (<b>poziom B</b>)</li> <li>▪ Pacjenci z APS i zakrzepicą tętniczą (ang. <i>arterial thrombosis</i>), powinni być długotrwale leczeni warfaryną, dążąc do INR między 2,0 i 3,0 lub INR &gt; 3,0. Leczenie warfaryną może być łączone (lub nie) z czynnikami przeciwpltkowymi (<b>poziom B</b>)</li> <li>▪ U pacjentów z APS, u których wystąpiły zdarzenia położnicze, wytyczne wskazują, że powinno się stosować długoterminową profilaktykę przeciwzakrzepową, z niską dawką aspiryny w celu redukcji zdarzeń zakrzepowych, szczególnie tych tętniczych (<b>poziom B</b>)</li> <li>▪ Wytyczne wskazują, że pacjenci z APS, bez zdarzeń zakrzepowych, nie powinni być leczeni, w czasie ciąży (<b>poziom B</b>)</li> <li>▪ Wytyczne wskazują, że pacjenci z APS z historią zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, nie powinni otrzymywać doustnych leków przeciwzakrzepowych, ponieważ ich stosowanie w tej populacji nie zostało odpowiednio przebadane (<b>poziom B</b>)</li> <li>▪ W czasie ciąży i po porodzie, w celu zmniejszenia częstości występowania zakrzepicy u matki i ryzyka utraty płodu, wytyczne wskazują na stosowanie podskórnie heparyny drobnocząsteczkowej: (dalteparyna, 5000 jm/dziennie lub enoksaparynę, 1 mg/kg mc./dobę, podwojenie jednego lub drugiego po 16 tygodniu) w skojarzeniu z aspiryną (100 mg / dobę). Wytyczne podają, że warfaryna może być opcją terapeutyczną u pacjentek po 13 tygodniu ciąży. U ciężarnych kobiet z APS i z zakrzepicą, zaleca się utrzymanie pełnej dawki heparyny w skojarzeniu z aspiryną, ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia nowych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (<b>poziom B</b>)</li> <li>▪ Kobiety w ciąży z APS, z historią wczesnych lub późnych poronień, powinny być leczone heparyną (niefrakcjonowaną lub o niskiej masie cząsteczkowej) i aspiryną (<b>poziom B</b>)</li> <li>▪ Pacjentom z katastrofalnym zespołem antyfosfolipidowym (ang. <i>catastrophic antiphospholipid syndrome</i>, CAPS), ze względu na wysoką śmiertelność, rekomenduje się skojarzenie kortykosteroidu, plazmaferezy i/lub rytuksymabu z terapią przeciwzakrzepową (<b>poziom B</b>). W wytycznych jako opcjonalna technologia została wymieniona również immunoglobulina, jednakże jej stosowanie u pacjentów z CAPS nie zostało rekomendowane.</li> </ul> <p><u>Poziomy dowodów:</u> <b>Poziom A</b> – wnioski z badań eksperymentalnych i obserwacyjnych, dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa są spójne (ang. <i>more consistent</i>); <b>Poziom B</b> - wnioski z badań eksperymentalnych i obserwacyjnych, dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa są mniej spójne (ang. <i>less consistent</i>); <b>Poziom C</b> – opisy przypadków; <b>Poziom D</b> – opinia ekspertów</p> <p>Stopnie rekomendacji: <i>nie podano.</i></p> |
| <p><b>ACOG 2012</b></p>   | <p><b><u>Wytyczne dotyczące zespołu antyfosfolipidowego</u></b></p>  |

|   |  |
|---|--|
| <p>USA</p> <p><u>Źródła finansowania:</u><br/>b.d.</p>  | <p><u>Postępowanie dotyczące zespołu antyfosfolipidowego u kobiet w ciąży oraz w okresie połogu</u></p> <p>Celem leczenia APS podczas ciąży jest poprawa wyników matki i noworodka. W przypadku kobiet z APS, u których wystąpiły epizody zakrzepowe, większość ekspertów zaleca profilaktyczne leczenie przeciwzakrzepowe z heparyną, stosowane w czasie ciąży oraz przez 6 tygodni po porodzie (Poziom dowodów: C). Antykoagulacja powinna być stosowana przez minimum 6 tygodni po porodzie w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia choroby zakrzepowatozatorowej u kobiety. Po porodzie, w ramach profilaktyki można bezpiecznie podawać kumarynę.</p> <p>U kobiet z APS, u których nie wystąpiły epizody zakrzepowe, konsensus ekspertów wskazał, iż może być uzasadnione nie tylko profilaktyczne stosowanie heparyny przez 6 tygodni po porodzie, ale również przed porodem (Poziom dowodów: C). U kobiet z nawracającymi poronieniami, u których stwierdzono obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, profilaktyczne podawanie heparyny i niskich dawek aspiryny może zmniejszyć ryzyko poronienia o 50%. W wytycznych wskazano, iż taki schemat postępowania może być korzystniejszy niż zastosowanie wyłącznie niskich dawek aspiryny lub prednizonu.</p> <p>W wytycznych wskazano również inne terapie możliwe do zastosowania u ciężarnych kobiet z zespołem antyfosfolipidowym (<b>komentarz analityków Agencji:</b> w wytycznych nie wskazano poziomu dowodów odnoszących się do innych terapii stosowanych u ciężarnych kobiet z APS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kortykosteroidy,</li> <li>• <b>dożylnie podawane immunoglobuliny (IVIG).</b></li> </ul> <p>Zgodnie z wytycznymi, leczenie z zastosowaniem IVIG oceniano w niewielkiej grupie pacjentów, a większość kobiet, które otrzymywały IVIG jednocześnie stosowały heparynę lub prednizon oraz niskie dawki aspiryny. W wytycznych wskazano, iż w małym badaniu RCT (badanie <i>Branch DW, et al.: A multicenter, placebocontrolled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. Am J Obstet Gynecol 2000;182:122–7</i>) wykazano brak większych korzyści ze stosowania IVIG w połączeniu z heparyną i aspiryną w porównaniu do stosowania wyłącznie heparyny i aspiryny. <b>Zgodnie z wytycznymi, ze względu na brak potwierdzonej skuteczności IVIG w prawidłowo zaprojektowanych badaniach oraz wyjątkowo wysokie koszty terapii IVIG – jego stosowanie nie jest rekomendowane.</b></p> <p>Pacjentki z APS nie powinny stosować środków antykoncepcyjnych zawierających estrogen (Poziom dowodów: C).</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u><br/><i>Poziom A: rekomendacje oparte na dobrych i spójnych dowodach naukowych; Poziom B: rekomendacje oparte na ograniczonych lub niespójnych dowodach naukowych; Poziom C: rekomendacje oparte na pierwotnych dowodach naukowych lub na opiniach i konsensusach ekspertów.</i></p> |
| <p><b>BSH 2012</b></p> <p>(Brytyjskie)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u><br/>autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów</p> | <p><u>Wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym</u></p> <p><u>Zalecenia dla pacjentów z przeciwciałami antyfosfolipidowymi (ang. antiphospholipid antibodies, aPL):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wytyczne nie zalecają stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej, u pacjentów z przeciwciałami antyfosfolipidowych (klasa 2, poziom B).</li> </ul> <p><u>Zalecenia dla pacjentów z udarem niedokrwiennym (ang. ischaemic stroke):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wytyczne wskazują, że terapia przeciw płytkowa (ang. antiplatelet therapy) i warfaryna mają zbliżoną skuteczność w zapobieganiu nawrotom udaru (klasa 1, poziom B).</li> <li>▪ U pacjentów (&lt;50 lat) z udarem niedokrwiennym i APS, z wysokim ryzykiem nawrotów, należy rozważyć zastosowanie leków przeciwzakrzepowych z warfaryną (klasa 2, poziom C).</li> </ul> <p><u>Zalecenia dla ciężarnych kobiet:</u></p> <p>U kobiet z zespołem antyfosfolipidowym (ang. antiphospholipid syndrome, APS), które kilkakrotnie utraciły ciążę (≥ 3 razy), zaleca się podanie w okresie ciąży heparynę w skojarzeniu z niską dawką aspiryny (klasa 1, poziom B). Należy rozpocząć leczenie natychmiast po potwierdzeniu ciąży.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ U kobiet z APS, z historią zdarzeń przedrzucawkowych (ang. pre-eclampsia) lub z małego rozwoju płodu (ang. fetal growth restriction, FGR), zalecana jest stosowanie aspiryny w niskiej dawce (klasa b.d, poziom b.d).</li> <li>▪ Należy rozważyć u kobiet ciężarnych z przeciwciałami antyfosfolipidowymi, profilaktykę przeciwzakrzepową (ang. thromboprophylaxis), (klasa 1, poziom B).</li> </ul> <p><u>Katastroficzny zespół antyfosfolipidowy</u></p> <p>W wytycznych BSH 2012 wymieniono najczęściej stosowane kombinacje leczenia, w tym antykoagulacja z heparyną / warfaryną. Stosowane są również terapie immunomodulacyjne, w tym plazmafereraza, dożylna immunoglobulina ludzka, kortykosteroidy i rytuksymab. Nie wymieniono poziomu rekomendacji.</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u> nie opisano;<br/><u>Stopnie rekomendacji:</u> nie opisano.</p>   |
| <p><b>Ruiz-Iratorza 2011</b></p>  | <p><u>Wytyczne dotyczące zapobiegania i postępowania długoterminowego w zakrzepicy u pacjentów z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych</u></p>  |

|  |  |
|--|--|
| <p><i>Źródła finansowania: autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej (ang. <i>thromboprophylaxis</i>) przy zastosowaniu heparyny, u pacjentów z przeciwciałami antyfosfolipidowymi w sytuacjach wysokiego ryzyka, t.j.: konieczność operacji, przedłużenie unieruchomienia oraz u kobiet w połogu (<b>zalecenie 1C</b>)</li> <li>▪ U pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym (ang. <i>systemic lupus erythematosus</i>, SLE), z antykoagulantem toczniowym (ang. <i>lupus anticoagulant</i>, LA) lub przeciwciałami antykardiolipinowymi (ang. <i>anticardiolipin antibodies</i>, aCL), zaleca się stosowanie pierwotnej przeciwzakrzepowej profilaktyki hydroksychlorochiną (<b>zalecenie 1B</b>) i aspiryną (<b>zalecenie 2B</b>). Wytyczne wskazują, że możliwe jest również stosowanie hydroksychlorochinonu (<b>zalecenie 2B</b>).</li> <li>▪ Wytyczne wskazują zastosowanie długotrwałej profilaktyki przeciwzakrzepowej i aspirynę, u pacjentów z przeciwciałami antyfosfolipowymi, u których nie stwierdzono SLE i zakrzepicy, ale posiadają wysoki profil ryzyka powstania przeciwciał antyfosfolipowych i ryzyko zakrzepicy (<b>zalecenie 2C</b>).</li> <li>▪ Wytyczne zalecają, aby pacjenci z zakrzepicą tętniczą lub żylną i przeciwciałami antyfosfolipowymi, którzy nie spełniają wszystkich kryteriów APS, byli leczeni jak pacjenci, z podobnymi zdarzeniami zakrzepowymi z ujemnym wynikiem przeciwciał antyfosfolipidowych (<b>zalecenie 1C</b>).</li> <li>▪ Wytyczne zalecają, aby pacjenci z APS z pierwszymi epizodami żylnymi, przyjmowali doustną terapię przeciwzakrzepową do docelowej wartości INR 2,0-3,0 (<b>zalecenie 1B</b>).</li> <li>▪ Pacjenci z APS i zakrzepicą tętniczą powinni być leczeni warfaryną przy INR &gt; 3,0 lub w połączeniu z antyagregantem (ang. <i>antiaggregant</i>) i lekiem przeciwzakrzepowym (INR 2,0-3,0) (<b>brak zalecenia</b>).</li> <li>▪ U pacjentów bez SLE z tętniakiem mózgu (ang. <i>cerebral artery</i>) oraz niskim ryzykiem powstania przeciwciał antyfosfolipidowych, można rozważyć leczenie przeciwplatetkowe (ang. <i>antiplatelet agents</i>), (<b>brak zalecenia</b>).</li> <li>▪ U pacjentów z pierwszym zdarzeniem żylnym, z niskim profilem ryzyka powstania przeciwciał antyfosfolipowych, leczenie przeciwzakrzepowe może trwać do 3-6 miesięcy (<b>brak zalecenia</b>).</li> <li>▪ U pacjentów z nawracającą zakrzepicą, można stosować heparynę drobnocząsteczkową, hydroksychlorochinę lub statynę (<b>brak zalecenia</b>).</li> </ul> <p><i>Stopnie rekomendacji, poziom dowodów: Poziom 1A – silne rekomendacje, wysokiej jakości dowody; Poziom 1B – silne rekomendacje, umiarkowanej jakości dowody; Poziom 1C - silne rekomendacje, niskiej lub bardzo niskiej jakości dowody; Poziom 2A – słabe rekomendacje, wysokiej jakości dowody; Poziom 2B – słabe rekomendacje, umiarkowanej jakości dowody; Poziom 2C - słabe rekomendacje, niskiej lub bardzo niskiej jakości dowody.</i></p> |
|--|--|

### Wybór technologii alternatywnej dla immunoglobuliny ludzkiej stosowanej w zespole antyfosfolipidowym

Przegląd wytycznych wskazuje, że strategia terapeutyczna u chorych z APS będzie się różnić w zależności od konieczności zastosowania profilaktyki powikłań zakrzepowych, leczenia powikłań położniczych APS, postępowania w przypadku katastroficznego zespołu antyfosfolipidowego czy też obecności innych współtowarzyszących chorób autoimmunologicznych, w związku z czym wybór technologii alternatywnej należy rozpatrywać odrębnie dla różnych subpopulacji pacjentów.

Agencja zwraca uwagę, że dożylnie immunoglobuliny ludzkie (IVIG) rekomendowane są tylko u pacjentów z katastroficznym zespołem antyfosfolipidowym (CAPS). W leczeniu CAPS wytyczne rekomendują również antykoagulanty, kortykosteroidy, wymianę osocza (plasmafereza), rytuksymab lub inne terapie immunosupresyjne (w publikacji Danowski 2013 wymieniono cyklofosfamid i ekulizumab). W analizowanych publikacjach nie przedstawiono zalecanych schematów terapeutycznych w podziale na linie leczenia.

W przypadku kobiet ciężarnych, najpowszechniejsza praktyka kliniczna ogranicza się do stosowania kwasu acetylosalicylowego i heparyny drobnocząsteczkowej. IVIG wymieniane są co prawda jako jedna z dodatkowych opcji terapeutycznych po niepowodzeniu standardowego leczenia, jednakże w wytycznych podkreślono, że stosowanie wnioskowanej technologii nie jest rekomendowane w tej subpopulacji.

W populacji pacjentów z zakrzepicami związanymi z zespołem antyfosfolipidowym oraz z toczniem rumieniowatym układowym, dożylnie immunoglobuliny ludzkie nie są wymieniane w wytycznych jako istniejąca praktyka kliniczna.



Tabela 24. Opinia eksperta – interwencje obecnie stosowane w Polsce

| Ekspert                              | Prof. dr hab. Krzysztof Czajkowski<br>(Konsultant Krajowy w dziedzinie położnictwa i ginekologii).   | Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko (Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii)  |
|--------------------------------------|--|---|
| <b>Interwencje stosowane obecnie</b> | <i>W zakresie związanym z ginekologią i położnictwem [...] leczenie jest ograniczone do podawania preparatów zawierających kwas acetylosalicylowy i heparyny drobnocząsteczkowe.</i> | <i>Aspiryna, leki antykoagulacyjne, heparyny drobnocząsteczkowe. W sytuacjach w których współwystępuje toczeń rumieniowaty układowy można stosować hydroksychlorochinę lub chlorochinę. W określonych sytuacjach (np. objawy hematologiczne) glikokortykosteroidy, azatioprynę, cyklofosfamid, dapson, rytuksymab.<br/>W sytuacji, w której wystąpił zespół katastroficzny stosuje się plazmaferezę, immunoglobuliny. W przypadku wystąpienia zespołu antyfosfolipidowego w przebiegu zaostrzenia tocznia rumieniowatego układowego można zastosować cyklofosfamid dożylnie lub alternatywnie podać rytuksymab.</i> |
| <b>Interwencje najtańsze</b>         | <i>Podawanie sterydów jest zarezerwowane dla grupy pacjentek z wysokimi poziomami przeciwciał. Brak danych z piśmiennictwa do stosowania Kiovag w położnictwie.</i>                  | Aspiryna, acenokumarol lub warfaryna i heparyny drobnocząsteczkowe.   |
| <b>Interwencje najskuteczniejsze</b> | W pkt. <i>Interwencje stosowane obecnie</i>  | Aspiryna, acenokumarol lub warfaryna i heparyny drobnocząsteczkowe.   |
| <b>Interwencje rekomendowane</b>     | W pkt. <i>Interwencje stosowane obecnie</i>  | Jw.   |

## 12. Opinie ekspertów

Przedstawiane w niniejszym rozdziale opinie ekspertów są przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Wystąpiono z prośbą o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinie od prof. dr hab. Krzysztofa Czajkowskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii), prof. dr hab. n. med. Marka Brzosko (Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii) oraz prof. dr hab. n. med. Haliny Batura – Gabryel (Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc).

Tabela 25. Opinie ekspertów

| Ekspert                                   | Prof. dr hab. Krzysztof Czajkowski<br>(Konsultant Krajowy w dziedzinie położnictwa i ginekologii).        | Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko<br>(Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii)   |
|---|---|---|
| Rokowania u pacjentów z APS               | <i>Lek stosowany w APS o fatalnym przebiegu i w tym przypadku zwiększa szansę przeżycia osoby chorej.</i> | <i>Nie ma danych epidemiologicznych na temat częstości występowania pierwotnego zespołu antyfosfolipidowego. W przebiegu tocznia rumieniowatego układowego w przebiegu którego występują przeciwciała antykardiolipinowe APS rozwija się u 50-70% chorych w czasie 20-letniej obserwacji. U 1% chorych na APS występuje katastrofalny zespół antyfosfolipidowy. Śmiertelność w tym zespole wynosi 50%, natomiast w przypadku uzyskania remisji u chorych na CAPS większość chorych pozostaje w remisji. Nawroty choroby są rzadkie.</i> |
| Najbardziej dotkliwe konsekwencje choroby | <i>W zakresie położnictwa – niemożność posiadania dzieci</i>  | <i>Owrodzenia skóry, nefropatia. Zmiany w sercu dotyczą ok. 1/3 chorych, dotyczą uszkodzenia zastawek serca aortalnej i mitralnej. Nie mniej ważne chociaż rzadziej występujące są zaburzenia poznawcze i demencja. Ważnym i istotnym powikłaniem jest małopłytkowość.</i>  |

**Prof. dr hab. n. med. Halina Batura – Gabryel (Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc)** przekazała opinię, z której wynika, że brakuje danych naukowych potwierdzających zasadność stosowania Kiovig we wnioskowanym wskazaniu:

*„Uprzejmie informuje, że podanie ww. preparatu w tej jednostce chorobowej jest niezgodne z charakterystyką produktu leczniczego. Brakuje danych naukowych potwierdzających zasadność stosowania ww. preparatu w tym wskazaniu klinicznym. W tutejszym ośrodku klinicznym nie ma dostatecznych doświadczeń klinicznych w leczeniu zespołu antyfosfolipidowego. W związku z tym nie mogę wydać obiektywnej opinii na ten temat. Leczeniem zespołu antyfosfolipidowego zajmują się głównie interniści.”*

## 13. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

- Branch 2000** Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, Silver RK, El-Sayed Y, Silver RM, Esplin MS, Spinnato J, Harger J., A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group, *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jan;182(1 Pt 1):122-7.
- Dendrinios 2008** Dendrinios S, Sakkas E, Makrakis E. Low-molecular-weight heparin versus intravenous immunoglobulin for recurrent abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009 Mar;104(3):223-5. doi: 10.1016/j.ijgo.2008.11.010. Epub 2008 Dec 29.
- Sciascia 2012** Sciascia S, Giachino O, Roccatello D. Prevention of thrombosis relapse in antiphospholipid syndrome patients refractory to conventional therapy using intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Rheumatol.* 2012 May-Jun;30(3):409-13. Epub 2012 Jun 26
- Tenti 2013** Tenti S, Guidelli GM, Bellisai F, Galeazzi M, Fioravanti A. Long-term treatment of antiphospholipid syndrome with intravenous immunoglobulin in addition to conventional therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 Nov-Dec;31(6):877-82. Epub 2013 Aug 2.
- Triolo 2003** Triolo G, Ferrante A, Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Perino A, Castelli A, Giarratano A, Licata G., Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies., *Arthritis Rheum.* 2003 Mar;48(3):728-31.
- Wu 2013** Clara Q. Wu C. Q, Kustec V E, Martin M C, The Medical Management of Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy. A Meta-Analysis, vol. 123, no. 5 (supplement), may 2014.

### Rekomendacje kliniczne

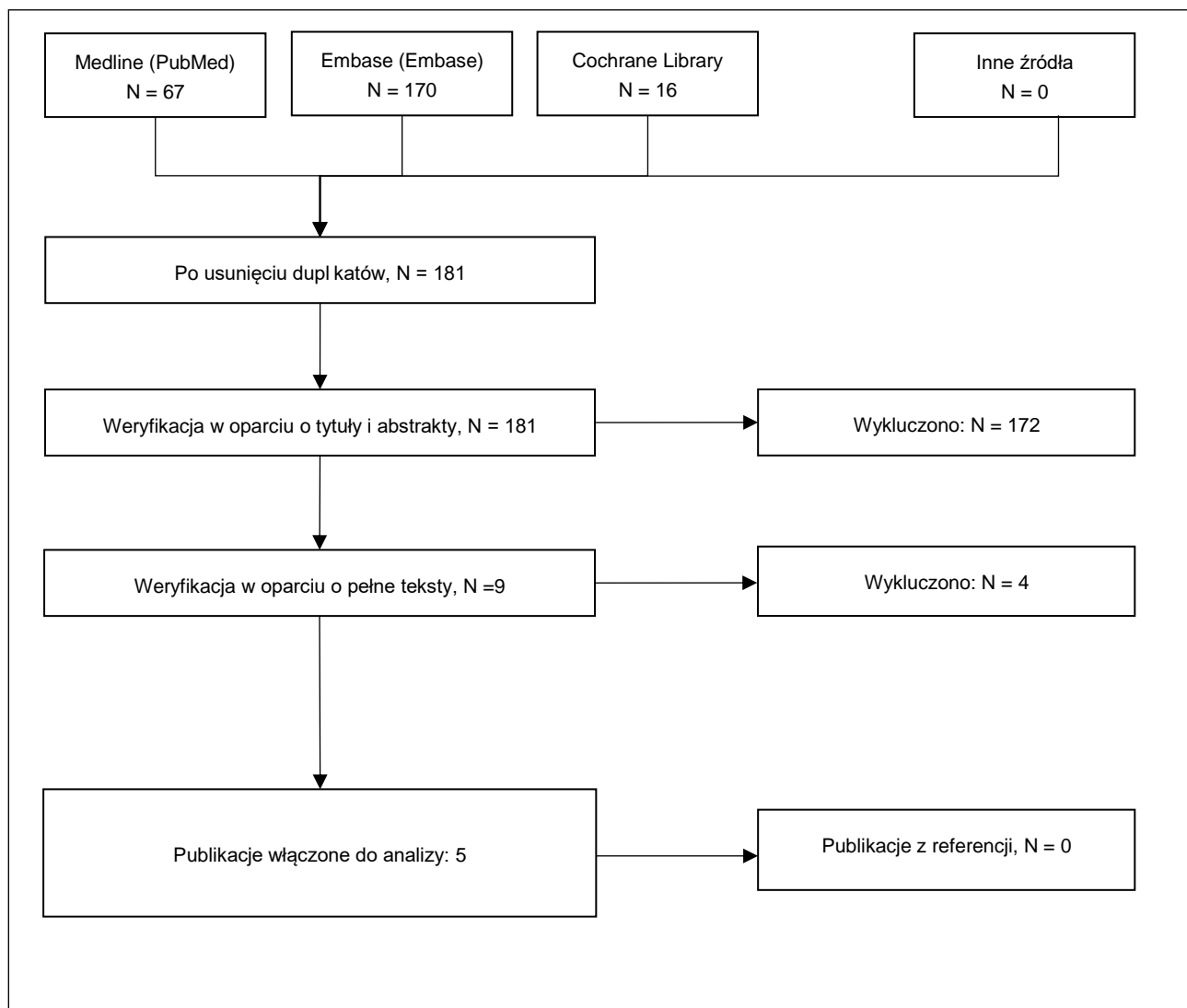
- ACOG 2012** Antiphospholipid syndrome. Practice Bulletin No. 132. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 1514-21
- ACOG 2015** Early Pregnancy loss. Practice Bulletin No. 150. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 1258-67
- AHA/ASA 2014** Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., et al.: Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke.* 2014; Jul; 45(7): 2160-236
- BSH 2012** Keeling D., et al.: Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *British Journal of Haematology*, 2012, 157, 47–58
- CNGOF 2016** Huchon C., Deffieux G., Beucher G., et al.: Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; Jun; 201: 18-26
- Danowski 2013** Danowski A., et al.: Guidelines for the treatment of antiphospholipid syndrome. *Revista Bras Reumatol.* 2013; 53(2): 184-192.
- EULAR 2017** Andreoli L., Bertias GK., Agrmon-Levin N., et al.: EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 476-485
- Ruiz-Irastorza 2011** Ruiz-Irastorza G., et al.: Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: Report of a Task Force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Lupus* (2011) 20, 206–218
- SHARE 2017** Groot N., de Graeff N., Avcin T., et al.: European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017; 0: 1-5

### Pozostałe publikacje

- Ostaneek 2016** Ostaneek L, Zespół antyfosfolipidowy. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, *Reumatologia* 2016; supl. 1: 36–44
- Szczekliki 2017** Interna Szczekliki 2017, Podręcznik chorób wewnętrznych 2017
- Cervera 2008** Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, Gómez-Puerta JA, Plaza J, Pons-Estel G, Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun.* 2009 May-Jun;32(3-4):240-5. doi: 10.1016/j.jaut.2009.02.008. Epub 2009 Mar 26.

## 14. Załączniki

### 1. Diagram selekcji badań



### 2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 22.06.2018)

| Nr | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| 1  | Search (((("Antiphospholipid Syndrome"[Mesh]) OR Antiphospholipid Syndrome[Title/Abstract]) OR antiphospholipid antibody syndrome[Title/Abstract]) OR Hughes Syndrome[Title/Abstract])) AND (((human normal immunoglobulin[Title/Abstract]) OR IVIg[Title/Abstract]) OR Kiovig[Title/Abstract])<br>Filters: Humans | 67              |
| 2  | Search (((("Antiphospholipid Syndrome"[Mesh]) OR Antiphospholipid Syndrome[Title/Abstract]) OR antiphospholipid antibody syndrome[Title/Abstract]) OR Hughes Syndrome[Title/Abstract])) AND (((human normal immunoglobulin[Title/Abstract]) OR IVIg[Title/Abstract]) OR Kiovig[Title/Abstract])                    | 76              |
| 3  | Search ((human normal immunoglobulin[Title/Abstract]) OR IVIg[Title/Abstract]) OR Kiovig[Title/Abstract]   | 6353            |
| 4  | Search Kiovig[Title/Abstract]  | 17              |
| 5  | Search IVIg[Title/Abstract]  | 6286            |
| 6  | Search human normal immunoglobulin[Title/Abstract]   | 73              |
| 7  | Search (((("Antiphospholipid Syndrome"[Mesh]) OR Antiphospholipid Syndrome[Title/Abstract]) OR antiphospholipid antibody syndrome[Title/Abstract]) OR Hughes Syndrome[Title/Abstract])   | 9784            |

| Nr | Kwerenda  | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| 8  | Search Hughes Syndrome[Title/Abstract]                    | 131             |
| 9  | Search antiphospholipid antibody syndrome[Title/Abstract] | 1239            |
| 10 | Search Antiphospholipid Syndrome[Title/Abstract]          | 6934            |
| 11 | Search "Antiphospholipid Syndrome"[Mesh]                  | 7434            |

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 22.06.2018)

| Nr | Kwerenda                                     | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| 1  | exp antiphospholipid syndrome/               | 14642           |
| 2  | Antiphospholipid Syndrome.ab,kw,ti.          | 10674           |
| 3  | antiphospholipid antibody syndrome.ab,kw,ti. | 1789            |
| 4  | Hughes Syndrome.ab,kw,ti.                    | 215             |
| 5  | 1 or 2 or 3 or 4                             | 16268           |
| 6  | human normal immunoglobulin.ab,kw,ti.        | 109             |
| 7  | IVIg.ab,kw,ti.                               | 14354           |
| 8  | Kiovig.ab,kw,ti.                             | 56              |
| 9  | 6 or 7 or 8                                  | 14454           |
| 10 | 5 and 9                                      | 183             |
| 11 | limit 10 to human                            | 170             |

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 22.06.2018)

| Nr | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| 1  | MeSH descriptor: [Antiphospholipid Syndrome] explode all trees                     | 82              |
| 2  | "antiphospholipid syndrome":ti,ab,kw (Word variations have been searched)          | 230             |
| 3  | "antiphospholipid ant body syndrome":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 20              |
| 4  | Hughes Syndrome:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                      | 12              |
| 5  | #1 or #2 or #3 or #4   | 251             |
| 6  | human normal immunoglobulin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)          | 1125            |
| 7  | IVIg:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                                 | 925             |
| 8  | Kiovig:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                               | 7               |
| 9  | #6 or #7 or #8   | 1990            |
| 10 | #5 and #9  | 16              |

**Tabela 29. Lista preparatów zawierająca immunoglobuliny ludzkie zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018**

| B. Leki dostępne w ramach programu lekowego |   |                      |   |  |                     |                     |                              |  |                    |
|---|---|----------------------|---|--|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|
| Substancja czynna                           | Nazwa postać i dawka leku                     | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Grupa limitowa                               | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności |
| Immunoglobulinum humanum                    | Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 100 ml     | 5909990836055                                 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 1620,00             | 1701,00             | 1701,00                      | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.   | bezpłatny          |
| Immunoglobulinum humanum                    | Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 200 ml     | 5909990836062                                 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 3240,00             | 3402,00             | 3402,00                      | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.   | bezpłatny          |
| Immunoglobulinum humanum                    | Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml      | 5909990836079                                 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 810,00              | 850,50              | 850,50                       | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.   | bezpłatny          |
| Immunoglobulinum humanum                    | Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml  | 1 fiol.po 100 ml     | 5909990797868                                 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 810,00              | 850,50              | 850,50                       | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.   | bezpłatny          |
| Immunoglobulinum humanum                    | Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml  | 1 fiol.po 200 ml     | 5909990797875                                 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 1620,00             | 1701,00             | 1701,00                      | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.   | bezpłatny          |
| Immunoglobulinum humanum                    | Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml  | 1 fiol.po 400 ml     | 5909990797882                                 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 3240,00             | 3402,00             | 3402,00                      | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.   | bezpłatny          |
| Immunoglobulinum humanum                    | Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml  | 1 fiol.po 50 ml      | 5909990797899                                 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 405,00              | 425,25              | 425,25                       | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.   | bezpłatny          |
| Immunoglobulinum humanum                    | Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml    | 1 fiol.a 50 ml       | 5909991067380                                 | 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum | 2052,00             | 2154,60             | 2154,60                      | B.62.  | bezpłatny          |
| Immunoglobulinum humanum                    | Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml    | 1 fiol.po 10 ml      | 5909990869572                                 | 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum | 410,40              | 430,92              | 430,92                       | <1>B.17.; <2>B.62.   | bezpłatny          |
| Immunoglobulinum humanum                    | Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml    | 1 fiol.po 20 ml      | 5909990869657                                 | 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum | 820,80              | 861,84              | 861,84                       | <1>B.17.; <2>B.62.   | bezpłatny          |
| Immunoglobulinum humanum                    | Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml    | 1 fiol.po 5 ml       | 5909990869541                                 | 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum | 205,20              | 215,46              | 215,46                       | <1>B.17.; <2>B.62.   | bezpłatny          |
| Immunoglobulinum humanum                    | Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml       | 1 fiol.po 100 ml     | 5909990725793                                 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 2052,00             | 2154,60             | 2154,60                      | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.   | bezpłatny          |

|                                  |  |                  |               |  |         |         |         |                              |           |
|----------------------------------|--|------------------|---------------|--|---------|---------|---------|------------------------------|-----------|
| Immunoglobulinum humanum         | Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml        | 1 fiol.po 200 ml | 5909990725809 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 4104,00 | 4309,20 | 4309,20 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum         | Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml        | 1 fiol.po 25 ml  | 5909990725823 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 513,00  | 538,65  | 538,65  | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum         | Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml        | 1 fiol.po 400 ml | 5909991078676 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 8208,00 | 8618,40 | 8618,40 | <1>B.62.; <2>B.67.           | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum         | Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml        | 1 fiol.po 50 ml  | 5909990725786 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 1026,00 | 1077,30 | 1077,30 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale | Cuvitru, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml     | 1 fiol. 10 ml    | 5909991292898 | 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum | 410,40  | 430,92  | 430,92  | <1>B.17.; <2>B.62.           | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale | Cuvitru, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml     | 1 fiol. 20 ml    | 5909991292874 | 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum | 820,80  | 861,84  | 861,84  | <1>B.17.; <2>B.62.           | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale | Cuvitru, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml     | 1 fiol. 40 ml    | 5909991292904 | 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum | 1641,60 | 1723,68 | 1723,68 | <1>B.17.; <2>B.62.           | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale | Cuvitru, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml     | 1 fiol. 5 ml     | 5909991292881 | 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum | 205,20  | 215,46  | 215,46  | <1>B.17.; <2>B.62.           | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale | Gammanorm, roztwór do wstrzykiwań, 165 mg/ml   | 1 fiol.po 10 ml  | 5909990729883 | 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum | 338,58  | 355,51  | 355,51  | <1>B.17.; <2>B.62.           | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale | Gammanorm, roztwór do wstrzykiwań, 165 mg/ml   | 1 fiol.po 20 ml  | 5909990729944 | 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum | 677,16  | 711,02  | 711,02  | <1>B.17.; <2>B.62.           | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale | HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml          | 1 fiol.po 100 ml | 5909991072896 | 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum | 2295,00 | 2409,75 | 2154,61 | B.78.                        | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale | HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml          | 1 fiol.po 200 ml | 5909991072902 | 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum | 4590,00 | 4819,50 | 4309,21 | B.78.                        | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale | HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml          | 1 fiol.po 25 ml  | 5909991072872 | 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum | 573,75  | 602,44  | 538,65  | B.78.                        | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale | HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml          | 1 fiol.po 300 ml | 5909991072926 | 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum | 6885,00 | 7229,25 | 6463,82 | B.78.                        | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale | HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml          | 1 fiol.po 50 ml  | 5909991072889 | 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum | 1147,50 | 1204,88 | 1077,30 | B.78.                        | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale | Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml | 1 fiol. 10 ml    | 5909990425143 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 205,20  | 215,46  | 215,46  | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny |



|   |   |   |               |  |         |         |         |                              |           |
|---|---|---|---------------|--|---------|---------|---------|------------------------------|-----------|
| Immunoglobulinum humanum normale                      | Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml  | 1 fiol. 100 ml  | 5909990425174 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 2052,00 | 2154,60 | 2154,60 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale                      | Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml  | 1 fiol. 200 ml  | 5909990425181 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 4104,00 | 4309,20 | 4309,20 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale                      | Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml  | 1 fiol. 25 ml   | 5909990425150 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 513,00  | 538,65  | 538,65  | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale                      | Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml  | 1 fiol. 300 ml  | 5909990782208 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 6156,00 | 6463,80 | 6463,80 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale                      | Kiovig, roztwór do wlewów dożylnych, 100 mg/ml  | 1 fiol. 50 ml   | 5909990425167 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 1026,00 | 1077,30 | 1077,30 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale                      | Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml  | 1 butelka 100 ml  | 5909991268480 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 1620,00 | 1701,00 | 1701,00 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale                      | Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml  | 1 butelka 200 ml  | 5909991268473 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 3240,00 | 3402,00 | 3402,00 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale                      | Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml  | 1 butelka 300 ml  | 5909991268459 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 4860,00 | 5103,00 | 5103,00 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale                      | Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml  | 1 butelka 50 ml   | 5909991268497 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 810,00  | 850,50  | 850,50  | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale                      | Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml  | 1 butelka 60 ml   | 5909991268503 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 972,00  | 1020,60 | 1020,60 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale                      | Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml  | 1 fiol. 10 ml   | 5909991268466 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 162,00  | 170,10  | 170,10  | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale                      | Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml  | 1 fiol. 25 ml   | 5909991268510 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 405,00  | 425,25  | 425,25  | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale                      | Subcuvia, roztwór do wstrzykiwań, 0,16 g/ml   | 10 ml   | 5909990420490 | 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum | 367,20  | 385,56  | 344,74  | <1>B.17.; <2>B.62.           | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum | Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml | 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 125 ml + zestaw infuzyjny | 5909990756216 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 1150,20 | 1207,71 | 1077,30 | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum | Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l   | 1 fiol.po 100 ml + zest. do infuzji                       | 5909990049875 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 793,80  | 833,49  | 833,49  | <1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67. | bezpłatny |
| Immunoglobulinum humanum normale                      | Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l   | 1 fiol.po 20 ml   | 5909990049868 | 1066.0, Immunoglobulinum humanum             | 158,76  | 166,70  | 166,70  | B.17.                        | bezpłatny |

|  |   |   |               |  |         |         |         |                                 |           |
|--|---|---|---------------|--|---------|---------|---------|---------------------------------|-----------|
| ad usum<br>intravenosum  |   |   |               |  |         |         |         |                                 |           |
| Immunoglobulinum<br>humanum normale<br>ad usum<br>intravenosum | Ig VENA, roztwór do<br>infuzji, 50 g/l                                  | 1 fiol.po 200 ml<br>+ zest. do<br>infuzji | 5909990049882 | 1066.0,<br>Immunoglobulinum<br>humanum | 1587,60 | 1666,98 | 1666,98 | <1>B.17.; <2>B.62.;<br><3>B.67. | bezpłatny |
| Immunoglobulinum<br>humanum normale<br>ad usum<br>intravenosum | Ig VENA, roztwór do<br>infuzji, 50 g/l                                  | 1 fiol.po 50 ml<br>+ zest. do<br>infuzji  | 5909990049851 | 1066.0,<br>Immunoglobulinum<br>humanum | 396,90  | 416,75  | 416,75  | <1>B.17.; <2>B.62.;<br><3>B.67. | bezpłatny |
| Immunoglobulinum<br>humanum normale<br>ad usum<br>intravenosum | Nanogy 5%, roztwór do<br>infuzji, 50 mg/ml                              | 1 fiol.po 50 ml                           | 5909991138981 | 1066.0,<br>Immunoglobulinum<br>humanum | 405,00  | 425,25  | 425,25  | B.17.                           | bezpłatny |
| Immunoglobulinum<br>humanum normale<br>ad usum<br>intravenosum | Octagam, roztwór do<br>infuzji, 10 g/200 ml                             | 1 but.po 200 ml                           | 5909990762712 | 1066.0,<br>Immunoglobulinum<br>humanum | 2007,12 | 2107,48 | 2107,48 | <1>B.17.; <2>B.67.              | bezpłatny |
| Immunoglobulinum<br>humanum normale<br>ad usum<br>intravenosum | Octagam, roztwór do<br>infuzji, 2,5 g/50 ml                             | 1 but.po 50 ml                            | 5909990762514 | 1066.0,<br>Immunoglobulinum<br>humanum | 501,78  | 526,87  | 526,87  | <1>B.17.; <2>B.67.              | bezpłatny |
| Immunoglobulinum<br>humanum normale<br>ad usum<br>intravenosum | Octagam, roztwór do<br>infuzji, 5 g/100 ml                              | 1 but.po 100 ml                           | 5909990762613 | 1066.0,<br>Immunoglobulinum<br>humanum | 1003,56 | 1053,74 | 1053,74 | <1>B.17.; <2>B.67.              | bezpłatny |
| Immunoglobulinum<br>humanum normale<br>ad usum<br>intravenosum | Octagam 10%, roztwór<br>do infuzji, 100 mg/ml                           | 1 but.po 100 ml                           | 5909990763887 | 1066.0,<br>Immunoglobulinum<br>humanum | 2007,12 | 2107,48 | 2107,48 | <1>B.17.; <2>B.67.              | bezpłatny |
| Immunoglobulinum<br>humanum normale<br>ad usum<br>intravenosum | Octagam 10%, roztwór<br>do infuzji, 100 mg/ml                           | 1 but.po 20 ml                            | 5909990763863 | 1066.0,<br>Immunoglobulinum<br>humanum | 401,43  | 421,50  | 421,50  | <1>B.17.; <2>B.67.              | bezpłatny |
| Immunoglobulinum<br>humanum normale<br>ad usum<br>intravenosum | Octagam 10%, roztwór<br>do infuzji, 100 mg/ml                           | 1 but.po 200 ml                           | 5909990763894 | 1066.0,<br>Immunoglobulinum<br>humanum | 4014,23 | 4214,94 | 4214,94 | <1>B.17.; <2>B.67.              | bezpłatny |
| Immunoglobulinum<br>humanum normale<br>ad usum<br>intravenosum | Octagam 10%, roztwór<br>do infuzji, 100 mg/ml                           | 1 but.po 50 ml                            | 5909990763870 | 1066.0,<br>Immunoglobulinum<br>humanum | 1003,56 | 1053,74 | 1053,74 | <1>B.17.; <2>B.67.              | bezpłatny |
| Immunoglobulinum<br>humanum normale<br>ad usum<br>intravenosum | Sandoglobulin P, proszek<br>do sporządzania roztworu<br>do infuzji, 6 g | 1 but.po 6 g                              | 5909990354412 | 1066.0,<br>Immunoglobulinum<br>humanum | 972,00  | 1020,60 | 1020,60 | B.62.; B.67.                    | bezpłatny |

