



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

**Intratect (Immunoglobulinum humanum normale)**

**we wskazaniu:**

miastenia ciężka rzekomoporaźna (ICD-10: G70.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

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

Nr: OT.422.46.2019

Data ukończenia: 4 lipca 2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Biotest Pharma GmbH)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Biotest Pharma GmbH 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 2018, poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Biotest Pharma GmbH

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CHB</b>	Cena Hurtowa Brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i>
<b>FDA</b>	ang. <i>Food and Drug Administration</i>
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<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 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
<b>MD</b>	Różnica średnich
<b>MG</b>	Miastenia rzekomoporaźna (ang. <i>myasthenia gravis</i> )
<b>MMS</b>	skala Myasthenic Muscle Score
<b>MuSK</b>	Kinaza tyrozynowa specyficzna dla mięśni (ang. <i>muscle-specific tyrosine kinase</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
<b>PE</b>	plazmafereza
<b>PO</b>	Poziom Odpłatności
<b>QMGS</b>	skala Quantitative Myasthenia Gravis Score
<b>r. ż.</b>	rok życia
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
<b>UCZ</b>	Urzędowa Cena Zbytu
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
<b>WDS</b>	Wysokość Dopłaty Świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	Wysokość Limitu Finansowania
<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>9</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.2. Technologia wnioskowana .....	13
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	13
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	13
<b>5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją .....</b>	<b>14</b>
<b>6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>15</b>
6.1. Opis metodyki.....	15
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	16
6.2.1. Ograniczenia .....	19
6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej .....	20
<b>7. Bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>21</b>
<b>8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>22</b>
<b>9. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>22</b>
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>23</b>
<b>11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>24</b>
<b>12. Piśmiennictwo .....</b>	<b>26</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>27</b>
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	27
13.2. Diagramy selekcji badań .....	29

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

14.06.2019 r., PLD.46434.2950.2019.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:  
Intratect (Immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, fiolka à 5g/100ml
- Wnioskowane wskazanie:  
miastenia ciężka rzekomoporaźna (ICD-10: G70.0), 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:

- koszt wnioskowanej terapii (3 miesiące leczenia): ██████████ brutto

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego **Intratect (Immunoglobulinum humanum normale)**, roztwór do infuzji, fiolka à 5g/100ml we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporaźna (G70.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Podstawę podjęcia prac stanowi zlecenie Ministra Zdrowia znak PLD.46434.2950.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 14.06.2019 r.), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Intratect (Immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, fiolka à 5g/100ml we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporaźna (ICD-10: G70.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Wniosek dotyczy pacjenta w wieku 70 lat, leczonego uprzednio Mestinionem (pyridostygminą) i plazmaferezami.

Zgodnie z obowiązującym Wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2019-07-01 aktualnie w Polsce refundowany jest program lekowy 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)”. W ramach tego programu refundowane są 23 produkty lecznicze (szczegóły w rozdz. 3.)

Do ww. programu lekowego kwalifikowani są pacjenci, u których przeprowadzono diagnostykę w oparciu o ocenę stanu neurologicznego wg ustalonych zasad oraz wykluczono inne przyczyny obserwowanych zaburzeń dot. miastonii przy jednoczesnym wystąpieniu jednego z poniższych punktów:

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

Produkt leczniczy Intratect nie podlegał ocenie Agencji we wskazaniu miastenia ciężka rzekomoporaźna (G70.0).

### Problem zdrowotny

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

Choroba może przebiegać z samoistnymi rzutami i remisjami; może wystąpić przełom miasteniczny, a w czasie leczenia inhibitorami cholinesterazy (ChE) – przełom cholinergiczny.

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

I – miastenia oczna;

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

IIB – umiarkowana postać uogólniona cechująca się niezadowolającą 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.

Częstość występowania wynosi 50-125/mln, roczna zapadalność – 2-4/mln. Występują 2 szczyty zachorowań: do 40. r.ż. (2-3 razy częściej chorują kobiety) i po 60. r.ż. (częściej chorują mężczyźni). Stwierdzono wzrastającą częstość miastonii z autoprzeciwciałami przeciwko receptorowi AchR wśród osób starszych.

U ~15% chorych występuje samoistna remisja. Najlepiej rokują przypadki miastenii ocznej. Przyczyny zgonów to niewydolność oddechowa w przebiegu przełomu miastenicznego lub cholinergicznego oraz powikłania leczenia GKS lub immunosupresyjnego.

### Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo

#### 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, OR=0,56 [95%CI: 0,22; 1,40], p=0,218.

W przeglądzie systematycznym badań RCT *Gajdos 2012* autorzy opisują, że zidentyfikowane dowody w populacji pacjentów z zaostrzeniem lub pogorszeniem MG nie wykazują istotnej różnicy w skuteczności pomiędzy IVIg i plazmaferezą lub doustnym metyloprednizonem (z powodu braku mocy statystycznej badania) 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, MD=-0,10 [95%CI: -6,15; 5,95], p=0,97, dla wszystkich mięśni, MD=-0,20 [95%CI: -2,79; 2,39], p=0,88.

#### Skuteczność praktyczna

W metaanalizie badań obserwacyjnych *Ortiz-Salas 2016*, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem IVIg a PE w zakresie: czasu hospitalizacji, SMD=-2,755 [95%CI: -6,161; 0,651], p=0,113, jak również czasu wspomaganie wentylacji, SMD=0,253 [95%CI: -1,808; 2,313], p=0,810.

W badaniu obserwacyjnym *Liew 2014*, w populacji pacjentów z uogólnioną postacią młodzieńczej miastenii, 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. W tym samym badaniu w populacji pacjentów z oczną postacią młodzieńczej miastenii, spośród dzieci z oczną postacią młodzieńczej miastenii odpowiedź na leczenie odnotowano u 1 pacjenta, który otrzymywał zarówno plazmaferezy, jaki immunoglobuliny dożylnie, u 4 z 5 pacjentów, którzy otrzymywali immunoglobuliny podawane dożylnie oraz u 1 pacjenta, który otrzymywał plazmaferezy.

#### Bezpieczeństwo

W metaanalizie badań RCT *Ortiz-Salas 2016*, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą IVIg, a grupą PE – OR=0,65 [95%CI: 0,16; 2,57], p=0,543. W metaanalizie 5 badań obserwacyjnych *Ortiz-Salas 2016*, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem częstotliwości występowania działań niepożądanych pomiędzy grupą IVIg, a grupą PE – OR=0,59 [95%CI: 0,32; 1,12], p=0,108.

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 (choć, biorąc pod uwagę dostępne dane, nie było możliwe porównanie statystyczne).

W badaniu obserwacyjnym *Liew 2014* wskazano, że ogólnie plazmaferezy oraz immunoglobuliny podawane dożylnie miały minimalne niekorzystne działanie oraz były dobrze tolerowane.

#### Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Intratect:

Do zdarzeń występujących często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: reakcji w miejscu wstrzyknięcia (takich jak ból, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia, krwaki i rumień).

## Konkurencyjność cenowa i wpływ na wydatki NFZ

Koszt wnioskowanej terapii wynosi [REDAKTOWANO] brutto.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia 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. U. MZ. z 2019 r., poz. 51) produkt leczniczy Intratect (Immunoglobulinum humanum normale) nie jest aktualnie refundowany w Polsce.

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Zgodnie z informacjami z rozdziału 11. *Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*, prawdopodobnym komparatorem może być BSC.

Do chwili przekazania materiałów, do Agencji nie wpłynęły opinie ekspertów, stąd niemożliwe było oszacowanie populacji docelowej.

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość brutto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia, wskazane we wniosku świadczeniodawcy.

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt brutto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia
4 dni (3x1 fiołka à 5g/100ml)	[REDAKTOWANO]

## Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Odnaleziono 2 wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu.

Międzynarodowy Konsensus Ekspertów 2016 wskazuje, że immunoglobuliny są stosowane jako krótkotrwałe leczenie u pacjentów: z objawami zagrażającym życiu, tj. niewydolnością oddechową lub dysfagią; 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 miastenii w warunkach szpitalnych. Nie powinno się stosować immunoglobulin jako terapii podtrzymującej.

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne, identyfikacja alternatywnej interwencji, która mogłaby stanowić aktywne leczenie w warunkach polskich nie była możliwa. Wobec powyższego jako prawdopodobny komparator przyjęto BSC.



### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego **Intratect (Immunoglobulinum humanum normale)**, roztwór do infuzji, fiolka à 5g/100ml we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporaźna (G70.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Podstawę podjęcia prac stanowi zlecenie Ministra Zdrowia znak PLD.46434.2950.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 14.06.2019 r.), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Intratect (Immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, fiolka à 5g/100ml we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporaźna (ICD-10: G70.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Wniosek dotyczy pacjenta w wieku 70 lat, leczonego: „Mestimon, plazmaferezy”.

Zgodnie z obowiązującym Wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2019-07-01 aktualnie w Polsce refundowany jest program lekowy 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)”. W ramach tego programu refundowane są nw. produkty lecznicze:

Lp.	Nazwa, postać, dawka i zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDS
Grupa limitowa: 1066.0, Immunoglobulinum humanum							
Substancja czynna: Immunoglobulinum humanum							
1	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	05909990797868	810,00	850,50	850,50	bezpłatny	0
2	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.po 200 ml	05909990797875	1620,00	1701,00	1701,00	bezpłatny	0
3	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/m, 1 fiol.po 100 ml	05909990725793	2052,00	2154,60	2154,60	bezpłatny	0
4	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 200 ml	05909990725809	4104,00	4309,20	4309,20	bezpłatny	0
5	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 25 ml	05909990725823	513,00	538,65	538,65	bezpłatny	0
6	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 400 ml	05909991078676	8208,00	8618,40	8618,40	bezpłatny	0
7	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	05909990725786	1026,00	1077,30	1077,30	bezpłatny	0
Substancja czynna: Immunoglobulinum humanum normale							
8	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 100 ml	05909990425174	2052,00	2154,60	2154,60	bezpłatny	0
9	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 200 ml	05909990425181	4104,00	4309,20	4309,20	bezpłatny	0
10	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 25 ml	05909990425150	513,00	538,65	538,65	bezpłatny	0
11	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/m, 1 fiol. 300 ml	05909990782208	6156,00	6463,80	6463,80	bezpłatny	0
13	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 50 ml	05909990425167	1026,00	1077,30	1077,30	bezpłatny	0
Substancja czynna: Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum							
14	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol.po 100 ml + zest. do infuzji	05909990049875	793,80	833,49	833,49	bezpłatny	0
15	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol.po 200 ml + zest. do infuzji	05909990049882	1587,60	1666,98	1666,98	bezpłatny	0
16	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l, 1 fiol.po 50 ml + zest. do infuzji	05909990049851	396,90	416,75	416,75	bezpłatny	0
17	Octagam, roztwór do infuzji, 10 g/200 ml, 1 but.po 200 ml	05909990762712	2007,12	2107,48	2107,48	bezpłatny	0
18	Octagam, roztwór do infuzji, 2,5 g/50 ml, 1 but.po 50 ml	05909990762514	501,78	526,87	526,87	bezpłatny	0
19	Octagam, roztwór do infuzji, 5 g/100 ml, 1 but.po 100 ml	05909990762613	1003,56	1053,74	1053,74	bezpłatny	0
20	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.po 100 ml	05909990763887	2007,12	2107,48	2107,48	bezpłatny	0
21	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.po 20 ml	05909990763863	401,43	421,50	421,50	bezpłatny	0
22	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.po 200 ml	05909990763894	4014,23	4214,94	4214,94	bezpłatny	0
23	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 but.po 50 ml	05909990763870	1003,56	1053,74	1053,74	bezpłatny	0
Skróty: UCZ – Urzędowa Cena Zbytu, CHB – Cena Hurtowa Brutto, WLF – Wysokość Limitu Finansowania, PO – Poziom Odpłatności, WDS – Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy							

Do ww. programu lekowego kwalifikowani są pacjenci, u których przeprowadzono diagnostykę w oparciu o ocenę stanu neurologicznego wg ustalonych zasad oraz wykluczono inne przyczyny obserwowanych zaburzeń dot. miastonii przy jednoczesnym wystąpieniu jednego z poniższych punktów:

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

Produkt leczniczy Intratect nie podlegał ocenie Agencji we wskazaniu miastenia ciężka rzekomoporaźna (G70.0).

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

ICD-10 G70.0 Miastenia i inne zaburzenia nerwowo-mięśniowe

#### Definiowanie problemu zdrowotnego

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

Choroba może przebiegać z samoistnymi rzutami i remisjami; może wystąpić przełom miasteniczny, a w czasie leczenia inhibitorami cholinesterazy (ChE) – przełom cholinergiczny.

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 miastenu z zaburzeniami oddechowymi i słabą odpowiedzią na leki;

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

[Źródło: Szczekliki 2018]

#### Etiologia i patogenez

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

[Źródło: Szczekliki 2018]

#### Epidemiologia

Częstość występowania wynosi 50-125/mln, roczna zapadalność – 2-4/mln. Występują 2 szczyty zachorowań: do 40. r.ż. (2-3 razy częściej chorują kobiety) i po 60. r.ż. (częściej chorują mężczyźni). Stwierdzono wzrastającą częstość miastenu z autoprzeciwciałami przeciwko receptorowi AChR wśród osób starszych.

[Źródło: Szczekliki 2018]

#### Obraz kliniczny i rozpoznanie

Pierwsze objawy najczęściej dotyczą mięśni gałek ocznych – występuje podwójne widzenie, opadanie powiek, zaburzenia ruchu gałek ocznych. Zajęcie mięśni opuszkowych powoduje cichą mowę z przydźwiękiem nosowym, pojawiają się trudności w gryzieniu i połykaniu. Chory ma smutny wyraz twarzy, występuje charakterystyczny uśmiech Giocondy, opadanie głowy i zuchwy. Występują trudności w unoszeniu kończyn górnych, chodzeniu po schodach, podnoszeniu się z pozycji leżącej bez pomocy rąk, wstawaniu z pozycji kucznej. Bardzo charakterystyczne jest pogarszanie się objawów w miarę wysiłku fizycznego (apokamnoza) i nasilenie się w ciągu dnia (wyraźniejsze są wieczorem niż rano).

#### Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie ustala się na podstawie:

- 1) Wywiadu;
- 2) Stwierdzenia apokamnozy;
- 3) Dodatniego wyniku próby farmakologicznej z inhibitorem ChE – po wstrzyknięciu *i.v.* 10 mg chlorku edrofonium następuje krótkotrwałe zmniejszenie lub ustąpienie objawów miastenu;
- 4) Wyniku badań elektrofizjologicznych;
- 5) Wykrycia autoprzeciwciał.

Rozpoznanie różnicowe

- 1) Inne zaburzenia przewodzenia nerwowo-mięśniowego
  - a. Zespół miasteniczny Lamberta i Eatona
  - b. Zatrucie jadem kiełbasianym (botulizm)
- 2) Inne choroby układu nerwowego
  - a. Stwardnienie rozsiane
  - b. Guz pnia mózgu
  - c. Uszkodzenia nerwów gałkoruchowych
  - d. Miopatia oczno-gardzielowa.

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

Ocena stanu klinicznego

Ze względu na fluktuacyjny charakter choroby do oceny stanu klinicznego stosuje się 10-punktową skalę MGC (Miastenia Gravis Composite). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 1. Skala Myasthenia Gravis Composite (MGC)**

Czynność	Punkcja			
Opadanie powiek przy patrzeniu w górę <sup>a</sup>	>45 s=0	11-45 s=1	1-10 s=2	Natychmiast =3
Podwójne widzenie przy patrzeniu w bok (w lewo lub w prawo) <sup>a</sup>	>45 s=0	11-45 s=1	1-10 s=3	Natychmiast =4
Zamykanie oczu <sup>a</sup>	Prawidłowe =0	Niewielkie osłabienie (otwarcie powiek palcami wymaga użycia siły) =0	Umiarkowane osłabienie (można łatwo otworzyć powieki palcami)=1	Ciężkie osłabienie (chory nie może utrzymać zamkniętych oczu) =2
Mowa <sup>b</sup>	Prawidłowa =0	Okresowo mowa niewyraźna lub nosowa =2	Mowa stale niewyraźna lub nosowa, ale zrozumiała =4	Mowa trudna do zrozumienia =6
Żucie <sup>b</sup>	Prawidłowe =0	Zmęczenie przy twardych pokarmach =2	Częste trudności z połykaniem, wymagające, np. zmiany diety =5	Zgłębnik żołądkowy =6
Połykanie <sup>b</sup>	Prawidłowe =0	Rzadkie epizody krztuszenia się lub trudności z połykaniem =2	Duszność spoczynkowa =4	Zgłębnik żołądkowy =6
Oddychanie (zaburzenie związane z miastenią)	Prawidłowe =0	Duszność wysiłkowa =2	Umiarkowane osłabienie (osłabienie o ~50%±15%) =3 <sup>d</sup>	Zależność od respiratora =9
Zginanie lub prostowanie szyjnego odcinka kręgosłupa <sup>a,c</sup>	Prawidłowe =0	Niewielkie osłabienie =1	Umiarkowane osłabienie (osłabienie o ~50%±15%) =4 <sup>d</sup>	Ciężkie osłabienie =4
Odwodzenie w stawie barkowym <sup>a</sup>	Prawidłowe =0	Niewielkie osłabienie =2	Umiarkowane osłabienie (osłabienie o ~50%±15%) =4 <sup>d</sup>	Ciężkie osłabienie =5
Zginanie w stawie barkowym <sup>a</sup>	Prawidłowe =0	Niewielkie osłabienie =2	Umiarkowane osłabienie (osłabienie o ~50%±15%) =4 <sup>d</sup>	Ciężkie osłabienie =5

<sup>a</sup>ocena na podstawie badania przedmiotowego

<sup>b</sup>ocena na podstawie wywiadu

<sup>c</sup>ocena ruchu wykazującego większe osłabienie

<sup>d</sup>Za umiarkowane osłabienie w badaniu szyi lub kończyn należy uważać takie, które odpowiada ~50%±15% spodziewanej prawidłowej siły. Mniejsze osłabienie należy klasyfikować jako niewielkie, a większe jako ciężkie.

[Źródło: Szczeklik 2018]

## Leczenie

### Zalecenie ogólne

1. Leczenie współistniejących chorób autoimmunologicznych i zakażeń (mogą przyspieszać rozwój objawów miastonii).
2. Unikanie nadmiernego wysiłku fizycznego, częsty odpoczynek.
3. Przeciwwskazane jest przyjmowanie leków: blokujących przewodzenie nerwowo-mięśniowe, np. atrakurium, miwakurium, pankuronium, wekuronium; antybiotyków – aminoglikozydów (zwł. gentamycyny), chinolonów (cyprofloksacyny, norfloksacyny), ampicyliny, erytromycyny, klindamycyny, tetracyklin, chlorochiny i in; stabilizujących błonę komórkową – prokainamidu, lidokainy,  $\beta$ -blokerów, fenytoiny, chinidyny, blokerów kanału wapniowego; magnezu *i.v.*; penicylaminy; leków działających na ośrodkowy układ nerwowy – chlorpromazyny, fenytoiny, litu; radiologicznych środków cieniujących zawierających jod; leków znieczulenia ogólnego – sukcyntylocholiny, cisplatinę
4. Ostrożność w zalecaniu szczepień.

### Leczenie swoiste

Jeżeli ogniskowe lub uogólnione objawy są niewielkie, stosuje się inhibitory ChE (pirydostygmina, neostygmina, ambenonium, distygmina), które zwalniają rozkład acetylocholino, zwiększając tym samym jej stężenie w obrębie złącza nerwowo-mięśniowego i dostępność dla receptora. Najskuteczniejszym i najbezpieczniejszym lekiem jest pirydostygmina. Leczenie zaczyna się od dawki 60mg podawanych 3-4x dziennie; max. Dawka dobową – 360mg. Ze względu na zmiennie nasilenie objawów dawkowanie należy dokładnie ustalić z chorym. Najczęściej poprawa jest przejściowa, chociaż niekiedy występują wieloletnie remisje. Jeżeli leczenie inhibitorem ChE nie przynosi poprawy, należy rozważyć leczenie immunosupresyjne. Najczęściej stosuje się prednizon i azatioprynę, a razie ich nieskuteczności – cyklofosfamid, cyklosporynę, metotreksat lub mykofenolan mofetylu.

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

### Przełom miasteniczny i cholinergiczny

Przełom miasteniczny to szybkie i ciężkie zaostrzenie objawów miastonii z objawami niewydolności oddechowej. Najczęściej występuje w pierwszych 2 latach choroby u ~20% chorych z uogólnioną miastenią. Starszy wiek i zajęcie mięśni oddechowych są czynnikami ryzyka wystąpienia przełomu miastenicznego i zgonu.

Przełom cholinergiczny występuje u chorych z nasilonymi objawami miastonii którzy zwiększają dawkę inhibitora ChE. Objawia się zaburzeniami oddychania, drżeniem mięśni, bólem brzucha i biegunką, charakterystyczne jest zwolnienie czynności serca i bardzo wąskie źrenice.

Leczenie przełomu miastenicznego i cholinergicznego polega na ustaleniu i eliminacji czynników wywołujących przełom – u 1/2 chorych przyczyną jest zakażenie układu oddechowego, stosowanie przeciwwskazanych leków, zbyt szybko wprowadzane lub odstawiane leczenie GKS, ciąża, zaburzenia elektrolitowe; leczenie miastonii – wymiana osocza (3-6 zabiegów wykonywanych co drugi dzień) lub IVIG 0,4g/kg przez 5 kolejnych dni), metyloprednizolon 500-1000 mg/d przez 3 dni, a następnie prednizon 1mg/kg, odstawia się inhibitory ChE; objawowe leczenie niewydolności oddechowej – w razie konieczności.

[Źródło: Szczekliak 2018]

### Rokowanie

U ~15% chorych występuje samoistna remisja. Najlepiej rokują przypadki miastonii ocznej. Przyczyny zgonów to niewydolność oddechowa w przebiegu przełomu miastenicznego lub cholinergicznego oraz powikłania leczenia GKS lub immunosupresyjnego.

[Źródło: Szczekliak 2018]

## 4.2. Technologia wnioskowana

### 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka</b>	Intratect , roztwór do infuzji, fiołka à 5g/100ml		
<b>Kod ATC</b>	J06BA02		
<b>Substancja czynna</b>	Immunoglobulinum humanum normale		
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Miastenia ciężka rzekomoporaźna (ICD-10: G70.0)		
<b>Dawkowanie</b>	Zalecane dawkowanie przedstawia poniższa tabela		
	<b>Wskazania</b>	<b>Dawka</b>	<b>Odstępy między infuzjami</b>
	Leczenie substytucyjne:		
	Zespoły pierwotnych niedoborów odporności	Dawka początkowa: 0,4-0,8g/kg Dawka podtrzymująca: 0,2-0,8g/kg	Co 3-4 tygodnie
	Wtórne niedobory odporności	0,2-0,4g/kg	Co 3-4 tygodnie
	Immunomodulacja:		
	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna	0,8-1g/kg masy ciała lub 0,4g/kg masy ciała/dobę	Pierwszego dnia: w razie potrzeby powtórzyć dawkę raz w ciągu 3 dni. Przez okres 2-5 dni
	Zespół Guillain-Barrego	0,4g/kg/dobę	Przez okres 5 dni
	Choroba Kawasaki	2 g/kg	w jednej dawce, leczenie skojarzone z kwasem acetylosalicylowym
	Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP)	Dawka początkowa: 2 g/kg Dawka podtrzymująca: 1 g/kg	w dawkach podzielonych przez 2-5 dni co 3 tygodnie przez 1-2 dni
Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)	Dawka początkowa: 2 g/kg Dawka podtrzymująca: 1 g/kg lub 2 g/kg	przez 2-5 kolejnych dni co 2-4 tygodnie lub co 4-8 tygodni przez 2-5 dni	
<b>Droga podania</b>	Dożylnie		
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	4 dni		
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	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.		

Źródło: ChPL Intratect, zlecenie MZ

### 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	12115 (15.02.2006 r., przedłużenie pozwolenia 02.03.2011 r.)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><b>Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0 - 18 lat) w:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zespołach pierwotnych niedoborów odporności (ang. PID) z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał,</li> <li>- Wtórnych niedoborach odporności (ang. 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 &lt; 4 g/l.</li> </ul> <p><b>Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0 - 18 lat) z:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu podwyższenia liczby płytek krwi,</li> <li>- zespołem Guillain-Barrego,</li> <li>- chorobą Kawasaki,</li> <li>- przewlekłą zapalną poliradikuloneuropatią demielinizacyjną (ang. CIDP),</li> <li>- wielogniskową neuropatią ruchową (ang. MMN)</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Brak informacji w ChPL
*PSAF - niepowodzenie w zakresie osiągnięcia co najmniej 2-krotnego wzrostu miana przeciwciał IgG przeciwko antygenowym szczepionkom polisacharydowym przeciwko pneumokokom i szczepionkom polipeptydowym	

Źródło: ChPL Intratect

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

Do chwili przekazania materiałów, do Agencji nie wpłynęły opinie ekspertów, stąd określenie istotności stanu klinicznego w opinii ekspertów nie jest możliwe.

## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych dotyczących stosowania Immunoglobulinum humanum normale u pacjentów z miastenią ciężką rzekomoporażną (G70.0), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via PubMed, Embase via Ovid oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 19.06.2019 r. (metaanalizy) oraz 25.06.2019 r. (badania pierwotne). W wyszukiwaniu nie ograniczono zakresu czasu publikacji. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

**Populacja:** pacjenci z miastenią ciężką rzekomoporażną (G70.0),

**Interwencja:** Immunoglobulinum humanum normale w postaci infuzji dożylnych

**Komparator:** dowolny aktywny (nie uwzględniano placebo)

**Punkty końcowe:** dowolne klinicznie istotne

**Typ badań:** przeglądy systematyczne z metaanalizą, badania eksperymentalne z grupą kontrolną, badania obserwacyjne analityczne z grupą kontrolną

**Inne:** badania opublikowane w języku angielskim, pełnotekstowe publikacje.

## 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do analizy włączono 3 badania wtórne oraz 1 badanie pierwotne:

- *Ortiz-Salas 2016* – przegląd systematyczny badań RCT oraz badań obserwacyjnych z metaanalizą,
- *Gajdos 2012* – przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą,
- *Schneider-Gold 2005* – przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą,
- *Liew 2014* – badanie obserwacyjne.

W poniższej tabeli znajduje się opis metodyki oraz wyników badania pierwotnego włączonego do niniejszego opracowania.

**Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Liew 2014</b>  <u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano (autorzy badania zadeklarowali konflikty interesów).	<b>Badanie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obserwacyjne,</li> <li>• okres obserwacji: 0-5 lat (mediana: 1 rok),</li> <li>• interwencje: opis pod tabelą.</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdiagnozowanie młodzieńczej miastonii, oparte na kryteriach takich jak:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ wystąpienie objawów choroby przed 18 r.ż. oraz</li> <li>✓ jeden z poniższych (m.in.):                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ obecność podwyższonego poziomu przeciwciał przeciwko receptorom acetylocholino, receptorom muskarynowym lub białku miofibrylarnemu (titinie),</li> <li>○ pozytywny wynik testu z edrofonium.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	Punkty końcowe, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie.</li> </ul>

### Interwencje zastosowane w badaniu Liew 2014:

- Leczenie ocznej postaci młodzieńczej miastonii: spośród 21 dzieci, 18 pacjentów (86%) początkowo było leczonych inhibitorami acetylocholinoesterazy. Siedmiu pacjentów (33%) otrzymało terapię immunosupresyjną taką jak: kortykosteroidy (4 pacjentów), azatiopryna (2 pacjentów) lub oba te leki (1 pacjent). Pięciu pacjentów (24%) z tej grupy dostało immunoglobuliny podawane dożylnie, 1 pacjent (5%) otrzymał plazmaferezy w monoterapii, podczas gdy 1 pacjent (5%) otrzymał zarówno immunoglobuliny podawane dożylnie, jak i plazmaferezy;
- Leczenie uogólnionej postaci młodzieńczej miastonii: spośród 33 dzieci, wszystkie były leczone inhibitorami acetylocholinoesterazy. U 13 pacjentów (39%) 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 (82%) w grupie pacjentów z uogólnioną postacią młodzieńczej miastonii otrzymywało plazmaferezy i / lub immunoglobuliny podawane dożylnie jako leczenie podtrzymujące – plazmaferezy były stosowane u 17 pacjentów (52%), a immunoglobuliny podawane dożylnie u 20 pacjentów (61%), podczas gdy 10 pacjentów (30%) otrzymywało zarówno plazmaferezy, jak i immunoglobuliny podawane dożylnie.

W poniższej tabeli znajduje się opis metodyki oraz wyników badań wtórnych włączonych do niniejszego opracowania.

**Tabela 5. Opis i wyniki badań wtórnych włączonych do opracowania**

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<b>Ortiz-Salas 2016</b>  <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	<b>Cel:</b> ocena dostępnych dowodów dot. porównania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa plazmaferezy i IVIg w leczeniu autoimmunologicznych chorób neurologicznych.  <u>Synteza wyników:</u> ilościowa	<b>Populacja:</b> Pacjenci z syndromem Guillaina-Barrego lub miastenią  <b>Interwencja:</b> IVIg  <b>Komparatory:</b> plazmafereza  <b>Punkty końcowe:</b>  I-rzędowe:  Zmiana punktacji w skali MMS (ang. myasthenia muscle score) lub skali QMGS (ang. quantitative myasthenia	<b>Włączone badania:</b> 4 badania RCT, 6 badań obserwacyjnych  <b>Skuteczność:</b> Zmiana punktacji w skali MMS lub skali QMGS  Metaanaliza 3 badań RCT: OR 0,56 [95%CI: 0,22; 1,40], p=0,218, I <sub>2</sub> : 54%.  <b>Bezpieczeństwo:</b>  Metaanaliza 4 badań RCT: OR 0,65 [95%CI: 0,16; 2,57], p=0,543, I <sub>2</sub> : 59%.



Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem</u>: Rejestr Cochrane Neuromuscular Disease Group w Cochrane Library Oxford (30 luty 2014), MEDLINE (styczeń 1960 – luty 2014), EMBASE (styczeń 1980 - luty 2014).</p>	<p>gravis score) pomiędzy dniem 1. a 15. po leczeniu lub po zakończeniu randomizacji.</p> <p>II-rzędowe: Czas hospitalizacji, czas wspomaganie wentylacji Inne: bezpieczeństwo</p> <p><u>Metodyka</u>: Badania RCT, badania obserwacyjne analityczne</p>	<p>Metaanaliza 5 badań obserwacyjnych: OR 0,59 [95%CI: 0,32; 1,12], p=0,108, I<sub>2</sub>: 42%.</p> <p><u>Pozostałe</u></p> <p><u>Czas hospitalizacji</u>: Metaanaliza 6 badań obserwacyjnych: SMD=-2,755 [95%CI: -6,161; 0,651], p=0,113. Średni czas hospitalizacji: 11,71 dni (zakres:2,2-30) dla IVIg vs 12,89 dni (zakres: 3,3-25,7) dla PE.</p> <p><u>Czas wspomaganie wentylacji</u> Metaanaliza 2 badań obserwacyjnych: SMD=0,253 [95%CI: -1,808; 2,313], p=0,810. Średni czas wspomaganie wentylacji: 10,15 dni (zakres: 10-10,3) dla IVIg vs 10 dni (zakres: 8-12) dla PE.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu</u> Brak dowodów na przewagę odnośnie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa immunoglobulin i plazmaferezy. Jednak, wyn ki powinny być interpretowane ostrożnie z uwagi na ograniczenia niniejszej analizy: nie wszystkie włączone badania były badaniami RCT, występowały różnice w liczebności próby włączanych badań, pewne badania mogły być pominięte, pomimo zastosowania szerokiej strategii wyszukiwania. Niektóre badania zostały wyłączone z uwagi na występowanie wielokrotnych epizodów u tego samego pacjenta, co uniemożliwiało porównanie wyników z innych włączanych badań.</p>
<p><b>Gajdos 2012*</b></p> <p><u>Źródła finansowania</u>: głównie środki publiczne#</p>	<p>Cel: Zbadanie skuteczności IVIg w leczeniu zaostrzeń MG lub przewlekłej MG.</p> <p><u>Synteza wyników</u>: jakościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem</u>: do września 2011 roku</p>	<p><u>Populacja</u>: dzieci i dorośli z uogólnioną MG, z zaostrzeniem lub pogorszeniem stanu lub przewlekłą ciężką, ale stabilną chorobą</p> <p><u>Interwencja</u>: IVIg</p> <p><u>Komparatory</u>: PE, inne leczenie, PLC</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: <u>I-rzędowe</u>:  <ul style="list-style-type: none"> <li>u uczestników leczonych z powodu zaostrzenia, pierwotnym punktem końcowym była zmiana określonego wyniku punktowego między dniem przed rozpoczęciem leczenia i 7-15 dni po rozpoczęciu leczenia (lub randomizacji)</li> <li>u uczestników leczonych z powodu przewlekłej (ciężkiego, ale stabilnego) MG, podstawowym punktem końcowym była poprawa o co najmniej jeden stopień w skali funkcjonalnej między dniem przed rozpoczęciem leczenia i co najmniej sześć miesięcy po rozpoczęciu leczenia (lub randomizacji).</li> </ul> <u>II-rzędowe</u>:  <ul style="list-style-type: none"> <li>u uczestników leczonych z powodu zaostrzenia: a) poprawa o <math>\geq 1</math> stopień w skali funkcjonalnej włączającej 5 do 6 stopni (od całkowitej remisji do bardzo ciężkiej choroby wymagającej przyjęcia od szpitala) między dniem przed</li> </ul> </p>	<p><u>Włączone badania</u>: Dla porównania: - IVIg vs PE - 2 badania RCT - IVIg vs metyloprednizolon – 1 badanie RCT - IVIg 1 g/kg vs IVIg 2 g/kg – 1 badanie RCT</p> <p><u>Kluczowe wyniki</u>:  <ul style="list-style-type: none"> <li>IVIg vs PE <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak różnicy w skali MMS po 15 dniach, MD -1,00; 95%CI: -7,72 do 5,72 (niezaślepienie badanie, 87 uczestników z zaostrzeniem)</li> <li>Brak różnicy w zmianie w skali QMGS po 14 dniach od IVIg lub PE, MD -1,50; 95%CI: -3,43 do 0,43 (84 uczestników z pogorszeniem MG)</li> <li>Średni spadek w punktacji QMGS był istotny zarówno dla IVIg i PE (p&lt;0,05) (12 uczestników, z umiarkowaną lub ciężką miastenią, badanie było obciążone wysokim ryzykiem błędu)</li> </ul> </li> <li>IVIg vs metyloprednizolon <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak różnicy w zmianie QMGS po 14 dniach, MD -0,42; 95%CI: -1,20 do 0,36 (33 uczestników z umiarkowanymi zaostrzeniami MG)</li> </ul> </li> <li>IVIg 1 g/kg vs IVIg 2 g/kg <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie ma dowodu na przewagę wyższej dawki IVIg w zmianie punktacji MMS po 15 dniach, MD 3,84; 95%CI: -0,98 do 8,66)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u> Zdarzenia niepożądane związane z IVIg były umiarkowane (gorączka, nudności, ból głowy), samoograniczające się i subiektywnie mniej</p> </p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<p>rozpoczęciem leczenia i 7-15 dni po rozpoczęciu leczenia (lub randomizacji), b) odstawienie wentylacji przed dniem 15 po rozpoczęciu leczenia, c) bezwzględne średnie zmniejszenia stężenia przeciwciał anti-AChR po leczeniu;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u uczestników leczonych z powodu przewlekłej (ciężkiego, ale stabilnego) MG: a) remisja przed upływem roku od rozpoczęcia leczenia (zdefiniowana jako nieobecność objawów które były rzadkie lub wystarczająco łagodne, aby nie przeszkadzały w normalnej aktywności), b) opóźnienie pierwszego nawrotu;</li> <li>zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (krwotok wymagający transfuzji krwi lub zabiegu chirurgicznego, niedociśnienie wymagające rozszerzenia naczyń, gorączkę &gt;38°C, ostrą niewydolność nerek i aseptyczne zapalenie opon mózgowych);</li> <li>przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.</li> </ul> <p><u>Metodyka:</u> badania randomizowane i pseudorandomizowane</p>	<p>poważne niż w przypadku PE (choć, biorąc pod uwagę dostępne dane, nie było możliwe porównanie statystyczne).</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu</u> Zidentyfikowano dowody na wyższą skuteczność IVIg względem placebo w leczeniu zaostrzenia miastenii oraz porównywalną skuteczność względem aktywnych komparatorów: plazmaferezy oraz doustnym metyloprednizonem (z powodu braku mocy statystycznej badania). Nie było istotnej różnicy w skuteczności 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 miastenii.</p>
<p><b>Schneider-Gold 2005</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> głównie środki publiczne<sup>#</sup></p>	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności klinicznej glikokortykosteroidów lub hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) w leczeniu miastenii rzekomoporażnej</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa i ilościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> Rejestr Cochrane Neuromuscular Disease Group Specialized, Register (28 czerwca 2010), baza CENTRAL (Issue 2, 2010 w Cochrane Library), MEDLINE (styczeń 1966 – czerwiec 2010), EMBASE (styczeń 1980 – czerwiec 2010).</p>	<p><u>Populacja:</u> Pacjenci w dowolnym wieku z diagnozą jakiegokolwiek postaci miastenii w dowolnym stopniu zaawansowania choroby.</p> <p><u>Interwencja:</u> Glikokortykosteroidy, ACTH</p> <p><u>Komparatory:</u> leki immunosupresyjne, leki immunomodulujące, placebo</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> <b>I-rzędowe</b> Poziom poprawy po co najmniej 3 miesiącach w najsłabszych mięśniach lub we wszystkich mięśniach: Znaczna poprawa: więcej niż 40% Łagodna poprawa: 20 do 40% Brak zmiany: poprawa / pogorszenie stanu o mniej niż 10% Pogorszenie: pogorszenie stanu o więcej niż 10%</p> <p><b>I-rzędowe</b> 1. Liczba pacjentów z poprawą po co najmniej 6 miesiącach. 2. Liczba pacjentów z remisją 3. Liczba epizodów pogorszenia w ciągu pierwszych 6 miesięcy. 4. Miano przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino 5. Zdarzenia niepożądane</p>	<p><u>Włączone badania:</u> Dla porównania IVIg vs glikokortykosteroidy: 1 badanie RCT</p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>QMGS (2 najsłabsze mięśnie) - dzień 14: MD=-0,10 [95%CI: -6,15; 5,95], p=0,97. Różnica nieistotna statystycznie.</li> <li>QMGS (wszystkie mięśnie) - dzień 14: MD=-0,20 [95%CI: -2,79; 2,39], p=0,88. Różnica nieistotna statystycznie.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> 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.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu</u> Ograniczone dowody z badań RCT nie wykazały różnicy w skuteczności klinicznej pomiędzy kortykosteroidami a azatiopryną i IVIg.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		Metodyka: Badania RCT i quasi-RCT	
<p>* Źródło: AOTM-RK-4351-7-11/2014</p> <p># Szczegóły finansowania Cochrane Collaboration <a href="https://www.cochrane.org/about-us/our-funders-and-partners">https://www.cochrane.org/about-us/our-funders-and-partners</a></p> <p>Skróty: IVIg – immunoglobulina ludzka normalna w podaniu dożylnym, MD - średnia różnica, MG – miastenia rzekomoporażna (ang. <i>Myasthenia gravis</i>), MMS – skala (ang. <i>myasthenic muscle score</i>), PE – plazmafereza (wymiana osocza), PLC – placebo, QMGS – skala Quantitative Myasthenia Gravis Score</p> <p>Skale:</p> <p>MMS – suma 9 niezależnych obserwacji dla mięśni tułowia, kończyn, szyi i czaszki, które po zsumowaniu dają ogólną ocenę punktową, gdzie 0 – maksymalny deficyt siły, 100 – normlana siła mięśni</p> <p>QMGS – suma 13 domen, (ocenianych w stopniach 0-3, gdzie 0 to brak, 1 łagodne, 2 umiarkowane oraz 3 ciężkie upośledzenie), zakres punktacji 0 – 39, zwiększenie wyniku oznacza pogorszenie</p>			

### 6.2.1. Ograniczenia

Metaanaliza *Ortiz-Salas 2016*:

- nie wszystkie włączone badania były badaniami RCT,
- występowały różnice w liczebności pacjentów pomiędzy włączanymi badaniami,
- pewne badania mogły być pominięte, pomimo zastosowania szerokiej strategii wyszukiwania,
- niektóre badania zostały wyłączone z uwagi na występowanie wielokrotnych epizodów u tego samego pacjenta, co uniemożliwiało porównanie wyników z innych włączanych badań.
- brak informacji dotyczącej skali, w której następowała zmiana punktacji

Metaanaliza *Gajdos 2012*:

- przedstawione metaanalizy oparte są na pojedynczych badaniach RCT.

Metaanaliza *Schneider-Gold 2005*:

- przedstawione metaanalizy oparte są na pojedynczych badaniach RCT.

Badanie obserwacyjne *Liew 2014*:

- do badania włączano pacjentów pediatrycznych z młodzieńczą postacią miastenii.

## 6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej

### Skuteczność kliniczna

Metaanalizy obejmujące badania skuteczności klinicznej opisano w rozdziale 6.2.

### Skuteczność praktyczna

Do badania *Liew 2014* włączono 54 dzieci z młodzieńczą miastenią. U 70% pacjentów objawy choroby pojawiły się przed ukończeniem 13 roku życia, natomiast u 30% po ukończeniu 13 r.ż. W obydwu grupach większość stanowiły dziewczynki. U wszystkich pacjentów wystąpił co najmniej jeden objaw charakterystyczny dla młodzieńczej miastonii: męczące opadanie powieki, oftalmoplegia, dyzartria, dysfagia, słabość kończyn.

Remisja przy leczeniu inhibitorami acetylocholinesterazy została osiągnięta u 6 z 33 pacjentów w grupie osób z uogólnioną postacią młodzieńczej miastonii oraz u 8 z 21 pacjentów w grupie z postacią oczną młodzieńczej miastonii. Trzech pacjentów z 21 osób w grupie z postacią oczną młodzieńczej miastonii doświadczyło spontanicznego ustąpienia objawów bez interwencji terapeutycznej. Trzydziestu siedmiu pacjentów z 54 (69%) włączonych do badania wymagało włączenia dodatkowego leczenia / zastosowania innej terapii 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 (59%) leczonych kortykosteroidami, u 17 z 19 pacjentów (89%) leczonych plazmaferezami oraz u 18 z 26 pacjentów (69%) leczonych immunoglobulinami podawanymi dożylnie.

### Wyniki dla grupy pacjentów z uogólnioną postacią młodzieńczej miastonii – odpowiedź na leczenie

W grupie pacjentów z uogólnioną postacią młodzieńczej miastonii odpowiedź na leczenie odnotowano u wszystkich 7 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.

Odsetek dzieci, które odpowiedziały na leczenie plazmaferezami, immunoglobulinami podawanymi dożylnie lub na obie terapie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy tymi trzema porównywanymi grupami (test Fishera,  $p=0,04$ ).

W grupie plazmaferez w porównaniu do grupy immunoglobulin podawanych dożylnie odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

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.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Wyniki skuteczności – grupa pacjentów z uogólnioną postacią młodzieńczej miastonii (badanie Liew 2014)**

Porównanie	n/N (%)			Test Fishera, p
	Plazmaferezy + immunoglobuliny podawane dożylnie	Immunoglobuliny podawane dożylnie	Plazmaferezy	
Wszystkie 3 grupy	9/10 (90)	5/10 (50)	7/7 (100)	0,04
Immunoglobuliny podane dożylnie vs plazmaferezy	-	5/10 (50)	7/7 (100)	0,04
Terapia łączona (plazmaferezy + IVIg) vs plazmaferezy	9/10 (90)	-	7/7 (100)	>0,99
Terapia łączona (plazmaferezy + IVIg) vs IVIg	9/10 (90)	5/10 (50)	-	0,14

### Wyniki dla grupy pacjentów z oczną postacią młodzieńczej miastonii – odpowiedź na leczenie

Spośród dzieci z oczną postacią młodzieńczej miastonii 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. Według autorów badania prezentowane liczby nie były wystarczająco duże do przeprowadzenia szczegółowej analizy statystycznej.

### Opinie ekspertów

Do chwili przekazania materiałów, do Agencji nie wpłynęły opinie ekspertów.

## 7. Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu *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 dożylniej immunoglobulin wystąpiły gorączka i dreszcze, zmuszające do natychmiastowego zaprzestania podawania leku. Pacjenci Ci zostali zakwalifikowani do innych terapii.

Wyniki analizy bezpieczeństwa z metaanaliz zamieszczono w rozdziale 6.2.

### **Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa**

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Intratect:

- bardzo często ( $\geq 10$ ) – brak takich zdarzeń;
  - często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) – 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 ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) – zaburzenia układu nerwowego w postaci bólu łowy; zaburzenia żołądka i jelit w postaci bólu w nadbrzuszu;
  - rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) – 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 naczyniowe 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).
1. ▼ Intratect nie podlega dodatkowemu monitorowaniu.
  2. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.02.2006 r.
  3. Populacja ogółem ze wszystkich badań włączonych do przeglądu: 2 347 pacjentów w pierwotnych badaniach klinicznych i obserwacyjnych.
  4. Zgony raportowane w badaniach włączonych do przeglądu: 0 pacjentów w badaniach skuteczności klinicznej.

## 8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Intratect (Immunoglobulinum humanum normale) jest wskazany do stosowania jako:

### 1. Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0 - 18 lat) w:

- Zespołach pierwotnych niedoborów odporności (ang. primary immunodeficiency syndromes, 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.

\*PSAF= niepowodzenie w zakresie osiągnięcia co najmniej 2-krotnego wzrostu miana przeciwciał IgG przeciwko antygenowym szczepionkom polisacharydowym przeciwko pneumokokom i szczepionkom polipeptydowym

### 2. Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0 - 18 lat) z:

- Pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu podwyższenia liczby płytek krwi,
- zespołem Guillain-Barrego,
- chorobą Kawasaki,
- przewlekłą zapalną poliradikuloneuropatią demielinizacyjną (ang. chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP)
- wieloogniskową neuropatię ruchową (ang. multifocal motor neuropathy, MMN).

Natomiast oceniane wskazanie dotyczy leczenia miastenii ciężkiej rzekomoporaźnej (ICD-10: G70.0).

Z uwagi na fakt, że produkt leczniczy Intratect nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie jest możliwa do oceny.

## 9. Konkurencyjność cenowa

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość brutto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia, wskazane we wniosku świadczeniodawcy.

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt brutto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia
4 dni (3x1 fiołka à 5g/100ml)	██████████

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia 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. U. MZ. z 2019 r., poz. 51) produkt leczniczy Intratect (Immunoglobulinum humanum normale) nie jest aktualnie refundowany w Polsce.

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Zgodnie z informacjami z rozdziału 11. *Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*, prawdopodobnym komparatorem może być BSC.

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

Do chwili przekazania materiałów, do Agencji nie wpłynęły opinie ekspertów, w związku z powyższym nie jest możliwe oszacowanie populacji docelowej.

Koszt jednego opakowania leku Intratect (Immunoglobulinum humanum normale) wynosi [REDACTED] brutto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją całej terapii (4 dni) produktem Intratect (Immunoglobulinum humanum normale) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDACTED] brutto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku).

**Tabela 7. Wpływ na wydatki NFZ**

Koszt brutto za opakowanie (fiolka à 5g/100ml)	[REDACTED]	Źródło: Zgodnie z wnioskiem
Koszt brutto całkowitej terapii (4 dni, 12 fiolek) w przeliczeniu na 1 pacjenta	[REDACTED]	

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

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/>)
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>)
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>)
- TripDataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>)
- New Zealand Guidelines Group ([www.nzgg.org.nz/](http://www.nzgg.org.nz/))
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/>)
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://ptneuro.pl/>)
- American Academy of Neurology (<https://www.aan.com/>)
- American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (<https://www.aanem.org/>)
- Peripheral Nerve Society (<https://www.pnsociety.com/>)
- European Academy of Neurology (<https://www.ean.org/>)
- Pubmed ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov))

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 02.07.2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 wytyczne.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionej rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Międzynarodowy Konsensus Ekspertów 2016	<p><b>Wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu miastonii</b></p> <p><i>Leczenie objawowe i immunosupresyjne:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pirydostygmina powinna być częścią leczenia inicjującego u większości pacjentów z miastenią. Ponadto kortykosteroidy lub terapia immunosupresyjna powinna dotyczyć wszystkich pacjentów, którzy nie zareagowali na leczenie pirydostygminą.</li> <li>2. Niesteroidowe immunosupresanty, które można zastosować to: azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, metotreksat i takrolimus.</li> <li>3. W przypadku opornej miastonii oprócz leczenia immunosupresyjnego można zastosować <b>immunoglobuliny</b> lub plazmaferezę; cyklofosfamid; rytuksymab.</li> </ol> <p><i>Plazmafereza i immunoglobuliny</i></p> <p>Plazmafereza oraz immunoglobuliny są stosowane jako krótkotrwałe leczenie u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- z objawami zagrażającym życiu, tj. niewydolnością oddechową lub dysfagią;</li> <li>- przed operacją ze znaczną dysfunkcją opuszki;</li> <li>- gdy potrzebna jest szybka reakcja na leczenie;</li> <li>- gdy inne metody leczenia są niewystarczająco skuteczne</li> </ul> <p>- przed rozpoczęciem leczenia kortykosteroidami, jeśli lekarz uzna to za konieczne, aby zapobiec zaostrzeniom lub je zminimalizować.</p> <p>Ponadto, wybór między plazmaferezą a immunoglobulinami zależy od indywidualnych czynników pacjenta (np. plazmafereza nie może być stosowana u pacjentów z sepsą a immunoglobuliny przy niewydolności nerek) i dostępności każdej z tych technologii.</p> <p><b>Wytyczne wskazują, że immunoglobuliny i plazmafereza są prawdopodobnie równie skuteczne w leczeniu ciężkiej uogólnionej miastonii.</b> Natomiast skuteczność immunoglobulin jest mniej pewna w łagodniejszej postaci miastonii lub miastonii oka.</p> <p>W przypadku MuSK plazmafereza może być bardziej skuteczna niż immunoglobuliny. Zastosowanie immunoglobulin można również rozważyć u pacjentów z oporną miastenią lub u tych, u których środki przeciwzapalne są stosunkowo przeciwwskazane.</p> <p><i>Przełom miasteniczny i cholinergiczny</i></p> <p>W przypadku przełomu miastenicznego i cholinergicznego podstawą leczenia jest plazmafereza i <b>immunoglobuliny</b>. Kortykosteroidy lub inne środki immunosupresyjne są często podawane pacjentom, w tym samym czasie, aby uzyskać trwałą odpowiedź kliniczną (z uwagi na fakt, że kortykosteroidy mogą powodować przejściowe pogorszenie przełomu miastenicznego, właściwe może być odczekanie ki ku dni, aby plazmafereza lub immunoglobuliny miały korzystny wpływ przed leczeniem kortykosteroidami).</p> <p><i>Miastenia w ciąży</i></p>



	<p>Plazmafereza lub immunoglobuliny są przydatne, gdy wymagana jest szybka, choć tymczasowa odpowiedź podczas ciąży. Konieczne jest staranne rozważenie zarówno kwestii dotyczących matki, jak i płodu.</p> <p><b>Poziom dowodów i konsensus – brak informacji</b></p>
<b>ABN 2015 (Wielka Brytania)</b>	<p><b>Wytyczne dotyczące miastenii</b></p> <p>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 <b>dożylnych immunoglobulin</b> lub leczenia immunosupresyjnego.</p> <p>Ponadto, dożylnie immunoglobuliny powinny być stosowane tylko w przypadku znaczących objawów miastenii w warunkach szpitalnych. Nie powinno się stosować immunoglobulin jako terapii podtrzymującej.</p> <p><b>Poziom dowodów – brak informacji</b> <b>Siła rekomendacji – brak informacji</b></p>
<p>Skróty: MuSK – kinaza tyrozynowa specyficzna dla mięśni (ang. muscle-specific tyrosine kinase)</p>	

Odnaleziono 2 wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu.

Międzynarodowy Konsensus Ekspertów 2016 wskazuje, że immunoglobuliny są stosowane jako krótkotrwałe leczenie u pacjentów: z objawami zagrażającym życiu, tj. niewydolnością oddechową lub dysfagią; 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 odpornej 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 miastenii w warunkach szpitalnych. Nie powinno się stosować immunoglobulin jako terapii podtrzymującej.

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne, identyfikacja alternatywnej interwencji, która mogłaby stanowić aktywne leczenie w warunkach polskich nie była możliwa. Wobec powyższego jako prawdopodobny komparator przyjęto BSC.

## 12. Piśmiennictwo

Badania	
<b>Gajdos 2012</b>	Gajdos P, et al. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD002277
<b>Liew 2014</b>	Liew W.K.M. et al., Comparison of Plasmapheresis and Intravenous Immunoglobulin as Maintenance Therapies for Juvenile Myasthenia Gravis, JAMA Neurol. 2014;71(5):575-580. doi:10.1001/jamaneurol.2014.17
<b>Ortiz-Salas 2016</b>	Ortiz-Salas P. et al., Human Immunoglobulin Versus Plasmapheresis in Guillain–Barre Syndrome and Myasthenia Gravis: A Meta-Analysis, J Clin Neuromusc Dis 2016;18:1–11
<b>Schneider-Gold 2005</b>	Schneider-Gold C et al., Corticosteroids for myasthenia gravis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD002828. DOI: 10.1002/14651858.CD002828.pub2.
Rekomendacje kliniczne	
<b>Międzynarodowy Konsensus Ekspertów 2016</b>	Sanders DB. Et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology. 2016 Jul 26;87(4):419-25. doi: 10.1212/WNL.0000000000002790. Epub 2016 Jun 29.
<b>ABN 2015</b>	Sussman J. et al. The Association of British Neurologists' myasthenia gravis guidelines. Ann N Y Acad Sci. 2018 Jan;1412(1):166-169. doi: 10.1111/nyas.13503. Epub 2017 Nov 9.
Pozostałe publikacje	
<b>ChPL Intratect</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Intratect, <a href="http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(dhhdulfqomib0eqxo1jrzis2))/ProduktSzczegoly.aspx?id=30056">http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(dhhdulfqomib0eqxo1jrzis2))/ProduktSzczegoly.aspx?id=30056</a> (data dostępu: 02.07.2019 r.)
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia 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. U. MZ. z 2019 r., poz. 51)
<b>Szczeklik 2018</b>	Interna Szczeklika 2018, Gajewski P., red., Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; IX: 2245-2248.

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 25.06.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#1	(human immunoglobulin):ti,ab,kw	6 301
#2	MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous] explode all trees	774
#3	(HNIG):ti,ab,kw	1
#4	(NHIG):ti,ab,kw	0
#5	intratect	4
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	6 941
#7	(Myasthenia gravis):ti,ab,kw	548
#8	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	168
#9	#7 or #8	548
#10	#6 and #9 Trials – 71	71

Tabela 10. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 25.06.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#12	Search #8 and #9 Filters: English; Polish	91
#11	Search #8 and #9 Filters: English	91
#10	Search #8 and #9	100
#9	Search (trial[Title/Abstract] OR study[Title/Abstract])	7 457 222
#8	Search #4 and #7	332
#7	Search #5 or #6	17319
#6	Search "Myasthenia Gravis"[Mesh]	14467
#5	Search myasthenia gravis[Title/Abstract]	13977
#4	Search #1 or #2 or #3	16655
#3	Search (HNIG[Title/Abstract] OR NHIG[Title/Abstract] OR Intratect[Title/Abstract])	28
#2	Search "Immunoglobulins, Intravenous"[Mesh]	12547
#1	Search human immunoglobulin[Title/Abstract]	4297

Tabela 11. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 25.06.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	human immunoglobulin.ab,kw,ti.	2 874
2	exp human immunoglobulin/	4 772
3	(HNIG or NHIG or Intratect).ab,kw,ti.	35
4	1 or 2 or 3	7 015
5	myasthenia gravis.ab,kw,ti.	11 407
6	exp myasthenia gravis/	14 027
7	5 or 6	14 975
8	4 and 7	203
9	(trial or study).ab,kw,ti.	8 516 313
10	8 and 9	89
11	limit 10 to (english or polish)	89

Tabela 12. Strategia wyszukiwania metaanaliz w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 19.06.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#28	Search #21 or #22 or #27	8
#27	Search #19 and #26	8
#26	Search "Meta-Analysis" [Publication Type]	102 100

#22	Search #7 and #12 Filters: Meta-Analysis	8
#19	Search #7 and #12	332
#21	Search #19 and #20	1
#20	Search (metaanalysis[Title] OR meta-analysis[Title])	88 952
#12	Search #8 or #11	17 314
#11	Search "Myasthenia Gravis"[Mesh]	14 463
#8	Search myasthenia gravis[Title/Abstract]	13 973
#7	Search #3 or #5 or #6	16 640
#6	Search (HNIG[Title/Abstract] OR NHIG[Title/Abstract] OR Intratect[Title/Abstract])	28
#5	Search "Immunoglobulins, Intravenous"[Mesh]	12 537
#3	Search human immunoglobulin[Title/Abstract]	4 292

Tabela 13. Strategia wyszukiwania metaanaliz w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 19.06.2019 r.)

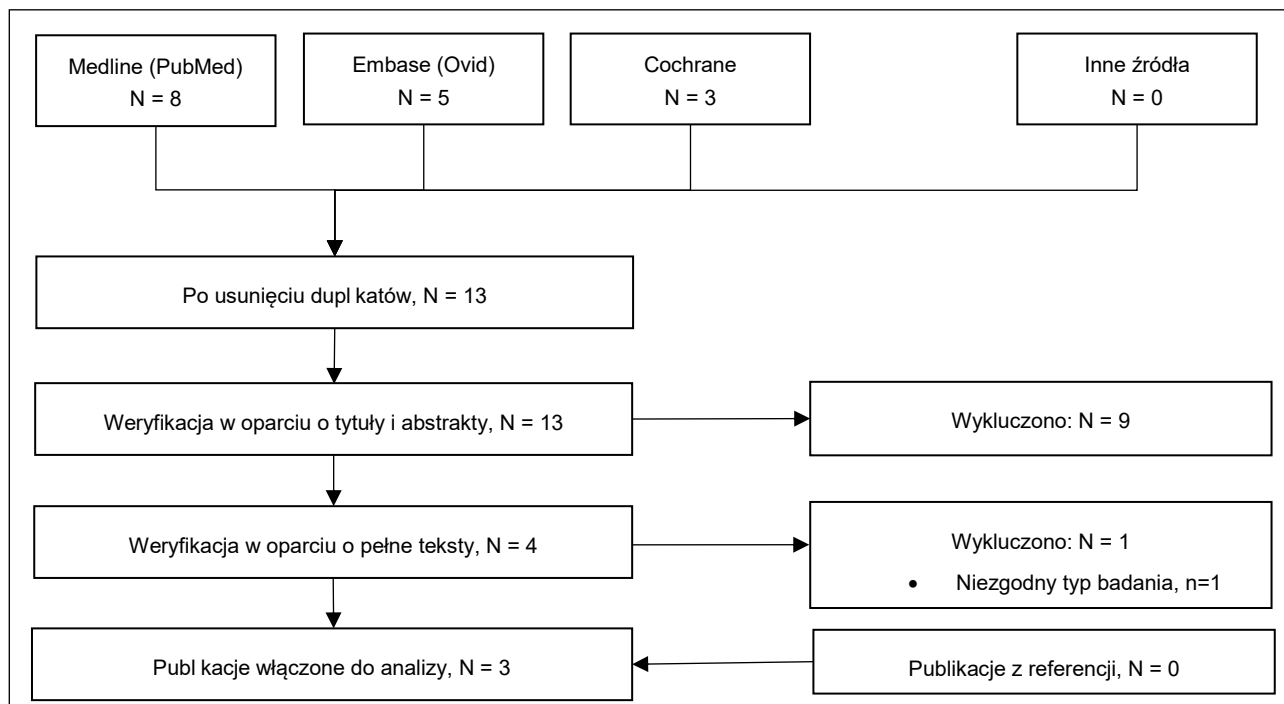
Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	human immunoglobulin.ab,kw,ti.	2 866
2	exp human immunoglobulin/	4 762
3	(HNIG or NHIG or Intratect).ab,kw,ti.	35
4	1 or 2 or 3	6 996
5	myasthenia gravis.ab,kw,ti.	11 383
6	exp myasthenia gravis/	13 993
7	5 or 6	14 938
8	4 and 7	202
9	(meta-analysis or metaanalysis).kw,ti.	121 629
10	8 and 9	3
11	limit 8 to meta analysis	5
12	exp meta analysis/	160 594
13	8 and 12	5
14	10 or 11 or 13	5

Tabela 14. Strategia wyszukiwania metaanaliz w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 19.06.2019 r.)

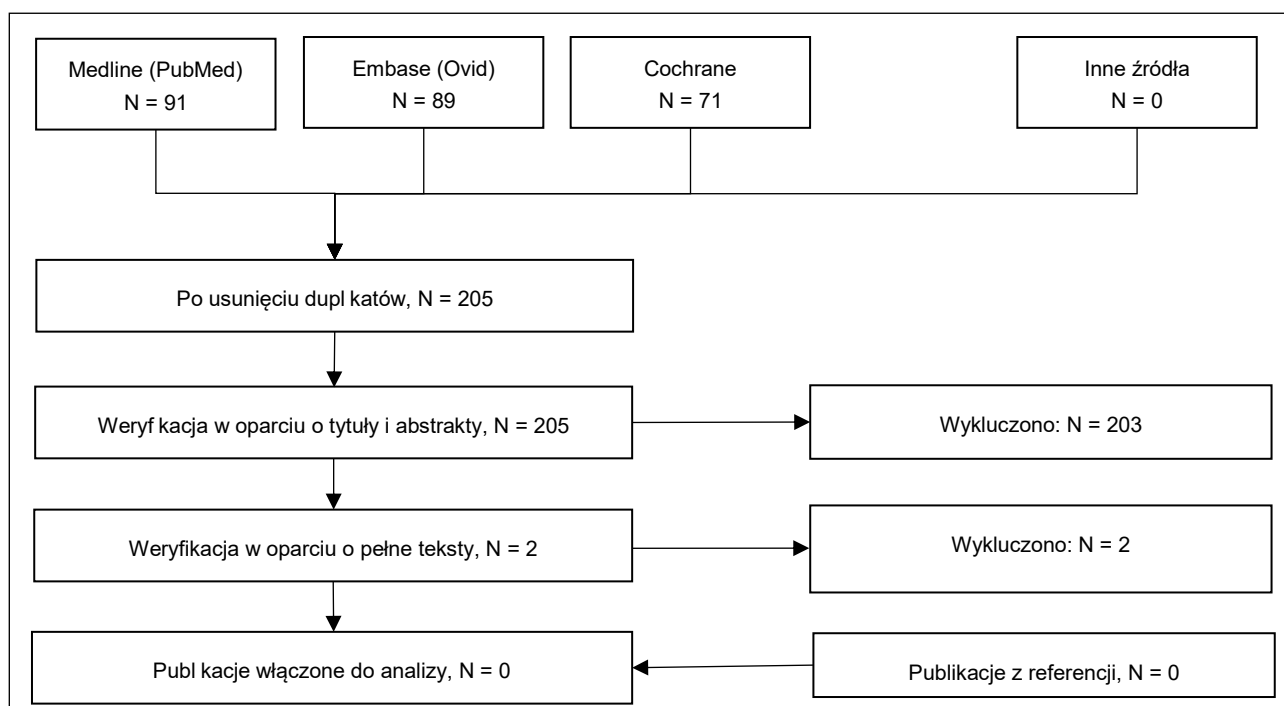
Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#1	(human immunoglobulin):ti,ab,kw	6 301
#2	MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous] explode all trees	774
#3	(HNIG):ti,ab,kw	1
#4	(NHIG):ti,ab,kw	0
#5	intratect	5
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	6 941
#7	(Myasthenia gravis):ti,ab,kw	548
#8	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	168
#9	#9 #7 or #8	548
#10	#10 #6 and #9 CRs – 3	3

## 13.2. Diagramy selekcji badań

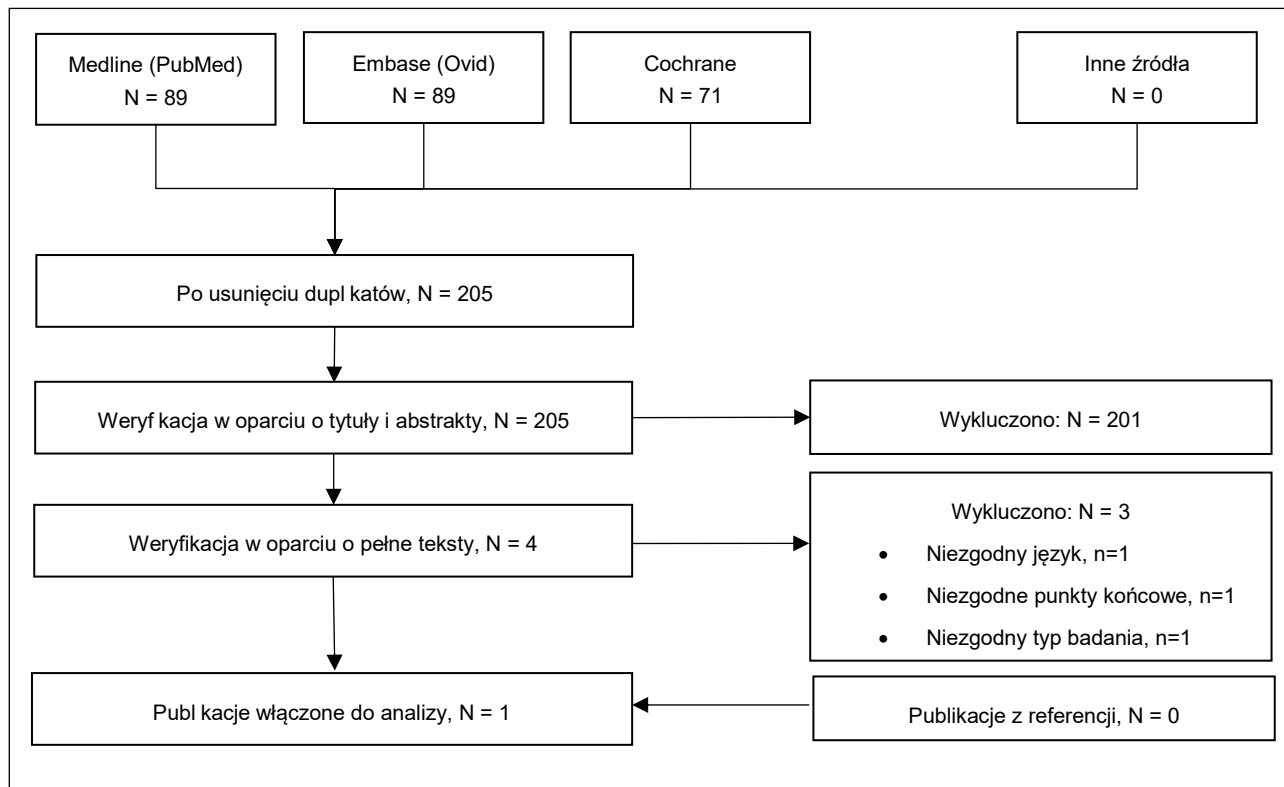
### Metaanalizy badań RCT i badań obserwacyjnych



### Badania RCT



**Badania obserwacyjne**



**Lista badań wykluczonych na podstawie pełnych tekstów**

Tytuł	Przyczyna wykluczenia
<b>Metaanalizy</b>	
Gajdos P.; Chevret S. Treatment of myasthenia gravis acute exacerbations with intravenous immunoglobulin. Annals of the New York Academy of Sciences 2008;1132():271-5.	Przegląd bez metaanalizy
<b>Badania RCT</b>	
Alipour-Faz, A; Shojaei, M; Peyvandi, H; Ramzi, D; Oroei, M; Ghadiri, F; Peyvandi, M. A comparison between IVIG and plasma exchange as preparations before thymectomy in myasthenia gravis patients. 2017; 117( 1): 245-249	Badanie dotyczy młodej populacji pacjentów przed wykonaniem tymektomii (średni wiek 36 lat), natomiast niniejszy wniosek dotyczy pacjenta w wieku 70 lat.
Ebadi, H; Barth, D; Bril, V. Safety of plasma exchange therapy in patients with myasthenia gravis. 2013; 47( 4): 510-514.	Badanie opisuje wyniki badania Barth 2011, włączonego do uwzględnionych metaanaliz.
<b>Badania obserwacyjne</b>	
Pérez Nellar, J; Domínguez, AM; Llorens-Figueroa, JA; Ferrá-Betancourt, A; Pardo, A; Quiala, M; Gali, Z. A comparative study of intravenous immunoglobulin and plasmapheresis preoperatively in myasthenia. 2001; 33( 5): 413-416	Język hiszpański
Imai T.; Suzuki S.; Tsuda E.; Nagane Y.; Murai H.; Masuda M.; Konno S.; Suzuki Y.; Nakane S.; Fujihara K.; Suzuki N.; Utsugisawa K. Oral corticosteroid therapy and present disease status in myasthenia gravis. Muscle & nerve May 2015;51(5):692-6	Brak odrębnych wyników dla IVIg
Gajdos, P; Chevret, S; Clair, B; Tranchant, C; Chastang, C Plasma exchange and intravenous immunoglobulin in autoimmune myasthenia gravis. 1998; 841(): 720-726	Badanie kliniczne