



Opinia nr 54/2019

z dnia 12 lipca 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Intratect (Immunoglobulinum humanum normale) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporaźna (ICD-10: G70.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Intratect (Immunoglobulinum humanum normale) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporaźna (ICD-10: G70.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, odnalezione dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne uważa za zasadne objęcie finansowaniem Intratect (*Immunoglobulinum humanum normale*) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporaźna (ICD-10: G70.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Należy mieć na uwadze, że powyższa technologia lekowa, powinna być stosowana po wyczerpaniu innych finansowanych technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, które nie przyniosły wystarczających korzyści terapeutycznych, zatem będą to najprawdopodobniej pacjenci z objawami zagrażającymi życiu wymagający krótkotrwałego leczenia w warunkach szpitalnych.

Do analizy klinicznej włączono 3 przeglądy systematyczny (Ortiz-Salas 2016, Schneider-Gold 2005, Gajdos 2012) oraz badanie obserwacyjne Liew 2014.

Przeprowadzona analiza kliniczna nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem immunoglobulin dożylnych (IVIg) w porównaniu z plazmaferezą (Ortiz-Salas 2016), plazmaferezą lub doustnym metyloprednizonem (Gajdos 2012), kortykosteroidami (Schneider-Gold 2005), a także pomiędzy dawkami IVIg (Gajdos 2012) pod względem zmiany punktacji w skali MMS lub skali QMGS, czasu hospitalizacji oraz czasu wspomaganego wentylacji.



W badaniu obserwacyjnym Liew 2014, w populacji pacjentów z uogólnioną postacią młodzieńczej miastonii, w grupie plazmaferez w porównaniu do grupy immunoglobulin podawanych dożylnie odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, natomiast różnice w odsetku pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie nie były istotne statystycznie w porównaniach: terapia łączona (plazmaferezy + immunoglobuliny podawane dożylnie) z plazmaferezami oraz terapia łączona (plazmaferezy + immunoglobuliny podawane dożylnie) z immunoglobulinami podawanymi dożylnie.

Wytyczne kliniczne wskazują na immunoglobuliny jako technologię lekową stosowaną we wnioskowanym wskazaniu.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Intratect (Immunoglobulinum humanum normale) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporaźna (ICD-10: G70.0), na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Miastenia (MG, ang. *myasthenia gravis*, łac. *Myasthenia gravis pseudoparalityca*), jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, cechującą się występowaniem autooprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholiny (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (ang. *muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase – MuSK*).

Ze względu na umiejscowienie niedowładu mięśni i nasilenie objawów rozróżnia się 4 stadia choroby:

I – miastenia oczna;

IIA – łagodna postać uogólniona cechująca się niezadowalającą odpowiedzią na leki;

IIB – umiarkowana postać uogólniona cechująca się niezadowalającą odpowiedzią na leki;

III – ostro przebiegająca postać miastonii z zaburzeniami oddechowymi i słabą odpowiedzią na leki;

IV – późna, ciężka postać miastonii – objawy takie jak w stadium III, ale przejście od stadium I lub II do stadium IV trwa 2 lata.

Pierwsze objawy choroby najczęściej dotyczą mięśni gałek ocznych – występuje podwójne widzenie, opadanie powiek, zaburzenia ruchów gałek ocznych. Często pojawia się zajęcie mięśni opuszkowych powodujących cichą mowę z przydźwiękiem nosowym, a także trudności w gryzieniu i połykaniu. Występują trudności w unoszeniu kończyn górnych, chodzeniu po schodach, podnoszeniu się z pozycji leżącej bez pomocy rąk czy wstawaniu z pozycji kucznej. Charakterystyczną cechą choroby jest apokamnoza (słabnięcie mięśni podczas wysiłku) oraz nasilenie objawów w ciągu dnia (wieczorem wyraźniejsze niż rano).

Miastenia może przebiegać z samoistnymi rzutami i remisjami. Istnieje możliwość pojawienia się szybkiego i ciężkiego zaostrzenia objawów miastonii z objawami niewydolności oddechowej (przełom miasteniczny), a w trakcie leczenia inhibitorami cholinesterazy (ChE) – przełomu cholinergicznego, objawiającego się zaburzeniem oddychania, drżeniem mięśni, bólem brzucha i biegunką.

Częstość występowania szacowana jest na 5-125/mln, natomiast zapadalność na 2-4/mln. Szacuje się, że w Polsce na miastenię choruje około 6000 pacjentów.

Alternatywne technologie medyczne

W oparciu o odnalezione wytyczne można wskazać, że leczenie uogólnionej miastonii należy rozpocząć od pirydostygminy. W przypadku braku odpowiedzi należy włączyć prednizon, a następnie rozważyć wdrożenie terapii kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi (azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, metotreksat, rytuksymab). W przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub w sytuacji wystąpienia skutków ubocznych po podaniu kortykosteroidów, można również zastosować plazmaferezę (PE, ang. *plasma exchange*, polegająca na oddzieleniu osocza chorego wraz z czynnikami patogennymi, mająca działanie immunomodulacyjne), dożylnie immunoglobuliny lub leki immunosupresyjne.

Ponadto, wytyczne wskazują, że immunoglobuliny i plazmafereza są prawdopodobnie równie skuteczne w leczeniu ciężkiej uogólnionej miastonii. Natomiast skuteczność immunoglobulin jest mniej pewna w łagodniejszej postaci miastonii lub miastonii oka, a w przypadku kinazy tyrozynowej specyficznej dla mięśni (ang. *muscle-specific tyrosine kinase*, MuSK) plazmafereza może być bardziej skuteczna niż immunoglobuliny.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2019 r. poz. 50) aktualnie w Polsce we wskazaniu miastenia finansowane są następujące substancje czynne:

- pyridostigmini bromidum, prednisonum, tacrolimusum - w ramach refundacji aptecznej;
- immunoglobulinum humanum, immunoglobulinum humanum normale, immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum - w ramach programu lekowego B.67. „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10:G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, do którego kwalifikowani są pacjenci, u których przeprowadzono diagnostykę w oparciu o ocenę stanu neurologicznego wg ustalonych zasad oraz wykluczono inne przyczyny obserwowanych zaburzeń niż objęte programem. W przypadku miastonii konieczne jest jednoczesne wystąpienie jednego z poniższych punktów:
 - 1) pojemność życiowa niższa lub równa 20ml/kg m.c;
 - 2) retencja CO₂(ciśnienie parcjale powyżej 45 mmHg);
 - 3) spadki saturacji pomimo pełnej suplementacji tlenem SpO₂poniżej 93%;
 - 4) narastanie zaburzeń oddechowych wymagających mechanicznej wentylacji lub narastający zespół opuszkowy;
 - 5) brak skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przeciwskazania do ich stosowania;
 - 6) terapia pomostowa przed zabiegiem operacyjnym;
 - 7) nasilenie objawów miastonii w okresie ciąży.

Mając na uwadze powyższe informacje oraz tryb zlecenia założono, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne na wcześniejszych etapach leczenia.

Zatem jako technologię alternatywną przyjęto najlepszą terapię wspomagającą (ang. *best supportive care*, BSC).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Intratect zawiera substancje czynną *immunoglobulinum humanum normale*.

Normalna immunoglobulina ludzka zawiera przeciwciała IgG obecne w normalnej ludzkiej populacji. Zazwyczaj jest produkowana z puli osocza co najmniej 1000 dawców. Podział na podklasy immunoglobuliny G jest zbliżony do podziału w naturalnym osoczu ludzkim. Odpowiednie dawki leku mogą w przypadku niskiego poziomu immunoglobuliny G w osoczu przywrócić jej normalną wartość.

Mechanizm działania w innych przypadkach niż leczenie substytucyjne nie został jeszcze w całości zbadany, obejmuje on jednak modulację immunologiczną.

Wnioskowany lek, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), jest wskazany do stosowania:

- jako leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w:
 - zespołach pierwotnych niedoborów odporności (ang. *Primary Immune Deficiency*, PID) z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał;
 - wtórnych niedoborach odporności (ang. *secondary immunodeficiencies*, SID) u pacjentów z ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami, nieskutecznym leczeniem przeciwdrobnoustrojowym oraz udowodnionym niepowodzeniem przeciwciał swoistych (ang. *proven specific antibody failure*, PSAF) lub poziomem IgG w surowicy < 4 g/l;
- jako immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0 - 18 lat) z:
 - pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ang. *immune thrombocytopenic purpura*, ITP) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu podwyższenia liczby płytek krwi;
 - zespołem Guillain-Barre’;
 - chorobą Kawasaki;
 - przewlekłą zapalną poliradikuloneuropatią demielinizacyjną (ang. *chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*, CIDP);
 - wieloogniskową neuropatią ruchową (ang. *multifocal motor neuropathy*, MMN).

Wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku, co oznacza stosowanie go poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label).

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Ocenę skuteczności klinicznej *immunoglobulinum humanum normale* (IVIg) wśród pacjentów z miastenią ciężką rzekomoporaźną oparto na 3 badaniach wtórnych:

- Ortiz-Salas 2016 – celem przeglądu systematycznego badań RCT oraz badań obserwacyjnych z metaanalizą była ocena dostępnych dowodów dotyczących porównania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa plazmaferezy (PE) i IVIg w leczeniu autoimmunologicznych chorób neurologicznych. Do przeglądu włączono 4 badania RCT oraz 6 badań obserwacyjnych, obejmujących pacjentów z syndromem Guillaina-Barrego lub miastenią. Okres obserwacji – ocena po 15 dniach od rozpoczęcia leczenia. Do badania włączono 33 pacjentów;
- Gajdos 2012 – celem przeglądu systematycznego badań RCT z metaanalizą było zbadanie skuteczności IVIg w leczeniu zaostrzeń miastenii rzekomoporaźnej lub przewlekłej miastenii rzekomoporaźnej. Do przeglądu włączono 2 badania RCT porównujące IVIg z plazmaferezą, 1 badanie RCT porównujące IVIg z metyloprednizolonem oraz 1 badanie RCT porównujące IVIg 1g/kg z IVIg 2g/kg. Populacja włączona do badań obejmowała dzieci i dorosłych z uogólnioną MG, z zaostrzeniem lub pogorszeniem stanu lub przewlekłą ciężką, ale stabilną chorobą. Średni czas hospitalizacji wynosił 11,71 dni dla IVIg oraz 12,89 dla PE, zaś średni czas wspomaganej

wentylacji 10,15 dni dla IVIg oraz 10 dni dla PE. Do badania włączono 293 pacjentów, w tym 84 w grupie IVIg vs PE, 33 w grupie IVIg vs metyloprednizolan, 173 w grupie IVIg 1 g/kg vs IVIg 2 g/kg.

- Schneider-Gold 2005 – celem przeglądu systematycznego badań RCT z metaanalizą była ocena skuteczności klinicznej glikokortykosteroidów (GKS) lub hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) w leczeniu miastenii rzekomoporaźnej. Populacja włączona do przeglądu obejmowała pacjentów w dowolnym wieku z diagnozą jakiegokolwiek postaci miastenii w dowolnym stopniu zaawansowania choroby. Okres obserwacji - ocena po 15 dniach od rozpoczęcia leczenia. Liczba pacjentów włączona do przeglądu wynosiła 2 112, w tym 213 do badań RCT i 1 899 do badań obserwacyjnych.

W ramach oceny skuteczności praktycznej przedstawiono wyniki badania obserwacyjnego Liew 2014. Okres obserwacji wynosił 0-5 lat (mediana: 1 rok). Do badania włączono 54 pacjentów, w tym:

- 21 pacjentów z ocną postacią młodzieńczej miastenii - spośród 21 dzieci, 18 pacjentów początkowo było leczonych inhibitorami acetylocholinoesterazy. Siedmiu pacjentów otrzymało terapię immunosupresyjną taką jak: kortykosteroidy (4 pacjentów), azatiopryna (2 pacjentów) lub oba te leki (1 pacjent). Pięciu pacjentów z tej grupy dostało immunoglobuliny podawane dożylnie, 1 pacjent otrzymał plazmaferezy w monoterapii, podczas gdy 1 pacjent otrzymał zarówno immunoglobuliny podawane dożylnie, jak i plazmaferezy;
- 33 z uogólnioną postacią młodzieńczej miastenii – spośród 33 dzieci, wszystkie były leczone inhibitorami acetylocholinoesterazy. U 13 pacjentów zastosowano terapię immunosupresyjną (kortykosteroidy lub azatioprynę) – u jednej z tych osób zastosowano oba leki. W grupie pacjentów, którzy otrzymali terapię immunosupresyjną, 5 osób otrzymało dodatkowo immunoglobuliny podawane dożylnie oraz plazmaferezy, a 7 pacjentów otrzymało dodatkowo tylko immunoglobuliny podawane dożylnie. Dwadzieścia siedem osób z 33 w grupie pacjentów z uogólnioną postacią młodzieńczej miastenii otrzymywało plazmaferezy i / lub immunoglobuliny podawane dożylnie jako leczenie podtrzymujące – plazmaferezy były stosowane u 17 pacjentów, a immunoglobuliny podawane dożylnie u 20 pacjentów, podczas gdy 10 pacjentów otrzymywało zarówno plazmaferezy, jak i immunoglobuliny podawane dożylnie.

Do oceny punktów końcowych wykorzystano następujące skale medyczne:

- MMS (ang. *myasthenic muscle score*) – suma 9 niezależnych obserwacji dla mięśni tułowia, kończyn, szyi i czaszki, które po zsumowaniu dają ogólną ocenę punktową, gdzie 0 – maksymalny deficyt siły, 100 – normalna siła mięśni;
- QMGS (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis Score*) – suma 13 domen (oceny w stopniach 0-3, gdzie 0 to brak, 1 łagodne, 2 umiarkowane oraz 3 ciężkie upośledzenie), zakres punktacji 0 – 39, gdzie wyższy wynik oznacza pogorszenie.

Skuteczność kliniczna

W metaanalizie badań RCT Ortiz-Salas 2016 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem IVIg, a PE pod względem zmiany punktacji w skali MMS lub skali QMGS, a także czasu hospitalizacji oraz czasu wspomaganie wentylacji.

W przeglądzie systematycznym badań RCT Gajdos 2012 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIg i plazmaferezą lub doustnym metyloprednizonem oraz pomiędzy dawkami IVIg 1 g/kg a 2 g/kg. Nie odnaleziono wystarczających dowodów z badań RCT na skuteczność IVIg u pacjentów z przewlekłą postacią MG.

W metaanalizie badań RCT Schneider-Gold 2005 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem IVIg a kortykosteroidami w zakresie zmiany punktacji w skali QMGS po 14 dniach: dla 2 najsłabszych mięśni oraz dla wszystkich mięśni.

Skuteczność praktyczna

W metaanalizie badań obserwacyjnych Ortiz-Salas 2016, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem IVIg a PE w zakresie: czasu hospitalizacji, jak również czasu wspomagania wentylacji.

Badanie obserwacyjne Liew 2014 wykazało:

- w populacji pacjentów z uogólnioną postacią młodzieńczej miastonii (33 pacjentów):
 - odsetek dzieci, które odpowiedziały na leczenie plazmaferezami, immunoglobulinami podawanymi dożylnie lub na obie terapie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy tymi trzema porównywanymi grupami (grupa IVIg – 50%; grupa PE – 100%; grupa IVIg+PE - 90%);
 - w grupie plazmaferez w porównaniu do grupy immunoglobulin podawanych dożylnie odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (grupa IVIg – 50%; grupa PE – 100%);
 - różnice w odsetku pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie nie były istotne statystycznie w porównaniach: terapia łączona (plazmaferezy + immunoglobuliny podawane dożylnie) z plazmaferezami oraz terapia łączona (plazmaferezy + immunoglobuliny podawane dożylnie) z immunoglobulinami podawanymi dożylnie;
 - u 6 pacjentów (18%) osiągnięto remisję przy leczeniu inhibitorami acetylocholinesterazy;
 - u 3 pacjentów (14%) odnotowano spontaniczne ustąpienie objawów bez interwencji terapeutycznej;
 - odpowiedź na leczenie odnotowano u wszystkich pacjentów leczonych plazmaferezami, u 9 z 10 pacjentów (90%) leczonych zarówno plazmaferezami, jak i immunoglobulinami podawanymi dożylnie oraz u 5 z 10 pacjentów (50%) leczonych immunoglobulinami podawanymi dożylnie;
- w populacji pacjentów z oczną postacią młodzieńczej miastonii (21 pacjentów):
 - u 8 pacjentów (38%) osiągnięto remisję przy leczeniu inhibitorami acetylocholinesterazy;
 - odpowiedź na leczenie odnotowano u 1 pacjenta, który otrzymywał zarówno plazmaferezy, jak i immunoglobuliny dożylnie, u 4 z 5 pacjentów, którzy otrzymywali immunoglobuliny podawane dożylnie oraz u 1 pacjenta, który otrzymywał plazmaferezy;
- w populacji ogółem:
 - u 37 pacjentów (69%) włączono dodatkowe leczenie lub zastosowano inną terapię w celu osiągnięcia remisji lub poprawy w objawach choroby: terapia immunosupresyjna, terapia immunomodulująca (plazmaferezy lub immunoglobuliny podawane dożylnie), tymektomia;
 - kliniczna poprawa wystąpiła u 10 z 17 pacjentów leczonych kortykosteroidami, u 17 z 19 pacjentów leczonych plazmaferezami oraz u 18 z 26 pacjentów leczonych immunoglobulinami podawanymi dożylnie.

Bezpieczeństwo

W metaanalizie badań RCT Ortiz-Salas 2016, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych oraz działań niepożądanych pomiędzy grupą IVIg, a grupą PE.

W metaanalizie badań RCT Schneider-Gold 2005, nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych w grupie IVIg.

W grupie prednizonu odnotowano łagodne zdarzenia związane z parametrami laboratoryjnymi u 1 pacjenta oraz infekcję układu moczowego u 1 pacjenta.

W metaanalizie badań RCT Gajdos 2012 zdarzenia niepożądane związane z IVIg były umiarkowane (gorączka, nudności, ból głowy), samoograniczające się i subiektywnie mniej poważne niż w przypadku PE.

W badaniu obserwacyjnym Liew 2014 wskazano, że ogólnie plazmaferezy oraz immunoglobuliny podawane dożylnie miały minimalne niekorzystne działanie oraz były dobrze tolerowane. Jedynym wyjątkiem był 1 pacjent, u którego rozwinęła się sepsa wymagająca przyjęcia pacjenta do szpitala. U 2 pacjentów podczas infuzji dożylnej immunoglobulin wystąpiły gorączka i dreszcze, zmuszające do natychmiastowego zaprzestania podawania leku. Pacjenci zostali zakwalifikowani do innych terapii.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Intratect:

- często występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) są: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci reakcji w miejscu wstrzyknięcia, takich jak ból, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia, krwiak i rumień;
- niezbyt często występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) są: zaburzenia układu nerwowego w postaci bólu łowy; zaburzenia żołądka i jelit w postaci bólu w nadbrzuszu;
- rzadko występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) są: zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci zapalenia jamy nosowo-gardłowej, zaburzenia układu immunologicznego w postaci nadwrażliwości, zaburzenia serca w postaci kołatania serca, dyskomfortu w okolicy serca, zaburzenia naczyńniowe w postaci nadciśnienia, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci bólu części ustnej gardła, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci świądu i wysypki, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci skurczów mięśni, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci znużenia i zmęczenia (wszystkie zdarzenia z tej grupy, dotyczyły zgłoszeń pojedynczych przypadków).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Intratect. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka i pozostaje ona nieznaną.

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem analizy jest fakt, że immunoglobuliny w badaniach porównywano do innych form aktywnej terapii, które są finansowane we wskazaniu miastenia w polskim systemie opieki zdrowotnej. Tymczasem tryb ratunkowego dostępu do technologii lekowej wymaga wyczerpania finansowanych opcji terapeutycznych.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- nie wszystkie badania włączone do przeglądu Ortiz-Salas 2016 były badaniami RCT. Ponadto występowały różnice w liczebności pacjentów pomiędzy włączanymi badaniami, a także nie przedstawiono informacji dotyczącej skali, w której następowała zmiana punktacji;
- przedstawione metaanalizy Gajdos 2012 oraz Schneider-Gold 2005 oparte są na pojedynczych badaniach RCT;
- do badania obserwacyjnego Liew 2014 włączono pacjentów pediatrycznych z młodzieńczą postacią miastenii, natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy miastenii ciężkiej rzekomoporaźnej w populacji dorosłej.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności stosowania BSC (będącego komparatorem w rozpatrywanym problemie decyzyjnym) w analizowanej populacji pacjentów.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt 4-dniowej terapii wnioskowanym lekiem obejmuje podanie 12 fiolek leku. Cena 1 opakowania leku Intratect zawierającego 1 fiolkę leku wynosi [REDAKTOWANE]. Biorąc pod uwagę te założenia koszt 4-dniowej terapii dla 1 pacjenta wynosi [REDAKTOWANE].

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Nie uzyskano żadnej opinii eksperta z oszacowaniami liczby pacjentów z miastenią ciężką rzekomoporaźną, kwalifikujących się do leczenia w ramach terapii ratunkowej preparatem Intratect, co uniemożliwia wskazanie wpływu na budżet objęcia finansowaniem ocenianej technologii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 rekomendacji klinicznych dot. leczenia miastenii, wydanych przez:

- Międzynarodowy Konsensus Ekspertów 2016;
- Association of British Neurologists (ABN) 2018 (UK).

Międzynarodowy Konsensus Ekspertów 2016 wskazuje, że immunoglobuliny są odpowiednie do krótkotrwałego leczenia u pacjentów z objawami zagrażającym życiu (niewydolność oddechu lub dysfagia; przed operacją ze znaczną dysfunkcją opuszki; gdy potrzebna jest szybka reakcja na leczenie; gdy inne metody leczenia są niewystarczająco skuteczne; przed rozpoczęciem leczenia kortykosteroidami, jeśli lekarz uzna to za konieczne, aby zapobiec zaostrzeniom lub je zminimalizować). Można je również stosować w przypadku opornej miastenii oprócz leczenia immunosupresyjnego. Ponadto, wytyczne wskazują, że immunoglobuliny i plazmafereza są prawdopodobnie równie skuteczne w leczeniu ciężkiej uogólnionej miastenii. Natomiast skuteczność immunoglobulin jest mniej pewna w łagodniejszej postaci miastenii lub miastenii oka, a w przypadku MuSK plazmafereza może być bardziej skuteczna niż immunoglobuliny.

Wytyczne brytyjskie z 2015 roku wskazują, że leczenie uogólnionej miastenii należy rozpocząć od pirydostygminy. W przypadku braku odpowiedzi należy włączyć prednizon (podawany w inne dni niż pirydostygmina), a następnie można wdrożyć leczenie kortykosteroidami lub leczenie immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, metotreksat, rytuksymab). Jeżeli wystąpi brak odpowiedzi na leczenie lub pojawią się skutki uboczne po podaniu kortykosteroidów, po konsultacji z ekspertem, można również rozważyć plazmaferezę, zastosowanie dożylnych immunoglobulin lub leczenia immunosupresyjnego. Ponadto, dożylnie immunoglobuliny

powinny być stosowane tylko w przypadku znaczących objawów miastennii w warunkach szpitalnych. Nie powinno się stosować immunoglobulin jako terapii podtrzymującej.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.2950.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Intratect (Immunoglobulinum humanum normale) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporaźna (ICD-10: G70.0), w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 210/2019 z dnia 8 lipca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Intratect (Immunoglobulinum humanum normale) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporaźna (ICD-10: G70.0) oraz raportu nr OT.422.46.2019 „Intratect (Immunoglobulinum humanum normale) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporaźna (ICD-10: G70.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 4 lipca 2019 r.