

**AESTIMO**

# Analiza Problemu Decyzyjnego

**Hizentra<sup>®</sup>**

**immunoglobulina ludzka normalna (SCIg)**

w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii

Wersja 1.0  
Kraków 2019

## Wykonawca

---

[Redacted text]

## Autorzy

---

[Redacted text]

## Konflikt interesów

---

[Redacted text]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 24 kwietnia 2019 r.

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie .....	9
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	15
1 Cel opracowania.....	16
2 Opis problemu zdrowotnego.....	16
2.1 Przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia (ICD-10: G61.8) .....	16
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	18
2.3 Rozpoznanie .....	19
2.4 Przebieg naturalny, monitorowanie i rokowanie .....	24
2.5 Obraz kliniczny.....	30
2.6 Epidemiologia .....	32
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne .....	37
2.8 Wpływ choroby na jakość życia .....	45
2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i> ).....	46
2.10 Leczenie przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii.....	48
2.10.1 Wytyczne kliniczne krajowe .....	52
2.10.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne .....	54
2.10.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	59
3 Wybór populacji docelowej.....	62
4 Liczebność populacji docelowej .....	63
5 Opis ocenianej interwencji – Hizentra (ludzka immunoglobulina normalna).....	64
5.1 Charakterystyka produktu leczniczego .....	65
5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	71
6 Rekomendacje agencji HTA.....	72
6.1 Rekomendacje AOTMiT .....	72
6.2 Rekomendacje zagraniczne .....	72
7 Dobór komparatorów.....	78
8 Dobór punktów końcowych .....	79
9 Zakres analiz.....	83
9.1 Analiza kliniczna.....	83

9.2	Analiza ekonomiczna .....	84
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	85
10	Załączniki.....	87
10.1	Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych .....	87
10.1.1	American Academy of Allergy, Asthma and Immunology .....	87
10.1.2	Chińskie wytyczne leczenia CIDP.....	87
10.1.1	American Society for Apheresis .....	87
10.1.1	Association of the Scientific Medical Societies in Germany .....	88
10.1.2	Croatian Medical Association.....	89
10.1.3	American Academy of Neurology .....	89
10.1.4	European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society .....	90
10.1.5	American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine.....	90
10.1.6	IVIg Expert Working Group .....	91
10.1.7	National Advisory Committee on Blood and Blood Products.....	91
10.2	Opis komparatora – Privigen (ludzka immunoglobulina normalna) .....	93
10.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	99
10.3	Opis komparatora – Flebogamma DIF (ludzka immunoglobulina normalna) .....	100
10.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	106
10.4	Opis komparatora – Kiovig (ludzka immunoglobulina normalna).....	107
10.4.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	113
10.5	Opis komparatora – Panzyga (ludzka immunoglobulina normalna) .....	115
10.5.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	121
10.6	Opis komparatora – Ig VENA (ludzka immunoglobulina normalna) .....	122
10.6.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	127
10.7	Opis komparatora – Octagam (ludzka immunoglobulina normalna).....	128
10.7.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	134
10.8	Opis komparatora – Octogam 10% (ludzka immunoglobulina normalna).....	135
10.8.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	140
10.9	Leki refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.67. ....	141
10.10	Aktualnie obowiązujący program lekowy .....	146
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	150
	Spis Tabel.....	151

---

Piśmiennictwo .....	153
---------------------	-----

## Wykaz skrótów

AAAAI	<i>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology</i>
AAN	<i>American Academy of Neurology</i>
AANEM	<i>American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine</i>
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AIDS	Zespół nabytego niedoboru odporności (z ang. <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> )
AMNOG	<i>Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz</i>
AMS	Zespół jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (z ang. <i>Aseptic Meningitis Syndrome</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASFA	<i>American Society for Apheresis</i>
AWMF	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CB	Blok przewodzenia (z ang. <i>Conduction Block</i> )
CDAS	Skala aktywności CIDP (z ang. <i>CIDP Disease Activity Status</i> )
CGS	<i>Clinical Grading Scale</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIDP	Przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia (z ang. <i>Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy</i> )
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (z ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i> )
CMA	<i>Croatian Medical Association</i>
CSDN	CIDP z dominującą komponentą czuciową (z ang. <i>Chronic Sensory Demyelinating Neuropathy</i> )
DADS	Dystalna nabyta demielinizacyjna neuropatia czuciowa (z ang. <i>Distal Acquired Demyelinating Sensory Neuropathy</i> )
DAT	Bezpośredni test antyglobulinowy (z ang. <i>Direct Antiglobulin Test</i> )
DGN	Dolna granica normy
DMA	<i>Danish Medicines Agency</i>
DML	Wydłużenie latencji dystalnej (z ang. <i>Prolonged Motor Latencies</i> )
DMP	Narodowy program leczenia na żądanie (z ang. <i>Demand Management Programme</i> )
DTR	Głębokie odruchy ścięgniste (z ang. <i>Deep Tendon Reflex</i> )
EFNS	<i>European Federation of Neurological Societies</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EMG	Elektromiografia

EQ-5D	<i>EuroQoL 5 – Dimension Questionnaire</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
GGN	Górna granica normy
GPP	Zasady dobrej praktyki (z ang. <i>Good Practice Points</i> )
GVS	<i>Geneesmiddelen Vergoedingssysteem</i>
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i> )
HCPCS	<i>Healthcare Common Procedure Coding System</i>
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i> )
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )
HSCT	Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i> )
IgA	Immunoglobulina A
IgG	Immunoglobulina G
IL-2	Interleukina 2
INCAT	<i>Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment</i>
IQWiG	<i>Institute fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITP	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (z ang. <i>Immune Thrombocytopenic Purpura</i> )
IVIg	Immunoglobulina dożylna (z ang. <i>Intravenous Immunoglobulines</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LIT	Limfocyt T
MADSAM	Wieloogniskowa nabyta demielinizacyjna polineuropatia czuciowo-ruchowa (z ang. <i>Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor Neuropathy</i> )
MAMA	Wieloogniskowa, nabyta aksonopatia ruchowa (z ang. <i>Multifocal Acquired Motor Axonopathy</i> )
MGUS	Gammopatia monoklonalna o niezidentyfikowanym znaczeniu (z ang. <i>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance</i> )
MM	Szpiczak mnogi (z ang. <i>Multiplex Myeloma</i> )
MMN-CB	Wieloogniskowa neuropatia ruchowa z blokiem przewodzenia (z ang. <i>Multiple Motor Neuropathy with Conduction Block</i> )
MNCV	Szybkość przewodzenia neuronów ruchowych (z ang. <i>Motor Nerve Conduction Velocity</i> )
MRC	Skala siły mięśniowej (z ang. <i>Medical Research Council</i> )
MRI	Badanie rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAC	<i>National Advisory Committee</i>

NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIS	<i>Neurological Impairment Scale</i>
NZA	<i>Nederlandse Zorgautoriteit</i>
ODSS	Skala całkowitego inwalidztwa (z ang. <i>Overall Disability Sum Score</i> )
ONLS	<i>Overall Neuropathy Limitations Scale</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PID	Pierwotne niedobory odporności (z ang. <i>Primary Immunodeficiency Disease</i> )
PMR	Płyn mózgowo-rdzeniowy
POEMS	Polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, białko M, zmiany skórne (z ang. <i>Polineuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Protein M, Skin Changes</i> )
PSI	<i>Pounds per Square Inch</i>
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
R-ODS	<i>Rasch-built Overall Disability Scale</i>
SCIg	Podskórna immunoglobulina
SGPG	<i>Sulfated Glucuronyl Paragloboside</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TLV	<i>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket</i>
TNF- $\alpha$	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
TRALI	Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (z ang. <i>Transfusion Related Acute Lung Injury</i> )
TSQM	<i>Treatment Satisfaction Questionnaire</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
WPAI-GH	<i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for General Health</i>
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych



## Streszczenie

### Cel

Celem niniejszego raportu jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia w związku z oceną zasadności finansowania immunoglobuliny ludzkiej normalnej SCIg (Hizentra) w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii jako leczenia podtrzymującego po stabilizacji za pomocą IVIg w ramach programu lekowego.

### Problem zdrowotny

Przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia (CIDP, z ang. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*) należy do postępujących chorób neurologicznych, u podłoża której leży demielinizacyjny proces uszkadzający nerwy obwodowe i korzenie nerwowe. Klasyczna postać objawia się symetrycznym osłabieniem siły mięśniowej z towarzyszącymi zaburzeniami czucia i zniesionymi odruchami głębokimi. Obserwuje się również występowanie atypowych postaci choroby. Wg klasyfikacji ICD-10 CIDP, w zależności od źródła, zaliczana jest do podgrupy G61.8 (inne polineuropatie zapalne) lub G62.8 (inne określone polineuropatie). Wg najnowszej klasyfikacji ICD-11 CIDP oznaczone jest kodem 8C01.3.

Etiopatogenezę choroby upatruje się w procesie autoimmunologicznym mediowanym głównie przez limfocyty T. Ponadto, objawy kliniczne schorzenia wynikają z na przemian

występującego procesu demielinizacji i remielinizacji nerwów obwodowych.

Rozpoznanie choroby stawia się na podstawie obrazu klinicznego oraz potwierdzenia polineuropatii demielinizacyjnej w badaniu elektrofizjologicznym. Możliwe jest także wykonanie analizy składu płynu mózgowo-rdzeniowego. W niektórych przypadkach korzystne jest przeprowadzenie badania obrazowego (MRI) oraz biopsji nerwu.

CIDP to schorzenie przebiegające zazwyczaj powoli postępująco. U części pacjentów może dojść do nawrotu choroby. U młodszych chorych obserwuje się podostry początek, nawracający przebieg, a neuropatia zazwyczaj dotyka komponenty ruchowej. U starszych pacjentów dominuje raczej przebieg przewlekły, podstępny, postępujący, w głównej mierze upośledzający komponentę czuciową układu nerwowego. Ważnym elementem monitorowania leczenia jest stosowanie skal oceniających niepełnosprawność i odpowiedź na leczenie.

CIDP należy do chorób rzadkich, a ze względu na nierzadko niejasny obraz kliniczny oraz brak ujednoczonych kryteriów diagnostycznych, dane epidemiologiczne mogą różnić się w zależności od regionu. Szacuje się, że chorobowość na świecie na CIDP u dorosłych wynosi 08-1,9:100 000. Współczynnik zachorowalności na świecie oszacowano na 1,6:100 000. Wskaźniki epidemiologiczne mogą różnić się w zależności od źródła ze względu na różnice w stosowanych kryteriach diagnostycznych w poszczególnych rejonach. W Polsce częstość występowania CIDP szacuje się na 1:100 000 niezależnie od wieku. Bazując na danych opublikowanych przez AOTMiT w Polsce jest rocznie około 100-400 pacjentów leczonych z powodu CIDP w ramach programu lekowego B.67. Nie odnaleziono danych epidemiologicz-

nych dotyczących zapadalności, chorobowości i umieralności na CIDP wśród pacjentów, którzy uzyskali stabilizację podczas leczenia IVIg.

CIDP cechuje się przewlekłym przebiegiem, który prowadzi do upośledzenia funkcjonowania w zakresie wielu aktywności, co w znaczny sposób obniża jakość życia chorych. Zarówno uciążliwe objawy choroby, utrata produktywności, ale również skutki uboczne terapii znacznie wpływają na funkcjonowanie pacjenta.

Wydaje się, że istnieje niezaspokojona potrzeba chorych na CIDP na terapię, które zapewnią stabilne stężenie immunoglobulin w surowicy krwi w organizmie, redukując w ten sposób częstość nawrotów, uciążliwe objawy choroby oraz skutki uboczne wynikające z wahań stężenia Ig. Ponadto, istotną potrzebą pacjentów jest również zmiana sposobu podawania Ig, która umożliwiłaby chorym samodzielne podawanie w domu, zamiast częstych wizyt w placówkach medycznych, które dodatkowo pochłaniają znaczne koszty.

## Praktyka kliniczna

Celem leczenia CIDP jest zmniejszenie objawów neurologicznych, poprawa sprawności, utrzymanie remisji i zapobieganie nawrotom. W terapii znajdują zastosowanie kortykosteroidy, immunoglobuliny oraz zabiegi plazmaferezy. Podjęcie decyzji dotyczącej wyboru najwłaściwszej terapii dla danego pacjenta sprawia trudności lekarzom praktykom. Wybór postępowania powinien uwzględniać skuteczność, koszty terapii oraz skutki uboczne leczenia. W pierwszej linii leczenia zazwyczaj sugeruje się zastosowanie kortykosteroidów, plazmaferezy lub dożylnych immunoglobulin. W przypadku braku uzyskania długotrwałej odpowiedzi na

leczenie I linii zazwyczaj wdraża się terapię immunosupresyjną. Oprócz farmakoterapii wszystkim pacjentom z CIDP zaleca się odpowiednie ćwiczenia fizyczne oraz dietę.

W odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej autorzy zgodnie podkreślają rolę kortykosteroidów, dożylnych immunoglobulin oraz plazmaferezy. W niektórych wytycznych autorzy wspomnieli o możliwości leczenia CIDP podskórnymi immunoglobulinami, jednak w żadnym dokumencie nie odnaleziono konkretnej rekomendacji ze względu na zbyt mało danych z badań klinicznych w momencie tworzenia zaleceń.

## Dobór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego Hizentra oraz kryteriach aktualnie obowiązującego 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, G61.0, M33.0, M33.1, M33.2)” zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r.

## Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Hizentra będący normalną immunoglobuliną ludzką zawierającą w głównej mierze immunoglobulinę G. Preparat składa się ponadto ze śladowej ilości immunoglobuliny A. Funkcję stabilizatora pełni L-prolina.

Lek przeznaczony jest do stosowania podskórnego, a dawkę należy dobierać indywidualnie. Leczenie rozpoczyna się 1 tydzień po ostatniej

infuzji IVIg w zalecanej dawce 0,2 do 0,4 g/kg mc. na tydzień.

Produkt leczniczy Hizentra uzyskał rejestrację we wskazaniu do stosowania w leczeniu CIDP przez Europejską Agencję Leków (EMA) oraz Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w 2018 roku. Podobnie, na terenie Australii produkt leczniczy Hizentra w 2018 roku został zarejestrowany do stosowania we wskazaniu do leczenia chorych z rozpoznaniem CIDP.

## Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie z zaleceniami ekspertów towarzystw naukowych u chorych na CIDP leczeniem pierwszego wyboru są immunoglobuliny, kortykosteroidy lub plazmafereza.

Ze względu na fakt, że dożylne leczenie immunoglobulinami ludzkimi normalnymi jest terapią obecnie refundowaną ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.67, jako komparatory dla ocenianej interwencji (Hizen-

tra) powinno się przyjąć zastosowanie immunoglobulin dostępnych w ramach powyższego programu: Privigen, Flebogamma DIF, Kiovig, Panzyga, Ig VENA, Octagam, Octagam 10%. Ponadto, celem szerszej analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, wśród komparatorów dla produktu leczniczego Hizentra należy uwzględnić również placebo.

## Zakres analiz

### Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (Higgins 2017).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia (CIDP), po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg)
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – ocena produktu Hizentra (SCIg 20%) w leczeniu podtrzymującym: uwzględniono badania, w których zaznaczono że stosowana podskórna IgG to lek Hizentra, w schemacie zalecanym w ChPL Hizentra; porównanie ogólne SCIg z IVIg w leczeniu podtrzymującym: dowolny preparat SCIg umożliwiający porównanie z IVIg w ramach prowadzonej próby klinicznej; porównanie pośrednie Hizentra z IVIg w leczeniu podtrzymującym: IVIg (dowolny preparat)
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – ocena produktu Hizentra (SCIg 20%): IVIg i placebo; porównanie ogólne SCIg z IVIg: IVIg; porównanie pośrednie Hizentra z IVIg: wspólny komparator (placebo)
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*)** – przeżycie całkowite, ryzyko nawrotu CIDP, zmiany wyniku skal: INCAT, I-RODS, MRC, mRS, ODSS, ONLS, siła chwytu, zmiany stężenia IgG w surowicy, testy: 9-HPT, 40-MWT, zmiana izokinetycznej siły mięśniowej (IKS), zmiana parametrów elektrofizjologicznych, ocena jakości życia, ocena satysfakcji z leczenia i preferencji pacjenta, ocena *adherence*, bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*)** ocena produktu Hizentra (SCIg 20%): badania RCT, badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez, badania pragmatyczne oraz prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, opisy serii przypadków;

porównanie SCIg z IVIg: badania RCT, badania z grupą kontrolną, badania typu pretest/posttest prezentujące porównanie SCIg vs IVIg;

porównanie pośrednie Hizentra z IVIg: badania RCT

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

#### Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Hizentra w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Hizentra w ramach pro-

gramu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 02/04/2012). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (*AOTMiT 2016*).

### Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Hizentra (ludzka immunoglobulina normalna) w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Hizentra jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Hizentra w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na CIDP.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Hizentra. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia CIDP. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanej do refundacji.

wiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywalnych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA  
PROBLEMU  
DECYZYJNEGO**

**AE**



## 1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania immunoglobuliny ludzkiej normalnej SCIg (Hizentra) w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą IVIg w ramach programu lekowego.

## 2 Opis problemu zdrowotnego

### 2.1 Przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia (ICD-10: G61.8)

Przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia (CIDP, z ang. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*) należy do chorób postępujących lub przebiegających w postaci rzutów choroby. U podłoża schorzenia leży demielinizacyjne uszkodzenie nerwów obwodowych i korzeni nerwowych. Klasyczna postać choroby objawia się zazwyczaj symetrycznym osłabieniem siły mięśniowej z towarzyszącymi zaburzeniami czucia i zniesionymi odruchami głębokimi. Do postaci atypowych zalicza się:

- zespół Lewisa i Sumnera tzw. wielogniskowa nabyta demielinizacyjna polineuropatia czuciowo-ruchowa (MADSAM, z ang. *Multifocal Acquired Demyelinating Sensory And Motor Neuropathy*);
- CIDP z dominującą komponentą czuciową (CSDN, z ang. *Chronic Sensory Demyelinating Neuropathy*);
- CIDP z wielogniskową neuropatią ruchową z blokiem przewodzenia (MMN-CB, z ang. *Multiple Motor Neuropathy with Conduction Block*);
- Wielogniskowa, nabyta aksonopatia ruchowa (MAMA, z ang. *Multifocal Acquired Motor Axonopathy*);
- Dystalna nabyta demielinizacyjna neuropatia czuciowa (DADS, z ang. *Distal Acquired Demyelinating Sensory Neuropathy*);
- CIDP z wybiórczym zajęciem nerwów ruchowych (*pure motor CIDP*) (Tomczak 2012).



Wg klasyfikacji ICD-10 przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia należy do grupy chorób klasyfikowanych jako polineuropatie i inne zaburzenia obwodowego układu nerwowego (ICD-10 G60-G64). W zależności od źródła CIDP jako jednostka chorobowa klasyfikowana jest pod różnymi kodami ICD-10 – G61.8 (Inne polineuropatie zapalne) lub G62.8 (Inne określone polineuropatie). W tabeli poniżej zestawiono rozpoznania należące do tej kategorii (*ICD-10 2016*).

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 polineuropatii zapalnych (*ICD-10 2016*).

ICD-10	Rozpoznanie
<b>G60</b>	<b>Dziedziczna i idiopatyczna neuropatia</b>
G60.0	Dziedziczna neuropatia ruchowa i czuciowa
G60.1	Choroba Refsuma
G60.2	Neuropatia z towarzyszącą dziedziczną ataksją
G60.3	Neuropatia samoistna postępująca
G60.8	Inne idiopatyczna neuropatie dziedziczna
G60.9	Neuropatia samoistna i dziedziczna, nieokreślona
<b>G61</b>	<b>Polineuropatia zapalna</b>
G61.0	Zespół Guillaina Barrego
G61.1	Neuropatia surowicza
G61.8	Inne polineuropatie zapalne
G61.9	Polineuropatia zapalna, nieokreślona
<b>G62</b>	<b>Inne polineuropatie</b>
G62.0	Polineuropatia polekowa
G62.1	Polineuropatia alkoholowa
G62.2	Polineuropatia spowodowana przez inne czynniki toksyczne
G62.8	Inne określone polineuropatie
G62.9	Polineuropatia, nieokreślona
<b>G63</b>	<b>Polineuropatia w przebiegu chorób sklasyfikowanych gdzie indziej</b>
G63.0	Polineuropatia w przebiegu chorób zakaźnych i pasożytniczych sklasyfikowanych gdzie indziej
G63.1	Polineuropatia w przebiegu chorób nowotworowych
G63.2	Polineuropatia cukrzycowa
G63.3	Polineuropatia w przebiegu innych chorób układu wewnątrzwydzielniczego i metabolicznych
G63.4	Polineuropatia w niedoborach żywieniowych
G63.5	Polineuropatia w układowych stanach chorobowych tkanki łącznej
G63.6	Polineuropatia w innych zaburzeniach układu mięśniowo-szkieletowego
G63.8	Polineuropatia w przebiegu innych chorób sklasyfikowanych gdzie indziej

ICD-10	Rozpoznanie
G64	Inne zaburzenia obwodowego układu nerwowego

Przyporządkowanie właściwego kodu ICD-10 nie jest oczywiste w kontekście rozpoznania przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii. W analizie weryfikacyjnej wniosku o objęcie refundacją leku Sandoglobulin P we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych z 2014 roku w toku korespondencji z Ministerstwem Zdrowia, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaproponowała posługiwanie się kodem G61.8. Wobec powyższego w niniejszym dokumencie przyjęto ten kod ICD-10 jako główny (*AWA Sandoglobulin P 2014, AWA Sandoglobulin P 2014a*).

Zgodnie z wydaną w 2018 roku przez WHO klasyfikacją ICD-11, przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia została oznaczona kodem 8C01.3 (*ICD-11 2018*).

Należy zwrócić uwagę, że przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia (CIDP) widnieje na listach chorób rzadkich (*Orphanet 2018*).

## 2.2 Etiologia i patofizjologia

### Immunologia

Etiopatogenezę CIDP upatruje się w procesie autoimmunologicznym ze względu na występowanie zmian zapalnych w nerwach. Hipotezę autoimmunologicznego podłoża CIDP wspiera ponadto korzystna odpowiedź na leczenie immunologiczne u większości pacjentów. Pomimo istniejących dowodów na immunologiczny charakter choroby, szczegółowy mechanizm doprowadzający do neuropatii nie jest poznany. Badania dowodzą, że zarówno komórkowe jak i humoralne czynniki immunologiczne mają znaczenie w patogenezie CIDP. Nacieki zapalne okołonaczyniowe obserwowane w CIDP składają się z makrofagów oraz limfocytów T, co może sugerować reakcję nadwrażliwości typu późnego mediowaną limfocytami T. W surowicy pacjentów z CIDP stwierdza się nierzadko podwyższenie innych markerów aktywacji limfocytów T, jak np. IL-2, TNF- $\alpha$ . Ponadto, o migracji aktywnych limfocytów T przez barierę krew-mózg, która jest niezbędna dla LiT (limfocyty T) do naciekania nerwów, świadczy również obecność podwyższonego poziomu molekuł adhezyjnych, chemokin oraz metaloproteinaz w surowicy krwi oraz PMR. W etiologii przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii istotną rolę upatruje się także w działaniu przeciwciał. Teoria w szczególności nabrała na znaczeniu po osiągnięciu skutecz-

ności terapii wymiany osocza oraz obserwacji złogów IgG, IgM oraz dopełniacza w materiale biopsyjnym nerwów (*Vanasse 2013*).

### Demielinizacja

Objawy kliniczne choroby wynikają z odcinkowej demielinizacji nerwów obwodowych, ale również ze zwyrodnienia aksonalnego (*Drac 2009, Nobile Orazio 2014*). Odcinkowa demielinizacja i remielinizacja, powtarzające się wielokrotnie, doprowadzają do formowania się tzw. „onion bulbs” w związku z proliferacją komórek Schwanna. U pacjentów z CIDP można również oznaczyć wiele przeciwciał przeciwko białkom mieliny, jak np. przeciwciała przeciwko obwodowemu białku mieliny 22, SGPG (z ang. *sulfated glucuronyl paragloboside*), LM1, GM1 i GD1. Powyższe zjawisko jest z dużym prawdopodobieństwem obserwowane ze względu na występowanie wielu epitopów na powierzchni mieliny neuronów, jednak żadne z przeciwciał nie jest typowe dla CIDP (*Peltier 2012*).

### Genetyka

Autorzy badań naukowych donoszą, że istotny wpływ na rozwój CIDP mogą mieć mutacje genów odpowiedzialnych za produkcję białka adaptacyjnego specyficznego dla komórek T, co doprowadza do upośledzenia procesów kontroli i eliminacji autoreaktywnych komórek T (*Vallat 2010*). Pomimo licznych badań nie zidentyfikowano do tej pory mutacji genetycznej, która definitywnie zwiększałaby ryzyko zachorowania (*Said 2013*).

### Inne przyczyny CIDP

Zaobserwowano zwiększoną częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych, żołądkowo-jelitowych oraz szczepień około 6 miesięcy przed rozwinięciem się CIDP. Zwiększone ryzyko schorzenia oraz niebezpieczeństwo nawrotów choroby odnotowano również u kobiet w ciąży (*Said 2013*).

## 2.3 Rozpoznanie

Podczas stawiania diagnozy przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii należy uwzględnić **obraz kliniczny choroby** dotyczący występowania przewlekłej, zwykle symetrycznej polineuropatii ruchowo-czuciowej o charakterze demielinizacyjnym potwierdzonej w **badaniu elektrofizjologicznym** oraz wyniki badań poziomu białka w **płynie mózgowo rdzeniowym** (zwykle występuje podwyższenie). W badaniu elektrofizjologicznym cechą typową dla CIDP jest występowanie wielogniskowego bloku przewodzenia, zwolnienia szybkości przewodzenia we włóknach ruchowych i czuciowych w odcinkach

dosiebnych i odsiebnych, wydłużenie latencji końcowej, wydłużenie latencji fali F, zmniejszenie jej częstości lub nawet blok fali F. Występuje również obniżenie amplitudy odpowiedzi, a w mięśniach można zaobserwować cechy reinerwacji, a nawet czynnego odnerwienia (*Drac 2009*).

W standardowym postępowaniu diagnostycznym nie jest konieczne wykonanie **biopsji nerwu** łydkowego, jednak w wątpliwych przypadkach można je przeprowadzić. Dominuje obraz demielinizacji i remielinizacji włókien, można zaobserwować struktury cebulopodobne, nacieki zapalne oraz zwyrodnienia aksonalne o różnym nasileniu i włókna regenerujące (*Drac 2009*).

### Kryteria diagnostyczne kliniczne i elektrofizjologiczne

Wg zaleceń ustalonych dla CIDP przez Grupę Roboczą *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) niniejszą jednostkę chorobową należy podejrzewać u wszystkich pacjentów, u których stwierdza się postępującą symetryczną lub niesymetryczną polineuropatię o nawracającym przebiegu lub postępującą przez ponad 2 miesiące, w szczególności, gdy występują objawy zaburzeń czucia, osłabienie proksymalnych części kończyn, arefleksja lub utrata czucia wibracji lub ułożenia. W celu postawienia diagnozy konieczne jest przeprowadzenie badania elektrodiagnostycznego. Kryteria rozpoznania CIDP są przedstawione w tabeli poniżej (*EFNS 2010*).

Tabela 2. Kryteria elektrodiagnostyczne CIDP (*EFNS 2010*).

Kryteria elektrodiagnostyczne CIDP	
	Przynajmniej <u>jedno</u> kryterium z poniższych:
	1. wydłużenie latencji końcowej we włóknach ruchowych $\geq 50\%$ powyżej GGN stwierdzone w dwóch nerwach (z wyjątkiem zmian stwierdzanych w nerwie pośrodkowym spowodowanych cieśnią nadgarstka);
	2. zwolnienie szybkości przewodzenia $\geq 30\%$ poniżej DGN w dwóch nerwach;
	3. wydłużenie latencji fali F $\geq 30\%$ ponad GGN w dwóch nerwach ( $\geq 50\%$ , jeśli amplituda ujemnego wychylenia odpowiedzi M przy stymulacji dystalnej wynosi $< 80\%$ DGN);
	4. brak fali F w dwóch nerwach, jeśli amplituda ujemnego wychylenia odpowiedzi M wynosi $\geq 20\%$ GGN przy stymulacji dystalnej oraz spełnienie co najmniej 1 z pozostałych kryteriów demielinizacji w co najmniej jednym nerwie;
Rozpoznanie pewne	5. częściowy blok przewodzenia: spadek amplitudy odpowiedzi M $\geq 50\%$ uzyskanej przy stymulacji proksymalnej w stosunku do dystalnej (jeśli amplituda ujemnego wychylenia odpowiedzi M wynosi $\geq 20\%$ DGN przy stymulacji dystalnej), stwierdzany w dwóch nerwach lub w jednym nerwie oraz spełnienie co najmniej 1 z pozostałych kryteriów demielinizacji w co najmniej 1 nerwie;
	6. nieprawidłowa dyspersja czasowa ( $> 30\%$ wydłużenia czasu trwania odpowiedzi M uzyskanej przy stymulacji proksymalnej w stosunku do dystalnej) stwierdzana co najmniej w dwóch nerwach;
	7. wydłużenie czasu trwania odpowiedzi M (określanej jako interwał od początku ujemnego wychylenia do powrotu ostatniego wychylenia do linii izoelektrycznej) przy stymulacji dystalnej, stwierdzone przynajmniej w jednym nerwie (nerw pośrodkowy $\geq 6,6$ ms, nerw łokciowy $\geq 6,7$ ms, nerw strzałkowy $\geq 7,6$ ms, nerw piszczelowy $\geq 8,8$ ms) oraz spełnienie co najmniej 1 z pozostałych kryteriów demielinizacyjnych w $\geq 1$ nerwie.
Rozpoznanie prawdopodobne	Spadek amplitudy odpowiedzi M $\geq 30\%$ uzyskanej przy stymulacji proksymalnej w porównaniu z dystalną (z wyjątkiem nerwu piszczelowego), jeśli amplituda dystalnego ujemnego wychylenia odpowiedzi M wynosi

Kryteria elektrodiagnostyczne CIDP	
	≥20% DGN, stwierdzone w dwóch nerwach lub w jednym nerwie oraz spełnienie co najmniej jednego z pozostałych kryteriów demielinizacji w co najmniej jednym nerwie.
Rozpoznanie możliwe	Kryteria demielinizacyjne przedstawione w „rozpoznaniu pewnym”, ale stwierdzone w jednym nerwie.
GGN	górną granicę normy;
DGN	dolną granicę normy;

Tabela 3. Diagnostyczne kryteria kliniczne dla CIDP (EFNS 2010).

Kryteria kliniczne CIDP	
Typowe CIDP	Przewlekłe, postępujące, stopniowe lub nawracające osłabienie i zaburzenie czucia proksymalne lub dystalne, rozwijające się przez co najmniej 2 miesiące, możliwe zajęcie nerwów czaszkowych; Brak lub osłabienie odruchów ścięgnistych we wszystkich kończynach.
Atypowe CIDP	Jedno z poniższych (inne niż dla typowego CIDP, odruchy ścięgniste mogą być prawidłowe w niezajętych kończynach): <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeważające osłabienie dystalnych części kończyn (DADS);</li> <li>• asymetryczne zajęcie nerwów (MADSAM);</li> <li>• zespół Lewis-Sumnera;</li> <li>• ogniskowe zajęcie nerwów (np. zajęcie splotów ramiennego lub lędźwiowego lub jednego lub kilku obwodowych nerwów górnej kończyny);</li> <li>• wybiórcze zajęcie nerwów ruchowych (<i>pure motor</i>) lub CIDP z dominującą komponentą czuciową (<i>pure sensory</i>).</li> </ul>
Kryteria wykluczające	Błonica, borelioza, leki powodujące neuropatię, wrodzona neuropatia demielinizacyjna, obecność zaburzeń zwieraczy, wielogniskowa neuropatia ruchowa, obecność przeciwciał skierowanych przeciwko glikoproteinom mieliny; i inne.
DADS	z ang. <i>Distal Acquires Demyelinating Sensory</i> ;
MADSAM	z ang. <i>Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor</i> .

Do rozpoznania przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii można stosować również zestaw kryteriów diagnostycznych zaproponowanych w 1991 roku przez ekspertów *American Academy of Neurology*. W tabeli poniżej zestawiono kryteria zdefiniowane przez AAN (Gorson 2012).

Tabela 4. Kryteria diagnostyczne CIDP zdefiniowane przez AAN (Gorson 2012)

Konieczne spełnienie trzech z czterech kryteriów	
Zmniejszenie szybkości przewodzenia (MNCV) w dwóch (lub więcej) nerwach ruchowych	a. <80% poniżej DGN, jeśli amplituda >80% DGN b. <70% DGN jeśli amplituda <80% DGN
Częściowy blok przewodzenia (CB) w jednym (lub więcej) nerwach ruchowych	<15% zmiana w czasie trwania przewodzenia pomiędzy proksymalnym a dystalnym odcinkiem oraz >20% spadek ujemnego wychylenia (-p) lub obszaru p-p lub amplitudy p-p pomiędzy odcinkiem proksymalnym a dystalnym
Wydłużenie latencji dystalnej (DML) w dwóch lub więcej nerwach	a. >125% GGN lub prawidłowa wartość jeśli amplituda >80% DGN b. >150% GGN jeśli amplituda <80% DGN
Brak fali F lub wydłużona minimalna latencja fali F w dwóch lub więcej nerwach ruchowych	a. >120% GGN, jeśli amplituda >80% DGN b. >150% GGN, jeśli amplituda <80% DGN.
MNCV	szybkość przewodzenia neuronów ruchowych (z ang. <i>Motor Nerve Conduction Velocity</i> );

DGN	dolna granica normy;
GGN	górną granicę normy;
DML	wydłużenie latencji dystalnej (z ang. <i>Prolonged Distal Motor Latencies</i> );
CB	blok przewodzenia (z ang. <i>Conduction Block</i> ).

Meta-analiza przeprowadzona przez autorów przeglądu systematycznego *Broers 2019* wykazała, że zastosowanie kryteriów diagnostycznych opracowanych przez amerykańskie towarzystwo AAN wiązało się z niższym odsetkiem postawionych rozpoznań niż w przypadku posługiwania się europejskimi kryteriami EFNS/PNS z 2006 roku, a także aktualizacją tych kryteriów z 2010 roku. Wydaje się, że kryteria diagnostyczne AAN są bardziej swoiste, ale mniej czułe prawdopodobnie z powodu wymogu badania elektrofizjologicznego, gdzie konieczne jest stwierdzenie przynajmniej 5/6 cech demielinizacji w co najmniej 2 nerwach oraz nieprawidłowości w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego i/lub biopsji nerwu. Przeciwnie, europejskie kryteria rozpoznania EFNS/PNS cechują się większą czułością, ponieważ do rozpoznania CIDP wystarczy stwierdzenie 1 lub 2 zmian demielinizacyjnych z lub bez przeprowadzenia dodatkowych testów. Pomimo łagodniejszych wymogów kryteria EFNS/PNS są swoiste dla CIDP ze względu na wyższy próg konieczny do stwierdzenia zmian demielinizacyjnych. Wysoka swoistość oraz niska czułość AAN tłumaczy niskie wskaźniki zachorowalności i chorobowości na CIDP, gdy rozpoznanie stawiane jest na podstawie niniejszych kryteriów (*Broers 2019*).

Pomimo, że kryteria zaproponowane przez europejskie towarzystwo EFNS/PNS są powszechnie zaakceptowane ze względu na wysoką czułość i swoistość w wykrywaniu CIDP jedynie 13% lekarzy stosuje te kryteria w procesie diagnostycznym. Z kolei, 21% neurologów posługuje się amerykańskimi kryteriami AAN. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości stosowania poszczególnych kryteriów diagnostycznych podczas rozpoznawania CIDP wśród amerykańskich lekarzy praktyków (*Gelinas 2019*).

Tabela 5. Odsetek neurologów stosujących poszczególne kryteria diagnostyczne podczas stawiania rozpoznania CIDP (*Gelinas 2019*).

Kryteria	AAN	EFNS/PNS	AANEM	AAN + AANEM	Inne	Własne doświadczenie
Odsetek (%)	21	13	5	2	20	39

AAN *American Academy of Neurology*;

EFNS/PNS *European Federation of the Neurological Societies*;

AANEM *American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine*.

## Badania dodatkowe

Do badań dodatkowych w diagnostyce CIDP zalicza się badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, MRI z kontrastem gadolinowym, biopsję nerwu oraz badanie na obecność przeciwciał przeciwko składni-

kom nerwów obwodowych. Ważnym elementem brany pod uwagę w procesie diagnostycznym CIDP jest również zaobserwowanie poprawy po zastosowanym leczeniu (Mathey 2012).

W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego można zaobserwować podwyższony poziom białek oraz nieznaczną cytozę (FCSG 2007). Charakterystycznym zjawiskiem obserwowanym w polineuropatiach zapalnych jak zespół Guillaina-Barrego oraz przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia jest **rozszerzenie białkowo-komórkowe**. Początkowo w PMR nie wykrywa się nieprawidłowości. W niektórych przypadkach można zaobserwować nieznaczną cytozę jednojądrzastą, która normalizuje się w krótkim czasie, a równocześnie występuje znaczny wzrost stężenia białka. Nieprawidłowo wysokie stężenie białka w PMR utrzymuje się zwykle pomimo zastosowania skutecznej terapii. Należy pamiętać, że powyższe zmiany typowo występują w zapalnych polineuropatiach, ale prawidłowe wyniki PMR nie wykluczają rozpoznania (Chochol 2013)

W neuroobrazowaniu MRI można stwierdzić hiperintensywny sygnał w sekwencji T2 w okolicy splotu ramiennego, hipertrofię korzeni odcinka szyjnego i splotu ramiennego oraz splotu lędźwiowego. Należy zwrócić uwagę, że pojawienie się hiperintensywnych zmian w sekwencji T2 mogą również świadczyć o innych schorzeniach jak np. chłoniaki, rwa kulszowa w przebiegu przepukliny krążka międzykręgowego (Said 2013).

### Strategie diagnostyczne

Rozpoznanie CIDP opiera się głównie na obrazie klinicznym oraz badaniu EMG. W niektórych sytuacjach diagnoza nie jest jednak możliwa na podstawie wyłącznie tych badań. Postępowanie diagnostyczne zależy więc przede wszystkim od indywidualnego stanu chorego i w razie potrzeb może być poszerzone o badania dodatkowe. Poniżej w tabeli przedstawiono możliwe strategie diagnostyczne CIDP (FCSG 2007).

Tabela 6. Strategie postępowania diagnostycznego w CIDP (FCSG 2007).

Strategia	Obraz kliniczny	Kryteria elektrofizjologiczne	PMR	Biopsja nerwu	MRI
A	Klasyczne CIDP	Spełnione	<i>Badanie dodatkowe, nie jest wymagane: podniesione stężenie białka</i>	<i>Nie wymagane</i>	<i>Nie wymagane</i>
B	Wariant klasycznej CIDP	Spełnione	<i>Badanie dodatkowe, przydatne: podniesione stężenie białka</i>	<i>Nie wymagane</i>	<i>Nie wymagane</i>
C*	Sugeruje CIDP (objawy ogólne, gwałtowna i ciężka początkowa)	Wyniki EMG sugerują CIDP, ale przebieg nie jest typowy, a odpowiedź na leczenie jest	Zalecane: wysoki poziom białka	Zalecane, gdy rozpoznanie nie	<i>Nie wymagane</i>

Strategia	Obraz kliniczny	Kryteria elektrofizjologiczne	PMR	Biopsja nerwu	MRI
	utrata aksonów <sup>^)</sup>	niezadowalająca		jest pewne	
D	Sugeruje klasyczne CIDP	Nie spełnione (po badaniu 8 nerwów ruchowych)	Zalecane: wysoki poziom białka	Nie jest konieczne do postawienia diagnozy	Wzmocnienia lub hipertrofia zwojów lub korzeni nerwowych
E	Nie spełnia kryteriów klasycznej postaci CIDP	Wyniki badania nie wskazują na schorzenie demielinizacyjne	bd.	bd.	bd.

<sup>^)</sup> objawy ogólne: istotna utrata masy ciała, powiększenie powierzchniowych lub głębokich węzłów chłonnych, owrzodzenia skóry; utrata aksonów: atrofia mięśni, zmniejszenie amplitudy neuronów ruchowych lub czuciowych, wielokrotne wyładowania potencjałów w spoczynku;

\* zaleca się poszerzenie diagnostyki w kierunku chłoniaków, sarkoidozy, nowotworów;

W różnicowaniu należy uwzględnić gammadopię monoklonalną, zespół POEMS (polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, białko M, zmiany skórne, z ang. *polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes*), choroby tkanki łącznej, zakażenie HIV, boreliozę, polineuropatię uwarunkowaną genetycznie (Drac 2009).

## 2.4 Przebieg naturalny, monitorowanie i rokowanie

Przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia przebiega zazwyczaj powoli postępująco. U około 60% chorych obserwuje się wycofanie objawów, po którym u 30% pacjentów dochodzi do nawrotu (Drac 2009). Długotrwałe skutki CIDP nie są do przewidzenia na wczesnym etapie rozwoju choroby. Niektórzy autorzy uważają, że CIDP stanowi odmianę stwardnienia rozsianego zajmującą obwodowy układ nerwowy. Głównym czynnikiem rokowniczym jest utrata aksonów. Uważa się, że u około 2/3 pacjentów przebieg choroby ma charakter przewlekły z nawrotami (z ang. *chronic relapsing course*), a 1/3 przebieg postępujący (z ang. *progressive course*). Wydaje się, że u pacjentów prezentujących nawracający przebieg choroby rokowanie jest korzystniejsze. Ponadto, w badaniach klinicznych dowiedziono również, że postać choroby o nawracającym charakterze cechowała się lepszą odpowiedzią pacjentów na leczenieIVIg. Wśród młodszych chorych u połowy obserwuje się podostry początek choroby o przebiegu nawracającym, a neuropatia zazwyczaj dotyczy komponenty ruchowej. U starszych pacjentów dominuje raczej przewlekły, podstępny, postępujący przebieg choroby dotyczący w przeważającej większości zaburzeń czuciowych (Said 2013).

Ważnym elementem postępowania z pacjentami z rozpoznaniem CIDP jest monitorowanie postępu choroby (siła mięśniowa, niepełnosprawność) i odpowiedzi na leczenie. Wśród skal powszechnie stosowanych w tym celu wyróżnia się kwestionariusze: CGS, MRC, CDAS, INCAT, R-ODS, ODSS, ONLS, NIS.



## Ocena niepełnosprawności

Niepełnosprawność może zostać oceniona przy użyciu skali **CGS** (z ang. *Clinical Grading Scale*). W tabeli poniżej przedstawiono powyższą skalę (*Hafsteinsdottir 2016*).

Tabela 7. Skala oceny niepełnosprawności CGS (z ang. *Clinical Grading Scale*) (*Hafsteinsdottir 2016*).

Punktacja	Objawy
0	Brak objawów
1	Brak niepełnosprawności, niewielkie zaburzenia czucia lub arefleksja
2	Łagodne objawy niepełnosprawności, przejście >200m bez wspomaganie (np. laski inwalidzkiej), łagodne osłabienie w jednej lub kilku kończynach
3	Umiarkowane objawy niepełnosprawności, przejście >50m bez wspomaganie (np. laski inwalidzkiej), MRC w stopniu 4.
4	Ciężka niepełnosprawność, przejście >10 m z pomocą (np. laską inwalidzką)
5	Wymaga pomocy w przejściu 5 metrów
6	Nie może przejść 5 metrów samodzielnie, stoi bez pomocy oraz przemieszcza się na wózek inwalidzki, jest w stanie jeść bez pomocy innych
7	Obłożnie chory, porażenie czterokończynowe, MRC maksymalnie 3 stopnia
8	Zależny od respiratora, porażenie czterokończynowe, MRC maksymalnie 2 stopnia
9	Zależny od respiratora, porażenie czterokończynowe
10	Zgon

Odpowiednia ocena funkcjonowania układu neurologicznego u pacjentów z CIDP jest kluczowa do analizy ciężkości choroby, śledzenia nawrotów oraz wykrycia poprawy po leczeniu. W celu monitorowania stanu chorych można posługiwać się skalą niepełnosprawności **INCAT** (z ang. *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*). W tabeli poniżej zestawiono poszczególne składowe skali

Tabela 8. Skala niepełnosprawności INCAT (*Breiner 2014*).

Niepełnosprawność	Punktacja
Kończyny górne	0 – brak objawów w kończynach górnych
	1 – obecne objawy w jednej lub obu kończynach górnych, brak wpływu na możliwość wykonywania poniższych czynności: zapięcie wszystkich guzików i zamków, mycie i czesanie włosów, używanie noża i widelca równocześnie, utrzymywanie małych monet;
	2 – obecne objawy w jednej lub obu kończynach górnych, wpływa ale nie uniemożliwia wykonywania wyżej wymienionych czynności;
	3 – obecne objawy w jednej lub obu kończynach, uniemożliwia wykonanie jednej lub dwóch wyżej wymienionych czynności;
	4 – obecne objawy w jednej lub obu kończynach, uniemożliwiają wykonanie trzech lub wszystkich wyżej wymienionych czynności, ale niektóre ruchy celowe są wciąż możliwe;
	5 – niezdolny do używania kończyn górnych do jakichkolwiek ruchów celowych.
Kończyny dolne	0 – nie wpływa na chód;
	1 – wpływa na chód, niezależne poruszanie się poza domem jest możliwe

Niepełnosprawność	Punktacja
	2 – zazwyczaj wymaga używania jednostronnego podparcia (np. laska inwalidzka itd.) przy poruszaniu się poza domem;
	3 – zazwyczaj wymaga używania dwustronnego podparcia (np. laski inwalidzkie, chodzik itd.) przy poruszaniu się poza domem;
	4 – zazwyczaj wymaga używania wózka inwalidzkiego przy poruszaniu się poza domem, ale jest w stanie samodzielnie wstać i przejść kilka kroków bez pomocy;
	5 – poruszanie wyłącznie przy pomocy wózka inwalidzkiego, brak możliwości samodzielnego stania i przejścia kilku kroków bez pomocy.
Ogólna	Suma punktów wynikająca z niepełnosprawności w zakresie kończyn dolnych i górnych

W celu oceny niepełnosprawności (np. upośledzenie aktywności, ograniczenia społeczne) u pacjentów z obwodowymi neuropatiami immunologicznymi możliwe jest zastosowanie **skali R-ODS** (z ang. *Rasch-built Overall Disability Scale*), która została zaprojektowana szczególnie dla pacjentów z rozpoznaniem zespołu Guillain-Barre, CIDP i MGUS (z ang. *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*). Kwestionariusz R-ODS powstał w oparciu o poczucie pacjenta odnośnie jego możliwości do codziennego funkcjonowania oraz aktywności społecznych. Skala składa się z 24 pozycji, a każdy element można ocenić przyporządkowując punktację 0 (brak możliwości wykonania), 1 (trudności z wykonaniem) lub 2 (wykonanie bez trudności). Wśród pozycji ocenianych w kwestionariuszu R-ODS znajduje się: czytanie gazety/książki, jedzenie, mycie zębów, mycie górnej połowy ciała, korzystanie z toalety, robienie kanapek, ubieranie górnej połowy ciała, mycie dolnej połowy ciała, przesunięcie krzesła, przekręcenie klucza w zamku, wizyta u lekarza ogólnego, mycie pod prysznicem, zmywanie naczyń, robienie zakupów, złapanie przedmiotów (np. piłki), zginanie i podnoszenie przedmiotów, wyjście na pierwsze piętro, poruszanie się transportem publicznym, chodzenie i unikanie przeszkód, poruszanie się <1 km, podnoszenie i odkładanie ciężkich przedmiotów, tańczenie, stanie przez kilka godzin, bieganie (*van Nes 2011*).

Skala całkowitego inwalidztwa **ODSS** (z ang. *Overall Disability Sum Score*) ocenia poszczególne zaburzenia w funkcjonowaniu kończyn dolnych i górnych. W skali stosuje się punktację 0-12, gdzie 0 oznacza brak objawów niepełnosprawności, a 12 – upośledzenie ciężkiego stopnia. W tabeli poniżej zestawiono parametry oceniane w skali ODSS wraz z punktacją (*Markies 2002*).

Tabela 9. Skala całkowitego inwalidztwa (ODSS) (*Krocicka 2011, Markies 2002*).

Czynność	Wartość punktowa
<b>Upośledzenie funkcjonowania kończyn górnych</b>	
Ubieranie, zapinanie guzików	0 = norma
Mycie i czesanie włosów	1 = niewielkie objawy w jednej lub obu kończynach nie zaburzające

Czynność	Wartość punktowa
Obracanie klucza w zamku	powyższych czynności
Używanie noża i widelca	3 = nasilone objawy w jednej lub obu kończynach zaburzające jedną z powyższych czynności
Zasuwanie zamka błyskawicznego	4 = ciężkie objawy w jednej lub obu kończynach zaburzające wszystkie powyższe czynności, ale niektóre ruchy nadal możliwe 5 = niemożność wykonywania wyżej wymienionych czynności
Upośledzenie funkcjonowania kończyn dolnych	
Problemy z poruszaniem się	0 = prawidłowe poruszanie się
Używanie pomocy przy poruszaniu się (chodzik)	1 = problemy z poruszaniem, ale chód nie wygląda nieprawidłowo 2 = niezależne poruszanie się, ale chód wygląda nieprawidłowo
Poruszanie na dystansie 10 m: bez pomocy, z jednostronną pomocą (laska, chodzik, kula, pomoc innej osoby), z obustronnym wsparciem (dwie laski inwalidzkie lub kule, pomoc innej osoby i kula/laska), wózek inwalidzki	3 = zwykle używa jednostronnego wsparcia przy poruszaniu się na dystansie 10 metrów (25 stóp) – laska inwalidzka, pojedyncza kula, wsparcie innej osoby 4 = zwykle używa obustronnego wsparcia przy poruszaniu się na dystansie 10 metrów (25 stóp) – laski inwalidzkie, kule, pomoc innych osób 5 = zwykle używa wózka inwalidzkiego do poruszania się na dystansie 10 metrów (25 stóp)
Poruszanie się z pomocą wózka inwalidzkiego: możliwość samodzielnego wstania i przejścia kilku kroków?	6 = poruszanie wyłącznie na wózku inwalidzkim, brak możliwości samodzielnego stania oraz przejścia kilku kroków z pomocą, ale zdolny do wykonywania ruchów celowych
Większość czasu w łóżku: możliwość wykonania kilku ruchów celowych?	7 = poruszanie wyłącznie na wózku inwalidzkim lub spędzanie większości czasu w łóżku, ruchy celowe kończyn dolnych niemożliwe do wykonania

Skala ODSS była pierwszą skalą zaprojektowaną do oceny ograniczeń u pacjentów z obwodowymi neuropatiami immunologicznymi, na bazie której powstała skala **ONLS** (z ang. *Overall Neuropathy Limitations Scale*), która w szczególności zwraca uwagę na problemy z poruszaniem się u chorych z neuropatią. W skali ONLS pozycja dotycząca oceny trudności z poruszaniem się została wzbogacona o pytanie dotyczące problemów z bieganiem i wchodzeniem po schodach. ONLS stanowi sumę punktów oceniających upośledzenie funkcjonowania kończyn górnych (0-5 punktów) oraz upośledzenie funkcjonowania kończyn dolnych (0-7 punktów) (Alabdali 2017).

Do oceny ciężkości zaburzeń neurologicznych w przebiegu schorzeń upośledzających funkcjonowanie stosuje się skalę **NIS** (z ang. *Neurological Impairment Scale*) składającą się z 10 pozycji podskali oceniającej upośledzenie funkcjonowania fizycznego oraz 7 pozycji podskali oceniającej upośledzenie poznawcze. Każdy z elementów może być oceniony w skali od 0 do 3, gdzie 0 oznacza prawidłowe funkcjonowanie, brak upośledzenia, 1 – upośledzenie łagodne z obecnością zaburzeń funkcjonowania jedynie w zakresie wyższych aktywności, 2 – upośledzenie umiarkowane z istotnymi ograniczeniami, 3 – upośledzenie ciężkie powodujące niewielką lub brak możliwości funkcjonowania, ograniczające szanse rehabilitacji. Ogólnie w całościowej skali można uzyskać maksymalnie 50 punktów. W kwestionariuszu uwzględnia się zaburzenia: ruchowe, stawów, czuciowe, zdolności percepcji, mowy i języka, poznawcze, zachowania, nastroju, widzenia, słuchu, bólowe, zmęczenie oraz inne (Turner-Stokes 2014).

## Ocena siły mięśniowej

Do oceny siły mięśniowej w praktyce klinicznej stosuje się skalę **MRC** (z ang. *Medical Research Council*), w której przyporządkowuje się wartości od 0 (brak skurczu mięśni) do 5 (siła prawidłowa) w zależności od oceny siły mięśniowej. W tabeli poniżej zawarto informacje dotyczące skali MRC (*Schinwelski 2016*).

Tabela 10. Skala siły mięśniowej MRC (*Schinwelski 2016*).

Punktacja	Siła mięśniowa
5	siła prawidłowa
4	czynny ruch przeciwko sile ciężkości z dodatkowym obciążeniem
3	czynny ruch przeciwko sile ciężkości
2	czynny ruch w warunkach odciążenia
1	wyczuwalny ślad napięcia mięśniowego podczas próby wykonywania ruchu
0	brak napięcia mięśniowego

W ocenie postępu choroby w praktyce oraz badaniach klinicznych stosuje się **ocenę siły uścisku dłoni** (z ang. *hand grip strength*). Do pomiaru tego parametru służy dynamometr Jamar składający się z uszczelnionego układu hydraulicznego z regulacją odstępów rąk, który rejestruje siłę uchwytu dłoni w jednostkach PSI (z ang. *pounds per square inch*). Powyższe narzędzie jest pomocne w ilościowej ocenie siły uścisku dłoni (*Hamilton 1992*). Osobie badanej poleca się maksymalnie zacisnąć dłoń i utrzymać uścisk przez 6 sekund. Następnie aktywność powtarza się trzy razy z odpoczynkiem trwającym 1 minutę między kolejnymi próbami. Wynik podawany jest w kilogramach, jako średnią z trzech pomiarów (*Zasadzka 2017*).

## Ocena odpowiedzi na leczenie

Odpowiedź na leczenie oraz aktywność choroby mogą być monitorowana przy użyciu zmodyfikowanej skali CIDP (CDAS, z ang. *CIDP Disease Activity Status*). W tabeli poniżej przedstawiono kryteria odpowiedzi na leczenie zgodnie z założeniami skali **CDAS** (*Gorson 2010*).

Tabela 11. Skala oceniająca odpowiedź na leczenie oraz aktywność choroby CDAS (*Gorson 2010*).

Klasyfikacja	Badanie neurologiczne	Czas odpowiedzi na leczenie	Przebieg choroby	W trakcie leczenia
1A	prawidłowe	≥5 lat <sup>^</sup>	stabilna/poprawa	nie
1B	nieprawidłowe	≥5 lat <sup>^</sup>	stabilna/poprawa	nie
2A	prawidłowe	<5 lat <sup>^</sup>	stabilna/poprawa	nie
2B	nieprawidłowe	<5 lat <sup>^</sup>	stabilna/poprawa	nie

Klasyfikacja	Badanie neurologiczne	Czas odpowiedzi na leczenie	Przebieg choroby	W trakcie leczenia
3A	prawidłowe	≥1 rok*	stabilna/poprawa	tak
3B	nieprawidłowe	≥1 rok*	stabilna/poprawa	tak
4A	prawidłowe	<1 rok*	stabilna/poprawa	tak
4B	nieprawidłowe	<1 rok*	stabilna/poprawa	tak
5A	brak oporności na leczenie		postępująca/nawracająca	nie
5B	oporność na leczenie		postępująca/nawracająca	nie
5C	-		postępująca/nawracająca lub oporna na leczenie	tak

<sup>^</sup> okres utrzymywania się stabilnej choroby bez leczenia;

\* okres utrzymywania się stabilnej choroby podczas leczenia.

W przebiegu CIDP może dochodzić do nawrotów choroby, pogorszenia objawów oraz stabilizacji schorzenia. Definicje poszczególnych stanów oparte są w głównej mierze na ocenie przeprowadzonej przy użyciu skal analizujących niepełnosprawność chorych oraz zaburzenia funkcjonowania. W publikacji *Ritter et al.* stan stabilny definiowano jako utrzymywanie się stałej sumy punktów w skali INCAT i MRC przez ponad 6 miesięcy leczenia (*Ritter 2015*). W badaniu *Van Schaik 2016* tylko pacjenci, u których zaobserwowano poprawę w zakresie skali INCAT (w stosunku do wyniku wyjściowego) oraz którzy utrzymali stabilny poziom INCAT w ciągu 7 i 10 tygodni, określano mianem stabilnych, kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego (*van Schaik 2016*). Z kolei w badaniu porównującym skuteczność i bezpieczeństwo dwóchIVIg wśród pacjentów w stabilnej postaci CIDP, stan ten zdefiniowano w odniesieniu do wymaganej dawki immunoglobuliny. Postać stabilna choroby dotyczyła pacjentów, którzy wymagali 25% całkowitej dawki Ig przez przynajmniej 8 tygodni (*Kuitwaard 2010*).

Wg autorów badania *Kuitwaard 2010* postać aktywna CIDP dotyczy pacjentów, którzy uzyskali przynajmniej 2 punkty w skali ODSS oraz ≤ 4 w skali MRC w zakresie przynajmniej jednego mięśnia (*Kuitwaard 2010*).

Ogólne rokowanie w CIDP jest dobre. Badania wykazały, że po 10 latach obserwacji u 73% pacjentów zaobserwowano poprawę objawów. Oszacowano, że po 5 latach od pojawienia się objawów u 26% chorych odnotowano całkowitą remisję (trwającą > 2 lata po zaprzestaniu leczenia). Czynniki dobrze rokującymi są: podostry początek, symetryczne objawy, brak atrofii mięśni, dobra odpowiedź na wstępne leczenie kortykosteroidami, demielinizacja dystalna. Autorzy podkreślają, że u pacjentów z CIDP często obserwuje się początkową, gwałtowną poprawę objawów z następującymi niewielkimi poprawami w ciągu dalszej terapii (*Dyck 2018*).

## 2.5 Obraz kliniczny

W momencie rozpoznania CIDP obraz kliniczny prezentowany przez chorego może być zróżnicowany (Said 2013). Objawy choroby najczęściej rozwijają się ostro lub podostro w postaci symetrycznych niedowładów i zaburzeń czucia najczęściej obejmując odsiebne i dosiebne części kończyn. W przebiegu CIDP może również dojść do zajęcia nerwów czaszkowych oraz pojawienia się zaburzeń autonomicznych, jak suchość śluzówek, zaburzenia pocenia, zaburzenia funkcji zwieraczy i seksualnych, ortostatyczne spadki ciśnienia. U około 5% chorych może dojść do manifestacji w postaci objawów z ośrodkowego układu nerwowego: objawy piramidowe, ataksja, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (Drac 2009).

Ogólne cechy kliniczne przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii to:

- postępująca symetryczna lub niesymetryczna poliradikuloneuropatia;
- nawracający lub postępujący przebieg > 2 miesięcy;
- proksymalne osłabienie kończyn, zazwyczaj znaczne;
- znaczna utrata włókien czuciowych w dystalnych częściach kończyn (czucie wibracji oraz położenia);
- uogólniona hiporefleksja lub arefleksja (Gorson 2012).

Należy zwrócić uwagę, że obraz kliniczny CIDP może być zróżnicowany i w dużej mierze zależy od postaci choroby (Drac 2009).

Wśród cech klinicznych typowych dla CIDP, które umożliwiają postawienie rozpoznania najczęściej obserwuje się osłabienie (87%), progresję objawów w ciągu 8 tygodni (86%) oraz całkowity brak odruchów głębokich (84%). Szczegółowe zestawienie cech klinicznych typowych dla CIDP wraz z odsetkiem występowania przedstawiono w tabeli poniżej (Gelinas 2019).

Tabela 12. Cechy kliniczne pacjentów z CIDP oraz częstość występowania (Gelinas 2019).

Cecha kliniczna	Oslabienie	Progresja objawów w ciągu 8 tyg.	Całkowity brak DTR	Oslabienie proksymalne i dystalne	Zaburzenia czucia	Zaburzenia autonomiczne	Ból	Uszkodzenia nerwów czaszkowych
Odsetek (%)	87	86	84	68	64	31	29	18

DTR – głębokie odruchy ścięgna (z ang. *deep tendon reflex*).

### Zespół Lewisa-Sumnera

Przebiega z asymetryczną neuropatią głównie w kończynach górnych. W późniejszym okresie mogą dołączyć się również objawy z kończyn dolnych. U 20% pacjentów występują ból i parestezje, asymetryczne zniesienie odruchów oraz zajęcie nerwów czaszkowych (w szczególności II, III, V, VII). W badaniu elektrofizjologicznym u 90% chorych obserwuje się blok w przewodzeniu nerwowym. U większości pacjentów stwierdza się podwyższone stężenie białka w płynie mózgowo rdzeniowym (PMR). W powyższej postaci miano przeciwciał anti-GM1 jest niskie (*Drac 2009*).

### Wielogniskowa neuropatia ruchowa z blokiem przewodzenia (MMN-CB)

W porównaniu do zespołu Lewisa Sumnera postać cechuje się zajęciem wyłącznie włókien ruchowych oraz obecnością fasykulacji i wysokim stężeniem przeciwciał anti-GM1 (*Drac 2009*).

### CIDP z dominującą komponentą czuciową (CSDN)

U pacjentów, u których stwierdza się objawy tylko z zakresu zaburzeń czucia, nierzadko występują również zmiany w neuronach ruchowych, przy braku jawnych objawów klinicznych. Postęp choroby może doprowadzić do ujawnienia się zaburzeń motorycznych (*Peltier 2012*).

### Wielogniskowa aksonalna polineuropatia (MAMA)

Niedowład i zanik mięśni, czasem fasykulacje występują zazwyczaj symetrycznie i dotyczą kończyn górnych. W badaniach elektrofizjologicznych stwierdza się ostre i przewlekłe uszkodzenie mięśni (*Drac 2009*).

### Dystalna nabyta demielinizacyjna neuropatia czuciowa (DADS)

Choroba najczęściej dotyczy osób po 50 roku życia. U 30% pacjentów stwierdza się białko monoklonalne i przeciwciała anti-MAG. Wyłącznie subiektywne objawy czuciowe w postaci bolesnych parestezji, dysestezji i przeczulicy oraz objawy obiektywne: odsiebno-dosiebna niedoczulica, niekiedy znacznie nasiloną ataksja w kończynach górnych i dolnych mogą dotyczyć około 5-10% chorych. Nie obserwuje się zaburzeń ruchowych (*Drac 2009*).

### CIDP z wybiórczym zajęciem nerwów ruchowych

Tzw. postać „czysto ruchowa” (z ang. *pure motor CIDP*). Objawy zaburzeń ruchowych pojawiają się symetrycznie. Obok demielinizacji, występuje również zwyrodnienie aksonalne włókien (*Drac 2009*).

Nieco inny podział postaci przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii został przedstawiony wg ekspertów *Polskiego Towarzystwa Neurologicznego*. Zaproponowane przez nich definicje zostały zawarte w tabeli poniżej (*Siemiński 2013*).

Tabela 13. Kliniczne warianty przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (*Siemiński 2013*).

Wariant CIDP	Cechy kliniczne
Postać ruchowa	Symetryczne, wybiórcze uszkodzenie włókien ruchowych nerwów obwodowych. W badaniu przewodnictwa nerwowego często obecny jest blok przewodzenia. Lepsza odpowiedź na leczenie immunoglobulinami niż steroidami
Postać czuciowa	Wiodącym objawem są parestezje w obrębie kończyn, z możliwym upośledzeniem czucia głębokiego. W badaniu przewodnictwa nerwowego można stwierdzić cechy uszkodzenia włókien ruchowych
Postać czuciowo-ataktyczna	Głównym objawem jest ataksja czuciowa. Wyniki badań przewodnictwa nerwowego są prawidłowe, z wyjątkiem cech uszkodzenia korzeni czuciowych
Wielogniskowa neuropatia czuciowo-ruchowa (zespół Lewis-Sumnera)	Zajęcie wielu nerwów obwodowych, z obecnością bloku przewodzenia oraz pogorszeniem przewodzenia we włóknach czuciowych. Dobra odpowiedź na leczenie steroidami
Postać dystalna	Obecność niedowładu tylko w dystalnych częściach kończyn

Oprócz objawów przedstawionych powyżej w CIDP można zaobserwować dolegliwości typowo występujące w schorzeniach neurologicznych. Pacjenci nierzadko skarżą się na przewlekłe **zmęczenie** o typie obwodowym lub ośrodkowym. Obwodowe zmęczenie jest w głównej mierze związane z osłabioną siłą skurczu mięśni. Przeciwnie ośrodkowe zmęczenie cechuje się poczuciem zmęczenia i obniżonej wytrzymałości psychicznej i umysłowej. Częstym objawem pojawiającym się u pacjentów ze schorzeniami immunologicznymi jest **ból** o charakterze neuropatycznym, któremu mogą towarzyszyć zaburzenia ruchowe, dystalne parestezje, drżenia i zmęczenie. Ponadto, u wielu chorych pojawiają się objawy **depresji**, negatywnie wpływające na zdrowie psychiczne pacjentów (*Markies 2015*).

## 2.6 Epidemiologia

Ze względu na nierzadko niejasny obraz kliniczny oraz brak ujednoczonych kryteriów diagnostycznych powszechnie stosowanych we wszystkich regionach, dane epidemiologiczne mogą być rozbieżne i różnić się między sobą w zależności od obowiązującej praktyki klinicznej (*Siemiński 2013*). Ponadto, wskaźniki chorobowości i zachorowalności są trudne do oszacowania ze względu na rzadkie występowanie schorzenia (*Bamrungsawad 2016*).



## Świat

Badania przeprowadzone w populacji japońskiej w 2008 roku doniosły, że roczny wskaźnik zachorowalności na CIDP w populacji w wieku poniżej 15 lat wynosił około 0,06:100 000, wśród osób w wieku 15-55 lat wynosił 0,4:100 000, a w populacji osób starszych (powyżej 55 roku życia) wynosił 0,73:100 000. Oszacowano wskaźniki chorobowości na CIDP: 0,23, 1,5 i 2,31:100 000 odpowiednio dla wyżej przedstawionych grup wiekowych (*Vanasse 2013*). Zachorowalność była wyższa wśród mężczyzn, wskaźnik wynosił 0,58:100 000, z kolei wśród kobiet – 0,38:100 000. Wskaźnik chorobowości na CIDP wśród populacji całkowitej wynosił 1,61:100 000 i również był wyższy wśród mężczyzn (2,01:100 000) niż wśród kobiet (1,23:100 000). Powyższa analiza wykazała, że schorzenie częściej występuje w populacji osób starszych oraz częściej dotyczy płci męskiej. W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne wartości wskaźników z uwzględnieniem wieku oraz płci (*Lijima 2007*).

Tabela 14. Dane epidemiologiczne dotyczące przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii w populacji japońskiej (*Lijima 2007*).

Wskaźnik	Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
wskaźnik chorobowości (/100 000)	0-15 lat	0,22	0,24	0,23
	dorośli $\geq 15$ r.ż.	2,31	1,42	1,83
	15-55 lat	1,81	1,19	1,50
	$\geq 55$ lat	3,12	1,64	2,31
	ogółem	2,01	1,23	1,61
wskaźnik zachorowalności (/100 000)	0-15 lat	0,05	0,05	0,05
	dorośli $\geq 15$ r.ż.	0,67	0,43	0,54
	15-55 lat	0,50	0,30	0,40
	$\geq 55$ lat	0,93	0,58	0,73
	ogółem	0,58	0,38	0,48

Wskaźnik chorobowości na CIDP dla populacji australijskiej został oszacowany na 1,9:100 000. Stwierdzono, że częstość występowania choroby zależy od płci i rzadziej pojawia się u kobiet. Ponadto, częściej występuje u starszych osób, a wśród populacji w wieku 70-79 lat wskaźnik chorobowości osiągnął aż 6,7:100 000. Analiza wykazała, że wskaźnik zachorowalności dla tej grupy chorych wynosił około 0,15:100 000 (*Said 2013*).

Wg portalu Orphanet wskaźnik chorobowości na CIDP na świecie wynosi ogółem 3,7:100 000 (*Orphanet 2018*). Oszacowano, że współczynnik zachorowalności na CIDP na świecie wynosi w przybliżeniu 1,6:100 000 (*Bamrungsawad 2016*).

Odnaleziono przegląd systematyczny opublikowany w 2019 roku, w którym zawarto badania kliniczne uwzględniające wskaźniki zachorowalności i chorobowości na CIDP na świecie. Celem publikacji było przedstawienie wskaźników epidemiologicznych w zależności od zastosowanych kryteriów diagnostycznych. W tabeli poniżej podsumowano dane epidemiologiczne zestawione w niniejszym przeglądzie systematycznym (*Broers 2019*).

Tabela 15. Dane epidemiologiczne (wskaźnik zachorowalność i chorobowości) dot. CIDP na świecie w zależności od kryteriów diagnostycznych (*Broers 2019*).

Źródło	Kryteria diagnostyczne	Wskaźnik, na 100 000 (95% CI)	Wskaźnik, mężczyźni, na 100 000 (95% CI)	Wskaźnik, kobiety, na 100 000 (95% CI)
<b>Wskaźnik chorobowości (<i>prevalence</i>)</b>				
<i>Lefter 2017</i>	EFNS/PNS 2010	5.87 (5.06–6.68)	–	–
<i>Mahdi-Rogers 2014</i>	EFNS/PNS 2006	2.84 (2.31–3.45)	3.84 (2.97–4.89)	1.90 (1.32–2.65)
		2.92 (2.39–3.56)*		
<i>Rajabally 2009</i>	EFNS/PNS 2006	4.77 (3.49–6.37)	6.73 (4.60–9.50)	2.87 (1.57–4.81)
	AAN	1.97 (1.19–3.08)	2.94 (1.61–4.94)	1.02 (0.33–2.39)
<i>Laughlin 2009</i>	Dyck 1975	10.3 (4.2–16.4)	–	–
<i>Iijima 2008</i>	AAN Zmodyfikowane kryteria Saperstein'a, INCAT, i in.	1.61	2.01	1.23
<i>Chiò 2007</i>	AAN	3.58 (3.02–4.20)	5.02 (4.13–6.10)	2.23 (1.65–2.94)
		3.41 (2.92–3.98)		
<i>Mygland 2001</i>	Kryteria Albers i Kelly	7.7 (3.2–12.2)	–	–
<i>McLeod 1999</i>	AAN, Dyck 1993	1.9 (1.5–2.2)	2.2 (1.7–2.8)	1.6 (1.2–2.1)
<i>Lunn 1999</i>	AAN	0.67	–	–
<i>Kusumi 1995</i>	AAN	0.81	1.36	0.31
<b>Wskaźnik zachorowalności (<i>incidence</i>)</b>				
<i>Hafsteinsdottir 2016</i>	EFNS/PNS 2010	0.25	–	–
		0.3 (0.04–2.47)		
<i>Rajabally 2009</i>	EFNS/PNS 2006	0.70 (0.43–1.08)	0.92 (0.49–1.58)	0.48 (0.19–0.99)
	AAN	0.35 (0.17–0.64)	0.56 (0.24–1.10)	0.14 (0.02–0.50)
<i>Laughlin 2009</i>	Dyck 1975	1.4 (0.8–2.0)	–	–
		1.6 (0.9–2.2)		
<i>Iijima 2008</i>	AAN Zmodyfikowane kryteria Saperstein'a, INCAT, i in.	0.48	0.58	0.38
<i>Chiò 2007</i>	AAN	0.36 (0.29–0.44)	0.51 (0.39–0.65)	0.22 (0.15–0.31)
		0.34 (0.28–0.42)		

Źródło	Kryteria diagnostyczne	Wskaźnik, na 100 000 (95% CI)	Wskaźnik, mężczyźni, na 100 000 (95% CI)	Wskaźnik, kobiety, na 100 000 (95% CI)
McLeod 1999	AAN, Dyck 1993	0.15	–	–

\* współczynnik standaryzowany.

W przeglądzie zwrócono uwagę, że wskaźniki epidemiologiczne różnią się w zależności od zastosowanych kryteriów diagnostycznych. Autorzy włączonych badań zgodnie wykazali, że CIDP jest częściej rozpoznawane wśród mężczyzn, a zachorowalność wzrasta wraz z wiekiem. Nie odnotowano istotnych zależności w zakresie położenia geograficznego. Wysoka swoistość oraz niska czułość AAN tłumaczy niskie wskaźniki zachorowalności i chorobowości na CIDP, gdy rozpoznanie stawiane jest na podstawie niniejszych kryteriów (Broers 2019).

## Europa

Dane literaturowe dowodzą, że wskaźnik chorobowości na CIDP w Wielkiej Brytanii wynosi około 1,24:100 000 (Vanasse 2013). Należy zwrócić uwagę, że wskaźniki chorobowości i zachorowalności różnią się w zależności od zastosowanych kryteriów rozpoznania. W praktyce klinicznej funkcjonują głównie kryteria zdefiniowane przez EFNS/PNS oraz AAN. W tabeli poniżej zestawiono różnice we wskaźnikach epidemiologicznych w zależności od zastosowanych kryteriów rozpoznania na podstawie danych opartych na populacji z Wielkiej Brytanii (Rajabally 2008).

Tabela 16. Wskaźniki zachorowalności i chorobowości na CIDP w populacji z Wielkiej Brytanii w roku 2008 z uwzględnieniem płci, wieku oraz zastosowanych kryteriów rozpoznania (Rajabally 2008).

Dane epidemiologiczne	Kryteria EFNS/PNS (/100 000)	Kryteria AAN (/100 000)
Ogólny surowy współczynnik chorobowości	4,77	1,97
Chorobowość wśród mężczyzn	6,73	2,94
Chorobowość wśród kobiet	2,87	1,02
Chorobowość w wieku 0-19 lat	1,26	0,42
Chorobowość w wieku 20-59 lat	2,51	1,16
Chorobowość w wieku powyżej 60 lat	14,37	5,74
Ogólna, średnia, roczna zachorowalność w latach 2005-2008	0,70	0,35
Średnia, roczna zachorowalność w latach 2005-2008 wśród mężczyzn	0,92	0,56
Średnia, roczna zachorowalność w latach 2005-2008 wśród kobiet	0,48	0,14

W oparciu o dane zaprezentowane w badaniu Rajabally 2008 należy zwrócić uwagę, że wskaźniki epidemiologiczne są wyższe, gdy proces diagnostyczny schorzenia jest oparty na kryteriach EFNS/PNS.

Ponadto, zgodnie z wynikami badań epidemiologicznych z innych krajów, w populacji chorych z Wielkiej Brytanii również wykazano, że częstość występowania choroby wzrasta wraz z wiekiem i jest wyższa w przypadku mężczyzn.

Badania populacyjne w Islandii przedstawiające dane epidemiologiczne CIDP wskazują na średni roczny wskaźnik zachorowalności w tym rejonie na poziomie 0,3:100 000 (*Hafsteinsdottir 2016*).

W badaniu przeprowadzonym wśród populacji włoskiej oszacowano, że surowy wskaźnik chorobowości na CIDP wynosi 3,58:100 000, a standaryzowany 3,41:100 000. Wg analizy ekspertów schorzenie częściej występuje u mężczyzn, a wskaźnik chorobowości wynosił u nich 5,02:100 000 w porównaniu ze wskaźnikiem oszacowanym dla kobiet, który osiągnął wartość 2,23:100 000. Średni, roczny wskaźnik zachorowalności na CIDP oszacowany dla populacji włoskiej wynosił w latach 1995-2001 0,36:100 000 (0,51:100 000 dla mężczyzn oraz 0,22:100 000 dla kobiet). Wg analizy przeprowadzonej we Włoszech, surowy współczynnik chorobowości zwiększa się wraz z wiekiem. W tabeli poniżej przedstawiono wzrastanie surowych wskaźników chorobowości w zależności od wieku z rozróżnieniem na płeć (*Chiò 2007*).

Tabela 17. Surowe współczynniki chorobowości (na 100 000) we Włoszech w zależności od wieku z uwzględnieniem płci (*Chiò 2007*).

wiek	kobiety	mężczyźni	wszyscy
0-19	0,30	0,82	0,57
20-39	0,34	0,54	0,43
40-59	1,89	4,20	2,99
60-79	5,58	14,04	9,45
≥80	4,03	19,24	8,78
ogólnie	2,23	5,02	3,58

Wg danych literaturowych najczęściej występującą postacią CIDP jest postać nawracającą (z ang. *relapsing-remitting*). W tabeli poniżej podsumowano częstość występowania poszczególnych postaci CIDP przedstawionych dla krajów: Walia, Wielka Brytania, Norwegia i Włochy (*Chiò 2007*).

Tabela 18. Częstość występowania poszczególnych postaci klinicznych CIDP (*Chiò 2007*).

region	postać nawracająca (z ang. <i>relapsing remitting</i> )	postać jednofazowa	postać przewlekła
Nowa Południowa Walia	51%	-	49%
Wielka Brytania	43%	13%	37%

region	postać nawracająca (z ang. <i>relapsing remitting</i> )	postać jednofazowa	postać przewlekła
Norwegia	33%	6%	61%
Włochy	26%	12%	62%

Badania przeprowadzone na populacji z Norwegii w 2001 roku wykazały, że CIDP stanowi 8% wszystkich przyczyn przewlekłych neuropatii. Bazując na danych szpitalnych oszacowano wskaźnik chorobowości na CIDP w tej populacji wynoszący 7,7:100 000 (*Mygland 2001*).

## Polska

Częstość występowania CIDP szacuje się na 1:100 000 mieszkańców niezależnie od wieku. Dzieci stanowią około 10% wszystkich przypadków - częstość występowania 1:300 000 (*Drac 2009*). W dokumencie opublikowanym na portalu Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w 2014 roku odnaleziono raport stanowiący analizę weryfikacyjną wniosku o objęcie refundacją leku Ig VENA (immunoglobulina ludzka normalna) we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych. Oszacowano liczbę pacjentów leczonych z powodu chorób neurologicznych (w tym CIDP) w ramach programu lekowy B.67 w Polsce. Wyniki szacunków wskazują, że w Polsce jest rocznie około 2200 chorych leczonych w ramach programu lekowego, z czego około 200 jest leczonych ze względu na wskazanie: przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia (*AWA Ig VENA 2014, AWA Ig VENA 2014a*). Nie odnaleziono danych na temat umieralności na CIDP.

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności, chorobowości i umieralności na CIDP wśród pacjentów, którzy uzyskali stabilizację podczas leczenia IVIg.

## 2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia jest rzadką chorobą, a jej wpływ na obciążenie społeczne i ekonomiczne nie jest do końca sprecyzowany (*Mahdi Rogers 2014*). Odnaleziono publikację dotyczącą kosztów związanych z leczeniem CIDP w USA. Uważa się, że 51% kosztów całkowitych stanowią wydatki wynikające z podawania preparatów w iniekcjach. Duży odsetek kwoty całkowitej stanowią hospitalizacje chorych (18%) oraz opieka ambulatoryjna (16%). Oszacowano średni koszt przypadający na roczne leczenie pacjenta z CIDP w 2011 na kwotę 56 953\$ ± 10 282\$. Z czego 25 054\$ ± 6 840\$ stanowiły koszty medyczne, a 31 899\$ ± 7 375\$ stanowiły koszty leczenia farmakologicznego. Średni koszt badań EMG oraz przewodzenia nerwowego został oszacowany na 913\$ ± 133\$. Całkowite koszty leczenia i diagnostyki były niższe dla kobiet (47 094\$ ± 15 560 \$) niż dla mężczyzn (64 648\$ ±

13 747\$). Znaczna część obciążenia finansowego pacjentów z CIDP wynika ze stosowania IVIg. Oszacowano, że średni, roczny koszt przypadający na pacjenta wynikający z leczenia dożylnymi immunoglobulinami wynosi  $108\,016\$ \pm 18\,437\$$ . Dodatkowo, obciążenie finansowe rośnie w zależności od miejsca infuzji immunoglobulin. Jednorazowy koszt infuzji IVIg w domu oszacowano na  $9\,720\$ \pm 561\$$ , a koszt infuzji IVIg w ośrodku medycznym  $2\,610\$ \pm 118\$$  (Guptill 2013).

Z kolei w publikacji dotyczącej analizy ekonomicznej oraz jakości życia pacjentów z przewlekłymi, zapalnymi neuropatiami w południowo-wschodniej Anglii między innymi oszacowano koszty związane z terapią CIDP. Średnie, roczne koszty całkowite oceniono na 22 086 £ z czego koszty bezpośrednie wyniosły 16 271 £, a pośrednie 5 815 £. Dodatkowo przeprowadzono analizę poszczególnych rocznych kosztów związanych z opieką medyczną, pomocą społeczną oraz utratą produktywności przypadającą na jednego pacjenta. W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe wyniki analizy (Mahdi Rogers 2014).

Tabela 19. Roczne koszty wynikające z opieki zdrowotnej, społecznej oraz utraty produktywności w południowo-wschodniej Anglii (Mahdi Rogers 2014).

Opieka szpitalna	Podstawowa opieka zdrowotna	IVIg	Inne terapie	Badania	Pomoc społeczna	Utrata produktywności
2 903£	191£	10 348£	131£	104£	2 592£	5 815£

W tabeli poniżej zestawiono roczne obciążenie finansowe UK wynikające z kosztów terapii pacjentów z CIDP.

Tabela 20. Szacunkowe roczne obciążenie finansowe UK wynikające z terapii pacjentów z CIDP (Mahdi Rogers 2014).

Opieka szpitalna	Podstawowa opieka zdrowotna	Pomoc społeczna	Leczenie	Badania	Utrata produktywności	Całkowite
4 845 301 £	319 451 £	4 327 290 £	17 489 517 £	174 701 £	9 704 631 £	<b>36 860 892 £</b>

Odnaleziono dane dotyczące kosztów wynikających ze zmiany leczenia z IVIg na SCIg w populacji włoskiej. Oszacowano, że w zakresie kosztów bezpośrednich takie postępowanie może doprowadzić do zaoszczędzenia około 600 € rocznie dla każdego schematu leczenia. Powyższe wnioski zostały potwierdzone również w innym badaniu, gdzie zaobserwowano, że zarówno koszty bezpośrednie jak i pośrednie leczenia CIDP są mniej kosztowne przy zastosowaniu terapii podskórnej w porównaniu do dożylnej. W analizie kosztów całkowitych, przy zmianie terapii z IVIg na SCIg, oszczędności przypadające na jednego pacjenta oszacowano na około 1300 € rocznie (Markvardsen 2017). Podobne wnioski przedstawiono w analizie ekonomicznej opublikowanej w postaci abstraktu konferencyjnego Cocito 2012 oraz listu Cocito 2012a. Na podstawie przeprowadzonej symulacji uwzględniającej wyłącznie

koszty bezpośrednie wykazano, że roczny koszt terapii SCIg wynosił w populacji włoskiej 42 772 €, natomiast leczenie IVIg było związane z kosztem rzędu 43 456 €. Struktura kosztów prezentowała się w następujący sposób (SCIg vs IVIg):

- koszty leków: 97% vs 93%;
- koszty opieki medycznej: 0,2% vs 3%;
- koszty materiałów medycznych: 3% vs 1%;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: 0% vs 3%.

Ponadto, przeprowadzono analizę rzeczywistych kosztów terapii, które dla IVIg wynosiły 21 088 €, a dla SCIg – 20 878 €. Terapia podskórnymi immunoglobulinami okazała się nieznacznie tańsza od terapii IVIg w głównej mierze ze względu na brak kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz niższych kosztów związanych z opieką medyczną. Ponadto, analiza jakości życia wykazała, że zdaniem pacjentów terapia SCIg wiąże się z większą niezależnością oraz mniejszym niepokojem wynikającym z leczenia. Po 6 miesięcznej terapii podskórną Ig 90% chorych zadeklarowało chęć kontynuacji tego leczenia (*Cocito 2012, Cocito 2012a*). Analogiczne wnioski zostały przedstawione w pracy *Lazzaro 2014*, gdzie oszacowane, całkowite koszty przypadające na leczenie jednego chorego wyniosły 49 534,75 € dla SCIg oraz 50 895,73 € dla IVIg. Wiodącą składową kosztów leczenia stanowił koszt immunoglobulin (*Lazzaro 2014*). Podsumowując, wydaje się, że podskórne podawanie immunoglobulin jest korzystniejsze z finansowego punktu widzenia.

Dodatkowo, odnaleziono retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne, którego celem była ocena ekonomicznego i klinicznego obciążenia związanego z rozpoznaniem CIDP, gdzie przedstawiono między innymi koszty związane z leczeniem CIDP w porównaniu do kosztów wynikających z leczenia pacjentów, u których nie rozpoznano CIDP. W badaniu wykazano, że średnie koszty związane z terapią CIDP są 7,5 razy wyższe w porównaniu do odpowiednio dobranej populacji kontrolnej. Zwrócono uwagę, że szczególnie duży odsetek kosztów stanowiła dodatkowa pomoc ambulatoryjna, badania radiologiczne i leki HCPCS oraz leczenie szpitalne. W tabeli poniżej zawarto szczegółowe dane dotyczące kosztów terapii pacjentów z CIDP w ciągu 2 lat trwania badania obserwacyjnego (*Divino 2018*).

Tabela 21. Koszty opieki medycznej dla jednego pacjenta w ciągu 2 lat badania (*Divino 2018*).

Koszty [€]	Średnia	SD	Mediana
Leczenie ambulatoryjne	11,186	24,947	3,014
Opieka medyczna	105,144	177,800	33,206

Koszty [\$]	Średnia	SD	Mediana
Leczenie szpitalne	16,357	66,522	0
Leczenie na oddziale ratunkowym	1,188	5,168	0
Leczenie w gabinecie lekarskim	5,122	10,297	3,015
Leczenie chirurgiczne	3,204	8,172	809
Diagnostyka laboratoryjna	2,907	11,012	1,120
Dodatkowa pomoc ambulatoryjna, badania radiologiczne, leki HCPCS	76,366	155,863	12,355
<b>Koszty całkowite</b>	<b>116,330</b>	<b>179,116</b>	<b>47,827</b>
<b>Całkowita terapia CIDP</b>	<b>59,619</b>	<b>136,892</b>	<b>59</b>

HCPCS Healthcare Common Procedure Coding System.

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatię stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. CIDP jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. W poniższym rozdziale zawarto dane udostępnione przez portal Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Ze względu na trudności wynikające z przyporządkowania CIDP konkretnego kodu ICD-10, poniższe wartości przedstawione są dla rozpoznania G62 (inne polineuropatie), dla którego dostępne są dane na portalu ZUS. Z powyższych względów oszacowania powinny być traktowane z ostrożnością i mieć charakter wyłącznie orientacyjny. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu rozpoznania ICD-10 G62 w 2018 roku wydano 5 102 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 85 886. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Warto zauważyć, że liczba zaświadczeń lekarskich i dni absencji chorobowej, wydawanych w latach 2012-2018, wzrasta każdego roku (ZUS 2019). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 22. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 G62 (ZUS 2019).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2018	85 886	5 102
2017	81 567	4 951
2016	74 684	4 336
2015	70 881	4 040
2014	63 879	3 752



Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2013	55 111	3 302
2012	55 170	3 314

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2018 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania G62 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 97 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 100 osób. Zanotowano, że w 2018 roku wydano mniej orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednim rokiem. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 G62 zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2019).

Tabela 23. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: G62 (ZUS 2019).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2018	97	64	33	–	100	68	32	–
2017	124	90	34	–	104	73	31	–
2016	98	58	40	–	96	62	34	–
2015	94	62	32	–	66	45	21	–
2014	47	33	14	–	71	42	29	–
2013	71	43	28	–	76	46	30	–
2012	71	40	31	–	–	–	–	–
2011	57	35	22	–	–	–	–	–

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobrał wcześniej takiego świadczenia lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2018 ogółem wydano 123 pierwszorazowe i 367 po-

nownych orzeczeń rentownych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2019).

Tabela 24. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem G62 wg ICD-10 (ZUS 2019).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
<b>ogółem</b>								
2018	123	92	30	1	367	255	112	-
2017	91	61	30	-	391	286	105	-
2016	102	76	26	-	357	261	95	1
2015	88	66	22	-	380	260	120	-
2014	84	65	18	1	369	278	88	3
2013	91	63	28	-	379	282	97	-
2012	68	52	16	-	-	-	-	-
2011	74	54	20	-	-	-	-	-
<b>niezdolność do samodzielnej egzystencji</b>								
2018	11	9	2	-	56	39	17	-
2017	13	8	5	-	69	50	19	-
2016	4	1	3	-	64	46	17	1
2015	11	9	2	-	55	39	16	-
2014	8	4	4	-	49	35	13	1
2013	10	7	3	-	43	33	10	-
2012	7	3	4	-	-	-	-	-
2011	9	6	3	-	-	-	-	-
<b>całkowita niezdolność do pracy</b>								
2018	33	24	8	1	90	60	30	-
2017	24	16	8	-	99	74	25	-
2016	25	19	6	-	85	65	20	-
2015	27	18	9	-	101	70	31	-
2014	25	21	3	1	79	63	14	2
2013	34	25	9	-	108	76	32	-
2012	16	15	1	-	-	-	-	-
2011	17	14	3	-	-	-	-	-
<b>częściowa niezdolność do pracy</b>								
2018	79	59	20	-	221	156	65	-

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2017	54	37	17	–	223	162	61	–
2016	73	56	17	–	208	150	58	–
2015	50	39	11	–	224	151	73	–
2014	51	40	11	–	241	180	61	–
2013	47	31	16	–	228	173	55	–
2012	45	34	11	–	–	–	–	–
2011	48	34	14	–	–	–	–	–

Chorzy z rozpoznaniem ICD-10 G62 mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10 G62 przyznano 18 osobom, w tym 9 kobietom i 9 mężczyznom. Liczba orzeczeń nieznacznie różniła się w stosunku do roku 2017, gdzie rentę przyznano 20 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2019).

Tabela 25. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 G62 (ZUS 2019).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2018	18	9	9	–
2017	20	11	9	–
2016	26	16	10	–
2015	21	14	7	–
2014	22	15	7	–
2013	25	9	16	–
2012	25	15	10	–
2011	20	9	11	–

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę A – Choroby układu nerwowego. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupę A30 – Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni na podstawie, której oszacowano koszty związane z diagnostyką rozpoznania G62.8 oraz G61.8. Ponadto, w obrębie podgrupy A31 – Choroby nerwów obwodowych, odnaleziono dane dotyczące kosztów związanych z leczeniem pacjentów z rozpoznaniem 62.8. Szczegółowe informacje pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 26. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu kompleksowej diagnostyki polineuropatii i chorób mięśni (NFZ 2017).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych odpowiednim kodem ICD-10	całkowity koszt hospitalizacji związanych z odpowiednim kodem ICD-10
<b>ICD-10 G61.8</b>					
2017	4275	4409	bd.	51	bd.
2016	4114	4201	7 158,19	53	379 384,07
2015	3653	3730	8 879,65	45	399 584,25
2014	3167	3232	9 839,72	34	334 550,48
2013	2868	2950	10 585,05	54	571 592,7
2012	2326	2382	9 540,55	28	267 135,4
2011	2518	2578	9 362,86	30	280 885,8
2010	2158	2217	8 732,21	30	261 966,3
2009	1671	1709	8 594,21	24	206 261,04
<b>ICD-10 G62.8</b>					
2017	4275	4409	bd.	1358	bd.
2016	4114	4201	7 158,19	1278	9 148 166,82
2015	3653	3730	8 879,65	1110	9 856 411,5
2014	3167	3232	9 839,72	903	8 885 267,16
2013	2868	2950	10 585,05	824	8 722 081,2
2012	2326	2382	9 540,55	678	6 468 492,9
2011	2518	2578	9 362,86	646	6 048 407,56
2010	2158	2217	8 732,21	525	4 584 410,25
2009	1671	1709	8 594,21	357	3 068 132,97

Tabela 27. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu chorób nerwów obwodowych (NFZ 2017).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 G62.8	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 G62.8
2017	15144	15667	bd.	886	bd.
2016	15083	15616	1 998,59	812	1 622 855,08
2015	14879	15576	3 002,21	974	2 924 152,54
2014	15307	16224	3 279,95	993	3 256 990,35
2013	13588	14546	3 276,36	1097	3 594 166,92
2012	14109	14963	2 906,92	992	2 883 664,64
2011	14353	15138	2 539,36	918	2 331 132,48

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 G62.8	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 G62.8
2010	14680	15350	2 447,25	772	1 889 277
2009	15811	16612	2 197,06	823	1 808 180,38

## 2.8 Wpływ choroby na jakość życia

We współczesnej medycynie analiza jakości życia pacjentów cierpiących z powodu chorób przewlekłych jest nieodłącznym elementem oceny przebiegu choroby. W ostatnim czasie powstało szereg kwestionariuszy ukierunkowanych na ocenę tego punktu końcowego. Pomimo wielu ograniczeń takich skal, stanowią one ważny punkt badania pacjenta (*Draak 2017*).

CIDP należy do chorób przewlekłych o przebiegu postępującym, rzutowo-remisyjnym lub stabilnym i może w znaczący sposób ograniczać aktywność pacjentów wpływając negatywnie na jakość ich życia (*Van Schaik 2017*). Schorzenie cechuje się przewlekłym przebiegiem, które prowadzi do upośledzenia funkcjonowania w zakresie wielu czynności oraz nieprzewidywalnych następstw przez co w znaczny sposób wpływa na jakość życia chorych. Wg niektórych autorów CIDP wpływa tylko na funkcjonowanie w zakresie aktywności ruchowej i czuciowej, nie pogarszając stanu emocjonalnego i psychicznego. Przeciwnie, zdaniem pozostałych naukowców stan neuropsychiatryczny pacjentów z CIDP również ma istotny wpływ na ich życie (*Bozovic 2017*).

Jakość życia może być obniżona ze względu na dolegliwości bólowe, zmęczenie, niepokój oraz depresję. Badania przeprowadzone na populacji chorych na CIDP wykazały, że obniżona jakość życia związana jest w szczególności z upośledzeniem w zakresie aktywności fizycznej, na którą miały wpływ nie tylko stan fizyczny chorego, ale także czynniki psychologiczne i społeczne. Upośledzenie fizyczne chorych dominowało nad zaburzeniami psychicznymi, prawdopodobnie dlatego, że CIDP zazwyczaj nie uszkadza tkanki mózgowej, z tego powodu chorzy są zdolni do lepszego radzenia sobie z chorobą i zachowania zdrowia psychicznego w przeciwieństwie np. do pacjentów z dystrofią miotoniczną, gdzie domeny fizyczna i psychiczna są jednakowo upośledzone (*Bozovic 2017*).

Powszechnie uznaje się, że choroby przewlekłe mają istotny wpływ na zdrowie psychiczne pacjentów, a objawy schorzenia mogą prowadzić do wystąpienia depresji. Doniesienia naukowe sugerują, że obraz kliniczny przynajmniej łagodnej depresji może być zaobserwowany u około 30% chorych. Wg innych autorów odsetek ten może wahać się od 9-40% (*Bozovic 2017*).

Często obserwowanym objawem wśród chorych jest również zmęczenie, które nierzadko może być głównym objawem. Ciężkie zmęczenie może dotyczyć do 43% chorych, a według niektórych doniesień nawet 68% i stanowić istotny objaw zgłaszany przez chorych także w przypadku szczątkowych deficytów neurologicznych. Wykazano, że ciężkie zmęczenie jest jednym z najbardziej znaczących czynników wpływających na pogorszenie jakości życia wśród chorych z CIDP (mierzonego w skali SF-36) (Bozovic 2017).

Na uwagę zasługuje również wpływ choroby na możliwość kontynuowania pracy zawodowej. W wielu przypadkach pacjenci zmuszeni są do rezygnacji z pracy, co stanowi istotne obciążenie psychiczne dla chorych. Badania na populacji pacjentów z Wielkiej Brytanii wykazały, że 32% chorych decyduje się na wcześniejszą emeryturę w związku z uciążliwymi objawami choroby (Bozovic 2017). Istotny jest również wpływ stosowanej terapii na jakość życia pacjentów. W leczeniu stosuje się kortykosteroidy, plazmaferezę oraz immunoglobuliny. Wydaje się, że pulsacyjne stosowanie kortykosteroidów, dożylnych immunoglobulin oraz zabiegów plazmaferezy mogą mieć negatywny wpływ na jakość życia chorych ze względu na konieczność regularnych wizyt w ośrodkach medycznych na czas zastosowania terapii. Ponadto, terapie oparte na stosowaniu kortykosteroidów obciążone są istotnymi działaniami niepożądanymi, znacznie upośledzając funkcjonowanie chorych, a nierzadko zmuszając pacjenta do odstąpienia od terapii (Bozovic 2017).

## 2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia jest nabytą neuropatią, u podłoża której leży patologiczny proces autoimmunologiczny. Wg zaleceń ekspertów większość pacjentów leczonych z powodu CIDP wymaga podawania IVIg, stosowania plazmaferezy lub kortykosteroidów. Jako wstępną linię leczenia najczęściej rekomenduje się stosowanie Ig dożylnie. Po osiągnięciu odpowiedzi klinicznej na leczenie część chorych wykazuje konieczność przewlekłego leczenia podtrzymującego celem kontroli objawów. Jedyną opcją terapeutyczną refundowaną w polskich warunkach są immunoglobuliny dożylnie. Podawanie Ig w ten sposób powoduje okresowe, gwałtowne zwiększenie stężenia immunoglobulin G wynikające z szybkiego przemieszczenia się z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Następnie obserwuje się szybki spadek stężenia Ig, który jest efektem wzmożonego katabolizmu immunoglobulin wynikającego ze zwolnionego przepływu powrotnego do przestrzeni wewnątrzkomórkowej. Taki mechanizm działania doprowadza do dużych wahań stężeń immunoglobulin w organizmie. Spadek poziomu Ig może doprowadzać do cyklicznych fluktuacji związanych z leczeniem (z ang. *treatment-related fluctuations*) w zakresie niepełnosprawności oraz pojawiania się efektu

„wyczerpania dawki” (z ang. *wear-off effect*) przed kolejnymi podaniami Ig (efekt końca dawki). Odmienny proces charakteryzuje farmakokinetykę immunoglobulin podawanych podskórnie, które są absorbowane w obręb tkanki podskórnej, a następnie stopniowo uwalniane zapewniając stałe stężenie substancji aktywnej. Wg niektórych autorów to utrzymanie stabilnego stężenia immunoglobulin w osoczu odpowiada za stabilizację objawów choroby. Wobec powyższego wydaje się, że podskórnie podawane immunoglobuliny (SCIg) mogą odpowiadać na niezaspokojone potrzeby pacjentów cierpiących z powodu CIDP i częstszych nawrotów choroby, zapewniając stabilizację i redukcję objawów, a także długotrwałe utrzymanie tego efektu (*Leussink 2016, Berger 2018*).

Jak przedstawiono powyżej, sposób podania immunoglobulin (dożylny lub podskórny) odpowiada za zróżnicowane właściwości farmakokinetyczne oraz różną dynamikę działania preparatu. SCiG wydłużają czas osiągnięcia szczytowego stężenia IgG w osoczu krwi, a maksymalne stężenie jest niższe niż w przypadku IVIg. Powyższa cecha może przyczyniać się do lepszego profilu bezpieczeństwa i mniejszej ilości działań niepożądanych przy zmianie terapii z IViG na SCiG. Ponadto, najczęściej stosowaną procedurą zmiany leczenia z IViG na SCiG jest utrzymanie ekwiwalentu dawki 1:1, pomimo niższej biodostępności podskórnych immunoglobulin. Prawdopodobnym wytłumaczeniem na powyższe zjawisko jest korzystniejsza farmakokinetyka SCiG wynikająca z wielokrotnego podawania mały dawek preparatu zapewniając stabilny poziom IgG w osoczu w porównaniu z kilkoma wysokimi dawkami IViG. Powyższy wniosek stanowi kolejny argument przemawiającym za tym, że podskórnie podawane immunoglobuliny mogą stanowić odpowiedź na zapotrzebowania pacjentów z CIDP zapewniając bardziej stabilną odpowiedź na leczenie, a tym samym większą skuteczność w poprawie stanu klinicznego (*Markvardsen 2017*).

Istotnym aspektem brany pod uwagę w doborze odpowiedniej terapii CIDP jest ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Leczenie IViG wiąże się z nierzadko uciążliwymi objawami jak np. ból głowy, objawy grypopodobne czy wysypka. Wśród zdarzeń niepożądanych, które bardzo często występowały wśród pacjentów leczonych IViG z powodu CIDP odnotowano zaburzenia ogólne w postaci bólu (pleców, kończyn, stawów, karku, twarzy), gorączki (w tym z dreszczami) oraz stan grypopodobny. Dodatkowo, chorzy leczeni IViG często skarżyli się na znaczne zmęczenie i osłabienie (*ChPL Privigen 2018*). Ponadto, w długotrwałej terapii dostęp dożylny może okazać się niemożliwy ze względu na obliterację cewników zakładanych do żyły szyjnej zewnętrznej. Podobnie, dożylny sposób podania wymaga w większości przypadków częstych wizyt w ośrodkach opieki medycznej. Uwzględniając problematykę leczenia przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii niewątpliwie niezaspokojoną potrzebą

chorych cierpiących z powodu tego schorzenia są działania uboczne terapii oraz sposób podawania immunoglobulin. Podskórne immunoglobuliny cechują się zredukowaną liczbą ogólnoustrojowych działań niepożądanych w porównaniu z IVIg. Odnotowano istotnie rzadsze występowanie uciążliwych objawów ubocznych IVIg jak np. bóle głowy, nudności, niedokrwistość hemolityczna, które utrudniały przestrzeganie zaleceń lekarskich. Alternatywne podanie leczenia w postaci podskórnej odpowiada na potrzeby pacjentów z CIDP nadając terapii elastyczność oraz umożliwiając pacjentowi samodzielne podawanie leków, zwiększając autonomię, a ponadto zmniejszając koszty wynikające z konieczności dojazdów do placówki i opłacania usług personelu medycznego (*van Leussink 2016*).

Z perspektywy jakości życia pacjentów ważnym aspektem terapii CIDP jest długość trwania leczenia i sposób monitorowania. Dożylna immunoglobulina wymaga okresowych kontroli lekarskich wymuszając regularne wizyty lekarskie, a tym samym znacznie obniżając jakość życia pacjentów z powodu konieczności podporządkowania życia prywatnego. Odpowiedzią na potrzebę modyfikacji sposobu podawania oraz monitorowania leczenia są immunoglobuliny podawane podskórnie, które umożliwiają samodzielne wstrzyknięcia leku przez pacjentów, ułatwiając stosowanie się do zaleceń i zapewniając skuteczniejszą terapię (*Leussink 2016*).

Powszechnie zakłada się, że długość trwania choroby negatywnie koreluje z jakością życia pacjentów, jednak dane literaturowe wskazują na istotny wpływ krótkiego czasu trwania CIDP na pogorszenie jakości życia mierzonej w skali SF-36. Wyniki tłumaczy się pozytywnym wpływem terapii stosowanej długotrwale na stabilizację choroby, a tym samym na poprawę jakości życia. Powyższe wnioski wskazują na niezaspokojoną potrzebę pacjentów na skuteczne terapie, które powinny być w miarę możliwości zastosowane jak najwcześniej i stosowane długotrwale, aby uniknąć negatywnych skutków choroby na życie pacjenta (*Bozovic 2017*). Na takie potrzeby chorych może odpowiadać produkt leczniczy Hizentra, który może być stosowany w podtrzymującym leczeniu przewlekłym, a dzięki swojemu mechanizmowi działania zapewnia stabilne stężenie immunoglobuliny długotrwale redukując objawy choroby.

## 2.10 Leczenie przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii

Celem leczenia CIDP jest zredukowanie objawów neurologicznych, a tym samym poprawa sprawności chorego, utrzymanie długotrwałej remisji i zapobieganie nawrotom choroby. Dąży się do poprawy siły mięśniowej oraz funkcjonowania podczas aktywności życia codziennego, a także zmniejszenia częstości nawrotów choroby oraz progresji (*Bamrungswad 2016*). W terapii CIDP zastosowanie znajdują kortykosteroidy, immunoglobuliny i plazmafereza (*Drac 2009*). Podjęcie decyzji dotyczącej wyboru



najwłaściwszej terapii dla danego pacjenta sprawia trudności lekarzom praktykom. Wybór postępowania powinien uwzględniać skuteczność, koszty oraz skutki uboczne leczenia (*Nobile Orazio 2014*). Należy zwrócić uwagę, że nie wszyscy pacjenci w taki sam sposób odpowiadają na te same schematy leczenia (*Mathey 2012*).

### Pierwsza linia leczenia CIDP

W ramach pierwszej linii leczenia pacjentów z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią z powodzeniem można stosować kortykosteroidy, plazmaferezę orazIVIg. Szacuje się, że około 80% chorych zareaguje na leczenie I linii. Odpowiedź na terapię może różnić się w zależności od postaci choroby (*Guimaraes Costa 2014*).

**Steroidy** – mechanizm działania jest związany z hamującym wpływem na proliferację komórek T oraz mediowany przez nie proces immunologiczny. Ponadto, wywierają inhibicyjne działanie na cytokiny (interleukiny: IL-1, IL-2, IL-6) oraz zwiększają działanie cytokin przeciwzapalnych jak IL-4 i IL-10 (*Guimaraes Costa 2014*). Zwykle podawane w dużej dawce początkowej w celu szybkiego zredukowania objawów choroby. W następnych miesiącach stopniowo zmniejsza się dawkę do najniższej skutecznej dawki podtrzymującej. W terapii stosuje się doustne preparaty prednizonu lub prednizolonu. Alternatywą dla powyższych leków jest podawanie wysokich dawek sterydów przez kilka dni w celu uniknięcia działań niepożądanych przewlekłej terapii. Autorzy niektórych badań sugerują, że pulsacyjne, wysokie dawki deksametazonu co cztery tygodnie były tak samo skuteczne jak doustnie przyjmowany prednizolon (*Peltier 2012*).

**Immunoglobuliny** – dożylnie podawane immunoglobuliny doprowadzają do zablokowania krążących przeciwciał, hamują aktywację dopełniacza i obniżają poziom cytokin zapalnych i receptorów  $F_c$  na makrofagach. Wykazano skutecznośćIVIg w wielu badaniach klinicznych (*Peltier 2012*). Wg autorów doniesień naukowych najbardziej prawdopodobną hipotezą mechanizmu działania dożylnych immunoglobulin jest aktywacja hamujących receptorów dla fragmentu  $F_c$  cząsteczek przeciwciał –  $Fc\gamma RIIIB$ . PodawanieIg powoduje zwiększenie ekspresji receptora powierzchniowego limfocytów B, co prowadzi do podwyższenia progu reaktywności tych komórek (*Siemiński 2013*). W leczeniu CIDP możliwe jest również stosowanie podskórnych immunoglobulin, których niewątpliwą zaletą jest łatwiejsze podawanie, pozwalające choremu na samodzielne wstrzyknięcia. Ponadto, SClg cechują się niższym odsetkiem działań niepożądanych (*Hadden 2015*). Pomimo innej drogi podania czas półtrwania immunoglobuliny nie ulega istotnej zmianie. Wykazano różnice farmakokinetyczne wynikające z szybkiego wzrostu po-

ziomu IgG po podaniu dożylnym oraz następującego po nim gwałtownego spadku w kolejnych dniach. Taki nagły wzrost stężenia wynika z początkowego natychmiastowego przemieszczenia się IgG z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do zewnątrzkomórkowej, a spadek jest związany z odwrotną drogą. Przeciwny mechanizm spotykamy w przypadku SCIg, które ulegają absorpcji do tkanki podskórnej i stopniową są uwalniane bez nagłych gwałtownych wzrostów stężeń IgG w osoczu. Wg niektórych autorów do utrzymania stabilności choroby wymagane jest uzyskanie i podtrzymanie stałego stężenia immunoglobulin w osoczu, co ułatwia podskórne podawanie preparatów. Stosowanie dożylnych immunoglobulin ze względu na sposób podania wymagają okresowych wizyt lekarskich, dlatego ta metoda lecznicza sprawdzi się lepiej w porównaniu z SCIg u pacjentów, którzy wymagają częstszej kontroli przez specjalistów, np. chorzy z ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktycznej. Niewątpliwą zaletą podskórnych immunoglobulin jest możliwość ich samodzielnego zastosowania w domu (*Leussink 2016*). Wg niektórych autorów zaleca się, aby dawkę SCIg dobierać indywidualnie do każdego pacjenta w oparciu o odpowiedź kliniczną, a nie stężenie w surowicy (*Markvardsen 2013*). W tabeli poniżej porównano immunoglobuliny podawane dożylnie i podskórnie.

Tabela 28. Porównanie immunoglobulin podawanych dożylnie i podskórnie (*Hizentra 2010*).

Cecha	SCIg	IVIg
farmakokinetyka	stabilny poziom IgG w surowicy	wahania poziomu IgG w surowicy
systemowe efekty niepożądane	rzadkie	częste
miejscowe reakcje niepożądane	częste	rzadkie
sposób podania	samodzielny	konieczny wykwalifikowany personel w celu podania dożylnego
średni czas trwania podania	1-2 godziny	2-4 godziny
częstość podawania	co tydzień <sup>^</sup>	co 2-4 tygodni
najczęstsze działania niepożądane	reakcje miejscowe, ból głowy, wymioty, ból	ból głowy, dreszcze, gorączka, ból mięśni, zmęczenie, nudności
premedykacja	-	acetaminofen, sterydy, leki antyhistaminowe (doustnie lub dożylnie) w razie potrzeby
koszty	koszt immunoglobuliny, koszt sprzętu do iniekcji	koszty immunoglobuliny, personelu, wyposażenia, dodatkowe (np. premedykacja, nawodnienie)

<sup>^</sup> tygodniową dawkę można podzielić na mniejsza dawki i podawać wymaganą ilość razy na tydzień lub możliwe jest podawanie podwójnej dawki Hizentra co dwa tygodnie. Indywidualna odpowiedź kliniczna pacjenta powinna stanowić podstawę do ustalania odpowiedniej dawki (*ChPL Hizentra 2019*).

**Plazmafereza** – to zabieg zewnątrzustrojowego oczyszczanie krwi, w którym wykorzystuje się technikę rozdziału krwi do usunięcia nieprawidłowych komórek i składników osocza (*Magrian 2011*). W patogenezie CIDP podkreśla się rolę czynników humoralnych. Usunięcie tych składników podczas zabiegów plazmaferezy jest przyczyną korzystnego wpływu powyższej metody leczenia na szybkość przewodzenia nerwowego u pacjentów z CIDP (*Guimaraes Costa 2014*). Wykazano skuteczność stosowania plazmaferezy w szczególności w leczeniu krótkotrwałym, jednak istnieje prawdopodobieństwo szybkiego nawrotu choroby (*EFNS 2010*). Należy mieć na uwadze inne wady plazmaferezy jak np. inwazyjność, czasochłonność, kosztowność oraz konieczność przeprowadzania w ośrodkach medycznych wyposażonych w odpowiedni sprzęt (*Guimaraes Costa 2014*). Uwzględniając powyższe wnioski, zabiegi plazmaferezy mogą zostać wykorzystane jako I linia leczenia pacjentów z CIDP, ponieważ mogą szybko przynieść poprawę objawów, jednak przy długotrwałym leczeniu konieczne jest skojarzenie terapii z inną metodą. Zazwyczaj preferuje się rozpoczęcie leczenia od kortykosteroidów lub IVIg (*EFNS 2010*).

### Leczenie II linii, leczenie długotrwałe

W przypadku braku uzyskania długotrwałej odpowiedzi na leczenie I linii zazwyczaj wdraża się **terapię immunosupresyjną** (*Guimaraes Costa 2014*). Wśród preparatów, które mogą być zastosowane w leczeniu CIDP wyróżnia się: alemtuzumab, azatioprynę, cyklofosfamid, cyklosporynę, etanercept, interferon  $\alpha$ , interferon  $\beta$ 1a, mykofenolan mofetilu, metotreksat, rytuksymab, przeszczep komórek krwiotwórczych. Leki immunosupresyjne są nierzadko stosowane w skojarzeniu z kortykosteroidami w celu zredukowania dawki IVIg lub częstości plazmaferezy lub u pacjentów, u których to leczenie nie przyniosło oczekiwanych skutków (*EFNS 2010*).

Zgodnie z zasadami GPP (z ang. *Good Practice Points*), jeśli objawy ruchowe i czuciowe utrudniają codzienne funkcjonowanie chorego, należy rozpocząć terapię IVIg lub steroidami, wybór metody leczenia zależy od indywidualnych przeciwwskazań do konkretnego postępowania. W czysto ruchowej postaci CIDP, jako początkowe leczenie zaleca się wdrożenie terapii IVIg. Po niepowodzeniu terapii IVIg i steroidowej, należy rozważyć plazmaferezę. Jeśli chory uzyskuje zadowalającą odpowiedź na wybrany sposób leczenia, w długotrwałym postępowaniu zaleca się przedłużenie okresu leczenia do czasu osiągnięcia najkorzystniejszych wyników, następnie zmniejszać dawkę do najmniejszej skutecznej, podtrzymującej. Jeżeli odpowiedź na leczenie jest niezadowalająca lub konieczne jest stosowanie wysokich dawek leków, należy rozważyć skojarzenie leczenia lub inne leki jak np. azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, interferon alfa, interferon beta, mykofenolan mofetilu, etanercept (*Drac 2009*).

Oprócz farmakoterapii wszystkim pacjentom z CIDP zaleca się odpowiednie ćwiczenia fizyczne oraz dietę (Drac 2009).

### 2.10.1 Wytyczne kliniczne krajowe

Podczas wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej stosowanych w warunkach polskich, na portalu *Polskiego Towarzystwa Neurologicznego* odnaleziono dokument zawierająca zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne dotyczące przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii. Eksperti wyróżniają możliwość stosowania:

- kortykosteroidów;
- plazmaferezy;
- immunoglobulin (Siemiński 2013).

Terapię **kortykosteroidami** uważa się za najstarszą, skuteczną metodę leczniczą CIDP (Siemiński 2013).

W ramach leczenia CIDP możliwe jest także zastosowanie **plazmaferezy**. Na podstawie doniesień naukowych ocenia się, że ta metoda terapeutyczna przynosi krótkotrwałą poprawę w zakresie sprawności pacjentów oraz parametrów elektrofizjologicznych, jednak odnotowuje się przypadki szybkich nawrotów objawów (Siemiński 2013).

Poprawę stanu klinicznego wśród chorych CIDP uzyskuje się również dzięki stosowaniu **dożylnych wlewów immunoglobulin**. Mechanizm działania nie jest do końca poznany, jednak wydaje się, że immunoglobuliny mogą wywierać hamujący wpływ na odpowiedź immunologiczną komórkową oraz humoralną (Siemiński 2013). Zalecana dawka początkowa immunoglobuliny to 0,2 g/kg mc. przez 5 dni, przy długotrwałym leczeniu 0,2-0,4 g/kg mc. co 4-8 tygodni (Korsak 2014). Eksperti zalecają IVIg szczególnie w postaci ruchowo-czuciowej oraz „czysto ruchowej”. W przypadku nawrotu choroby rekomenduje się stosowanie IVIg w dawce, po której osiągnięto poprawę (Stępień 2011).

Jako pierwszą linię leczenia pacjentów z CIDP zaleca się stosowanie przede wszystkim IVIg lub plazmaferezy. Eksperti podkreślają jednak możliwość gorszej tolerancji plazmaferezy w porównaniu z IVIg. W ramach leczenia I linii oferuje się również zastosowanie glikokortykosteroidów, jednak rekomendacja ta uzyskała niższy poziom zaleceń. W przypadku rozpoznania CIDP „czysto ruchowej” zaleca się rozpoczęcie leczenia od IVIg. Jeśli żadna forma dostępnych terapii nie jest skuteczna należy rozważyć dołączenie leków immunosupresyjnych/immunomodulujących. Nie wskazano jednak konkretnego

preparatu zalecanego w tej grupie chorych. Możliwe jest rozważenie preparatów: azatiopryny, cyklosporyny, cyklofosfamidu w dożylniej formie lub mykofenolan mofetilu (*Siemiński 2013*).

W warunkach polskich obowiązuje program lekowy „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)” – B.67. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 roku do programu kwalifikują się pacjenci, u których przeprowadzono diagnostykę w oparciu o ocenę stanu neurologicznego wg ustalonych zasad oraz wykluczono inne przyczyny obserwowanych zaburzeń. Do leczenia immunoglobulinami kwalifikowani są chorzy z rozpoznaniem przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP):

- potwierdzona: badaniem EMG (wymóg neurografii) co najmniej 4 nerwów; badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego;
- przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania (*MZ 27/02/2019*).

Do programu lekowego nie kwalifikują się chorzy, u których stwierdzono nadwrażliwość na immunoglobuliny lub inne składniki lub stwierdzono nieskuteczność leczenia zdefiniowaną jako progresja choroby potwierdzona badaniami klinicznymi lub neurofizjologicznymi pomimo zastosowania trzech cykli leczenia (*MZ 27/02/2019*). Szczegóły dotyczące aktualnie obowiązującego programu lekowego zostały przedstawione w załączniku w rozdziale 10.10.

W ramach programu lekowego wstępne dawkowanie immunoglobulin wynosi 1-2 g/kg mc. we wlewie dożylnym w ciągu 2-5 dni. W przypadku CIDP leczenie podtrzymujące ustala się indywidualnie. W tabeli poniżej przedstawiono immunoglobuliny refundowane w ramach programu lekowego B.67 (*MZ 27/02/2019*).

Tabela 29. Immunoglobuliny refundowane w ramach programu lekowego B.67 (*MZ 27/02/2019*).

Nazwa leku	Substancja czynna	Preparaty	Sposób podania
Flebogamma DIF	Immunoglobulina ludzka	100 mg/ml, 50 mg/ml	dożylne
Privigen	Immunoglobulina ludzka	100 mg/ml	dożylne
Kiovig	Immunoglobulina ludzka normalna	100 mg/ml	dożylne
Panzyga	Immunoglobulina ludzka normalna	100 mg/ml	dożylne
Ig VENA	Immunoglobulina ludzka normalna	50 mg/ml	dożylne
Octagam	Immunoglobulina ludzka normalna	10g/200ml, 2,5g/50ml, 5g/100ml	dożylne

Nazwa leku	Substancja czynna	Preparaty	Sposób podania
Octogam 10%	Immunoglobulina ludzka normalna	100 mg/ml	dożylnie

Należy zwrócić uwagę, że nie wszystkie preparaty refundowane w ramach programu lekowego są zarejestrowane do stosowania w leczeniu CIDP. Preparaty przeznaczone do stosowania w powyższym wskazaniu to: Ig VENA, Privigen, Kiovig oraz Octogam 10%. Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu (MZ 27/02/2019).

## 2.10.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

Celem odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych pacjentów chorujących na przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatię (CIDP) wykonano przegląd dostępnych rekomendacji opublikowanych na portalach oraz stronach internetowych towarzystw naukowych. Zalecenia odnaleziono w bazach:

- *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* – 2017;
- *Chińskie wytyczne leczenia CIDP* – 2017;
- *Association of the Scientific Medical Societies in Germany* – 2015;
- *American Society for Apheresis* – 2016;
- *Croatian Medical Association* – 2012;
- *American Academy of Neurology* – 2012;
- *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society* – 2010;
- *American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine* – 2009;
- *IVIg Expert Working Group* – 2008;
- *National Advisory Committee on Blood and Blood Products* – 2007.

Poniżej przedstawiono streszczenie poszczególnych rekomendacji w kolejności od najnowszych. Należy zwrócić uwagę, że podskórna Ig Hizentra została zarejestrowana do stosowania na terenie Unii Europejskiej oraz USA we wskazaniu do leczenia CIDP w 2018 roku, z tego powodu zalecenia towarzystw naukowych publikowane we wcześniejszym czasie mogą nie uwzględniać preparatu w schemacie postępowania terapeutycznego. W poniższych wytycznych uwzględniono poziom dowodów oraz siłę rekomendacji. Klasyfikacje użyte przez poszczególne towarzystwa naukowe zostały zestawione w załączniku 10.1.

Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.

Eksperti *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* w 2017 roku opublikowali dokument stanowiący przegląd dotychczasowych danych dotyczących stosowania immunoglobulin. Autorzy wskazują na możliwość zastosowania kortykosteroidów, plazmaferezy oraz IVIg w leczeniu CIDP. Zgodnie z danymi przedstawionymi w wytycznych zastosowanie IVIg w leczeniu CIDP jest zdecydowanie korzystne (kategoria dowodów: Ia, siła rekomendacji: A). Wg komitetu AAAAI zastosowanie IVIg doprowadza do poprawy niepełnosprawności w ciągu około 2-6 tygodni, a dodatkowo odpowiada za znaczącą poprawę jakości życia w porównaniu do terapii plazmaferezą lub kortykosteroidami. Standardowa dawka IVIg wynosi 0,4 g/kg/dzień przez 5 dni, ale zaleca się, aby u pacjentów z nawrotami powtórzyć terapię co 2-8 tygodni w celu utrzymania efektu leczenia. Autorzy przeglądu podkreślają istotną rolę IVIg w szczególności w przypadku leczenia dzieci, pacjentów z utrudnionym dostępem dożylnym (utrudniającym przeprowadzenie plazmaferezy) oraz podatnych na działania niepożądane kortykosteroidów. Eksperti zwracają uwagę na możliwość zastosowania immunoglobulin podawanych podskórnie we wskazaniach do leczenia chorób autoimmunologicznych, zapalnych oraz nerwowo-mięśniowych, jednak ze względu na brak wystarczających danych z badań klinicznych w momencie tworzenia przeglądu, nie zdefiniowano jasnej rekomendacji w powyższych schorzeniach. Zgodnie ze stanem rejestracyjnym na czas tworzenia przeglądu SCIG zalecane są do stosowania w pierwotnych niedoborach odporności (AAAAI 2017).

W 2017 roku chińscy eksperci opublikowali wytyczne dotyczące postępowania z pacjentami z rozpoznaniem przewlekłej, zapalnej, polineuropatii demielinizacyjnej. Autorzy wytycznych wyróżniają konieczność stosowania immunoterapii, w ramach której podkreślają skuteczność 4 podejść:

- glikokortykosteroidy – zalecane w ramach leczenia I rzutu. Wyróżnia się możliwość zastosowania metyloprednizolonu lub deksametazonu. Podczas terapii rekomenduje się suplementację wapnia i potasu oraz rozważenie profilaktyki ochronnej na błonę śluzową żołądka;
- dożylne immunoglobuliny – dożylne podanie Ig 400 mg/kg mc. przez 3-5 dni raz w miesiącu przez 3 miesiące;
- plazmafereza – zalecana u pacjentów ze wskazaniami, rekomenduje się przeprowadzenie 3-5 wymian 30 ml/kg jednorazowo raz w miesiącu w odstępach 2-3 dniowych. Plazmafereza może być przeprowadzona 3 tygodnie po leczeniu IVIg;
- inne terapie immunosupresyjne – autorzy wyróżniają możliwość zastosowania preparatów: azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna i metotreksat w przypadku niepowodzenia wyżej wymienionych terapii, nietolerancji lub zależności (Cui 2017).

Odnaleziono dokument stanowiący podsumowanie rekomendacji dotyczących użycia plazmaferezy w terapii chorób neurologicznych opublikowany przez *American Society for Apheresis* w 2016 roku. W leczeniu CIDP eksperci zalecają stosowanie plazmaferezy, kortykosteroidów oraz IVIg, które cechują się podobną skutecznością. W związku z powyższym autorzy wytycznych zalecają, aby przy wyborze właściwej metody leczenia uwzględniać koszt terapii, dostępność oraz obecność działań niepożądanych. Sugeruje się, aby leczenie rozpoczynać jak najszybciej w celu zatrzymania procesu demielinizacji i prewencji wtórnych degeneracji, a tym samym niepełnosprawności. Leczenie podtrzymujące składa się z kontynuacji terapii steroidami, okresowej plazmaferezy lub powtarzanych infuzji IVIg. Wśród terapii II linii wyróżnia się możliwość zastosowania rytuksymabu, cyklosporyny, interferonu, azatiopryny, cyklofosfamidu, metotreksatu oraz innych terapii immunosupresyjnych. Dla większości pacjentów plazmafereza daje krótkotrwałą, lecz szybką poprawę objawów (kategoria dowodów: I, rekomendacja: 1B). Szczegółowe parametry plazmaferezy dobiera się indywidualnie do każdego pacjenta (*ASFA 2016*).

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania w ostrych i przewlekłych chorobach immunologicznych opracowane przez *Association of the Scientific Medical Societies in Germany* zostały opublikowane w 2015 roku i uwzględniają rekomendację dotyczące leczenia CIDP. Zaleca się stosowanie kortykosteroidów, IVIg oraz plazmaferezy (Poziom rekomendacji: B). Wg autorów w długotrwałej terapii najbardziej skuteczne jest stosowanie IVIg i kortykosteroidów (Poziom rekomendacji: B). W przypadku braku skuteczności takiej terapii należy przeprowadzić zabiegi plazmaferezy (Poziom rekomendacji: B). W kolejnych liniach leczenia można rozpocząć terapię skojarzoną lub dodatkowo wdraża się leczenie immunosupresantami. Eksperci AWMF podkreślają, że ostatecznego wyboru metody leczenia należy dokonać indywidualnie dla każdego pacjenta po uwzględnieniu: dostępności do terapii, ogólnego stanu chorego, oczekiwanych skutków ubocznych oraz kosztów. Wśród produktów leczniczych IVIg zarejestrowanych do stosowania we wskazaniu do leczenia CIDP, w momencie tworzenia rekomendacji znajdowały się: Gamunex, Privigen, Ig VENA oraz Octagam. Autorzy wytycznych zwracają uwagę na możliwość stosowania podskórnych immunoglobulin w leczeniu CIDP, które są tańsze i umożliwiają zachowanie niezależności, jednak ze względu na brak danych z badań klinicznych w momencie tworzenia dokumentu, nie sformułowano oficjalnych rekomendacji. Wg autorów wytycznych stosowanie leków immunosupresyjnych powinno być wdrożone w przypadku chorych niereagujących na terapię I rzutu. W tabeli poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące stosowania leków w terapii CIDP (*AWMF 2015*).



Tabela 30. Zalecenia AWMF dotyczące leczenia CIDP (AWMF 2015).

Lek	Dawkowanie	Przeciwwskazania
Kortykosteroidy	Równoważnik prednizolonu 1mg/kg mc./d lub terapia pulsacyjna z 500-1000 mg/d metyloprednizolonu w ciągu 3-5 dni i późniejsza zmiana na formę doustną w dawce podtrzymującej	Nieleczone infekcje, gruźlica, wrzody żołądka i dwunastnicy, ciężka osteoporoza, jaskra, cukrzyca
IVIg	2g/kg jako dawka początkowa w ciągu 2-4 dni, a następnie dawka podtrzymująca 1g/kg przez 1-2 dni co trzy tygodnie, zmniejszenie dawki w remisji <sup>^</sup>	Nadwrażliwość na homologiczne immunoglobuliny, zdekompensowana niewydolność serca
Plazmafereza	5(10) wymian osocza przez 2(4) tygodnie	Niewydolność serca, ostre zakażenia, koagulopatia
Azatiopryna	2,5-3 mg/kg	Ciężkie infekcje, ciężkie zaburzenia wątroby i szpiku kostnego, zapalenie trzustki w tym samym czasie, stosowanie allopurynolu
Cyklosporyna A	3-5 mg/kg/d	Ciężkie infekcje, nowotwory złośliwe, zaburzenia czynności nerek, poważna choroba wątroby
Cyklofosfamid	Schemat indukcji: 350mg/m <sup>2</sup> , przez kolejne 3 dni: 600 mg/m <sup>2</sup> w odstępach co 6-8 tygodni	Ciężkie infekcje, niewydolność nerek, ostre krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego

<sup>^</sup> w ostrej terapii CIDP zaleca się dawkę IVIg 0,4 g/kg mc./d przez 5 dni.

W wytycznych opublikowanych przez *Croatian Medical Association* w 2012 roku dotyczących zastosowania IVIg w leczeniu chorób neurologicznych odnaleziono wzmiankę uwzględniającą zalecenia w postępowaniu z pacjentami z rozpoznaniem CIDP. Autorzy publikacji sugerują, aby u pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby, u których objawy schorzenia w niewielkim stopniu lub w ogóle nie wpływają na codzienną aktywność, odstąpić od leczenia farmakologicznego. Terapię należy rozważyć w umiarkowanym lub ciężkim przebiegu CIDP. Zaleca się stosowanie IVIg w dawce 2 g/kg mc. przez 2-5 dni (Kategoria rekomendacji: A) lub kortykosteroidów w dawce 1 mg/kg lub 60 mg dziennie w ramach pierwszej linii leczenia, szczególnie w postaci ruchowo-czuciowej (Kategoria rekomendacji: B). W postaci „czysto ruchowej” metodą z wyboru są dożylnie immunoglobuliny. Po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki leku aż do całkowitego odstawienia, jeśli to możliwe (CMA 2012).

Wg opinii ekspertów *American Academy of Neurology* w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii rekomenduje się stosowanie IVIg w długotrwałej terapii chorych (Kategoria rekomendacji: A). Dawkowanie, częstość stosowania oraz długość terapii zależą od indywidualnej oceny klinicznej (AAN 2012). Ponadto, w osobnym dokumencie towarzystwa odnaleziono zalecenia dotyczące stosowania plazmaferezy, w których autorzy dokumentu zalecają przeprowadzenie zabiegów w terapii krótkotrwałej u pacjentów z CIDP (Kategoria rekomendacji: A) (AAN 2011).

Odnaleziono wytyczne *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society* opublikowane w 2010 roku dotyczące rekomendowanego postępowania w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii. Eksperti zalecają rozpoczęcie leczenia CIDP od IVIg (Kategoria rekomendacji: A) lub kortykosteroidów (Kategoria rekomendacji: C) w przypadku pacjentów z rozpoznaniem postaci czuciowej i ruchowej prowadzących do niepełnosprawności. Uważa się, że zabiegi plazmaferezy mogą być równie skuteczne, ale obarczone są mniejszą tolerancją (Kategoria rekomendacji: A). W postaci choroby „czysto ruchowej” zaleca się rozważenie w pierwszej kolejności IVIg (GPP, z ang. *Good Practice Point*). W przypadku skuteczności I linii leczenia, w terapii podtrzymującej rekomenduje się kontynuację dotychczasowego postępowania do uzyskania maksymalnej skuteczności, a następnie zredukowanie dawki do najniższej skutecznej (GPP). Jeśli leczenie I linii było niewystarczające lub wystąpiły skutki niepożądane, zaleca się rozważenie innego leczenia I linii, które nie było do tej pory wdrożone. W następnej kolejności rekomenduje się skojarzenie terapii lub dodanie leczenia immunosupresyjnego lub immunomodulującego (GPP). Ze względu na zbyt mało danych z badań klinicznych w momencie redagowania wytycznych, eksperci nie wskazali konkretnych leków rekomendowanych w terapii CIDP (*EFNS 2010*). Odnaleziono również wcześniejszy dokument (publikacja z 2008 r.) towarzystwa EFNS, w którym zawarto zalecenia dotyczące stosowania IVIg w leczeniu chorób neurologicznych. Wg autorów u pacjentów z łagodnym przebiegiem CIDP oraz niewielkim lub całkowitym brakiem niepełnosprawności wpływającej na codzienną aktywność życiową, można odstąpić od leczenia farmakologicznego (GPP). Leczenie powinno zostać wdrożone u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią schorzenia. Zaleca się stosowanie IVIg 2g/kg mc. przez 2-5 dni (Kategoria rekomendacji: A) lub kortykosteroidy 1 mg/kg lub 60 mg/d (Kategoria rekomendacji: B). Po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie należy podjąć próbę stopniowego zmniejszania dawki IVIg. Rekomenduje się, aby początkowo zmniejszać dawkę, a następnie częstość podawania preparatu (*EFNS 2008*).

W 2009 roku komitet *American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine* wydał konsensus dotyczący zastosowania IVIg w schorzeniach nerwowo-mięśniowych (Poziom dowodów: klasa I). W terapii CIDP eksperci zalecają rozpoczęcie leczenia od dawki IVIg 2g/kg mc. przez 2-5 dni. Nierzadko konieczne jest powtórzenie cyklu w dawce 0,5g/kg mc. co 2 tygodnie, 1g/kg co 3 tygodnie lub 2g/kg mc. co miesiąc przez 2 lub 3 miesiące. Po uzyskaniu poprawy leczenie kontynuuje się do uzyskania maksymalnej efektywności, a następnie stosuje się minimalną skuteczną dawkę lub przerywa leczenie, jeśli jest taka możliwość. Wg autorów publikacji stosowanie IVIg, prednizonu oraz plazmaferezy wiąże się z podobną skutecznością w leczeniu I linii CIDP, jednak dotyczy to efektywności krótkotrwałej. Stosowanie kortykosteroidów w terapii przewlekłej może spowodować pojawienie się uciąż-

liwych zdarzeń niepożądanych (*AANEM 2009*). Amerykańskie towarzystwo opublikowało w 2012 roku wytyczne dotyczące zastosowania plazmaferezy w chorobach neurologicznych. Decyzją ekspertów, plazmafereza jest rekomendowana w leczeniu krótkotrwałym pacjentów z rozpoznaniem CIDP (Poziom dowodów: klasa I) (*AANEM 2012*).

Odnaleziono wytyczne opracowane przez grupę ekspertów *IVIg Expert Working Group* z Wielkiej Brytanii dotyczące zasad leczenia dożylnymi immunoglobulinami. Rekomendacje zostały opublikowane w 2008 roku i uwzględniają zalecenia odnoszące się do pacjentów z rozpoznaniem CIDP. W przypadku przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii rekomenduje się IVIg (Kategoria rekomendacji: A, poziom dowodów: Ia). Autorzy wyróżniają również możliwość zastosowania plazmaferezy i kortykosteroidów, jednak ostateczną decyzję należy podjąć uwzględniając indywidualne cechy chorych (*Provan 2008*).

Podobne rekomendacje zostały zawarte w wytycznych praktyki klinicznej dotyczące stosowania immunoglobulin dożylnych w leczeniu schorzeń neurologicznych sformułowane przez *National Advisory Committee on Blood and Blood Products* oraz *Canadian Blood Services* opublikowane w 2007 roku. Eksperci zalecają stosowanie IVIg w krótkotrwałym leczeniu nowozdiagnozowanego CIDP lub nawrotu CIDP (Poziom dowodów: 1a). IVIg można również stosować w terapii skojarzonej z innymi preparatami immunosupresyjnymi w leczeniu długotrwałym. Rekomenduje się stosowanie dawki 2g/kg przez 2-5 dni jako leczenie wstępne. Dla pacjentów wymagających leczenia podtrzymującego IVIg należy określić minimalną skuteczną dawkę. Maksymalna dawka IVIg na jeden kurs powinna wynosić 2g/kg. Należy zwrócić uwagę, że powyższe wytyczne praktyki klinicznej zostały opublikowane ponad 10 lat temu, dlatego mogą nie uwzględniać zaawansowanych terapii, które zostały zarejestrowane w późniejszym okresie (*NAC 2007*).

### 2.10.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

W odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej autorzy zgodnie podkreślają rolę kortykosteroidów, dożylnych immunoglobulin oraz plazmaferezy. W niektórych wytycznych autorzy wspominali o możliwości leczenia CIDP podskórnymi immunoglobulinami, jednak w żadnym dokumencie nie odnaleziono konkretnej rekomendacji ze względu na zbyt mało danych z badań klinicznych w momencie tworzenia zaleceń. Należy zwrócić uwagę, że produkt leczniczy Hizentra uzyskał rejestrację we wskazanym do stosowania w leczeniu CIDP w 2018 roku (zarówno przez FDA jak i EMA), w związku z powyższym w przytoczonych wytycznych, oceniana interwencja może nie być uwzględniona.

Tabela 31. Podsumowanie rekomendacji towarzystw naukowych.

Organizacja	Data	Region	Rekomendacja
<i>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI 2017)</i>	2017	USA	Leczenie CIDP: <u>kortykosteroidy, plazmafereza, IVIg</u> IVIg: w dawce standardowej <sup>1</sup> , autorzy zalecają terapię IVIg szczególnie w leczeniu dzieci, pacjentów z utrudnionym dostępem dożylnym oraz podanych na działania niepożądane kortykosteroidów. Autorzy zwracają uwagę na możliwość zastosowania <b>SCIg</b> w leczeniu chorób autoimmunologicznych, zapalnych i nerwowo-mięśniowych <sup>^</sup> .
<i>Chińskie wytyczne postępowania w CIDP (Cui 2017)</i>	2017	Chiny	Wyróżnia się możliwość leczenia: <u>GKS</u> (metyloprednizolon, deksametazon), <u>IVIg, plazmafereza</u> lub innymi <u>immunosupresantami</u> , gdy powyższe metody okażą się nieskuteczne lub nie mogą być zastosowane.
<i>American Society for Apheresis (ASFA 2016)</i>	2016	USA	Leczenie CIDP: <u>kortykosteroidy, IVIg, plazmafereza</u> Zabiegi plazmaferezy dają krótkotrwałą, ale szybką poprawę objawów.
<i>Association of the Scientific Medical Societies in German (AWMF 2015)y</i>	2015	Niemcy	Leczenie CIDP: <u>kortykosteroidy<sup>3</sup>, IVIg<sup>1</sup> oraz plazmafereza</u> . Wg autorów najskuteczniejsze są kortykosteroidy i IVIg <sup>1</sup> w terapii długotrwałej. Po niepowodzeniu powyższych terapii rekomenduje się przeprowadzenie plazmaferezy. W kolejnych liniach rozważa się terapię skojarzoną lub dodatkowo dołącza się leczenie immunosupresyjne. Ostateczny wybór leczenia dobiera się indywidualnie. Autorzy wytycznych zwracają uwagę na możliwość stosowania <b>SCIg</b> w leczeniu CIDP, które są tańsze i umożliwiają zachowanie niezależności <sup>^</sup> .
<i>Croatian Medical Association (CMA 2012)</i>	2012	Chorwacja	Pacjenci z łagodnym przebiegiem choroby: brak leczenia farmakologicznego Przebieg umiarkowany lub ciężki: <u>IVIg<sup>1</sup>, kortykosteroidy<sup>2</sup></u> jako I linia leczenia (szczególnie w postaci ruchowo-czuciowej); w postaci „czysto ruchowej” zaleca się w pierwszej kolejności IVIg.
<i>American Academy of Neurology (AAN 2011, AAN 2012)</i>	2012 2011	USA	W leczeniu CIDP eksperci rekomendują stosowanie <u>IVIg</u> w leczeniu długotrwałym. Dawkowanie w zależności od indywidualnej oceny klinicznej. <u>Plazmafereza</u> zalecana w terapii krótkotrwałej.
<i>European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS 2010, EFNS 2008)</i>	2010 2008	Europa	Łagodna postać choroby: brak leczenia farmakologicznego. Leczenie czuciowo-ruchowej postaci CIDP: <u>IVIg<sup>1</sup> lub kortykosteroidy<sup>2</sup></u> (I linia). Leczenie „czysto ruchowej” postaci: <u>IVIg<sup>1</sup></u> (I linia). Jeśli leczenie I linii było nieskuteczne, należy w pierwszej kolejności rozważyć inne leczenie I linii, następnie rekomendowana jest terapia skojarzona lub dodanie leczenia immunomodulującej/immunosupresyjnego.
<i>American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM 2009)</i>	2009	USA	W terapii CIDP eksperci zalecają stosowanie <u>IVIg<sup>1</sup>, plazmaferezy, kortykosteroidów</u> ; autorzy wytycznych zaznaczają, że długotrwała terapia kortykosteroidami wiąże się z zdarzeniami niepożądanymi.
<i>IVIg Expert Working Group (Provan 2008)</i>	2008	UK	Leczenie CIDP: <u>IVIg<sup>1</sup>, kortykosteroidy, plazmafereza</u> Decyzja dotycząca terapii powinna zostać podjęta indywidualnie dla każdego pacjenta.
<i>National Advisory Committee on Blood and Blood Products oraz Canadian Blood Services (NAC 2007)</i>	2007	Kanada (konsensus międzynarodowych ekspertów)	Leczenie krótkotrwałe CIDP lub nawrót: <u>IVIg<sup>1</sup></u> Leczenie długotrwałe CIDP: <u>IVIg<sup>1</sup> + leczenie immunosupresyjne</u> .

<sup>^</sup> ze względu na brak wystarczających danych z badań klinicznych w momencie tworzenia wytycznych nie zdefiniowano konkretnej rekomendacji dotyczącej stosowania SCIg w leczeniu CIDP;

IVIg dożylnie immunoglobuliny;

SCIg immunoglobuliny podawane podskórnie;

<sup>1</sup> dawka standardowa (początkowa): 2g/kg mc./d przez 2-5 dni;

**Hizentra®**  
immunoglobulina ludzka normalna (SCIg)

w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii

<sup>2</sup> dawka: 1 mg/kg mc. lub 60 mg/d;

<sup>3</sup> równoważnik prednizolonu 1mg/kg mc./d lub terapia pulsacyjna 500-1000 mg/d metyloprednizolonu w ciągu 3-5 dni.

### 3 Wybór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego Hizentra (*ChPL Hizentra 2019*) oraz kryteriach aktualnie obowiązującego programu lekowego „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)” (*MZ 27/02/2019*).

Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi produktu leczniczego Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna) jest wskazana do leczenia immunomodulacyjnego u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią, jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą IVIg (*ChPL Hizentra 2019*).

Zgodnie z treścią aktualnie obowiązującego 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)” immunoglobuliny są refundowane u pacjentów z rozpoznaniem CIDP spełniających poniższe kryteria:

- CIDP potwierdzona:
  - badaniem EMG (wymóg neurografii) co najmniej 4 nerwów;
  - badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego;
- brak skuteczności leczenia kortykosteroidami lub występujące przeciwwskazania do ich stosowania (*MZ 27/02/2019*).

Kontynuacja leczenia wymaga oceny skuteczności terapii (progresja objawów jest kryterium przerwania terapii). Program dopuszcza leczenie podtrzymujące MMN, CIDP i miopatii zapalnych.

Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi i refundacyjnymi dla leku Hizentra, wniosek o refundację nie wpływa na kryteria włączenia do programu (konieczność wcześniejszego leczenia IVIg i stwierdzenie odpowiedzi na leczenie – stabilizacja objawów). Możliwość refundacji tego leku pojawi się dopiero u części pacjentów wymagających leczenia podtrzymującego w programie lekowym.

#### 4 Liczebność populacji docelowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

## 5 Opis ocenianej interwencji – Hizentra (ludzka immunoglobulina normalna)

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Hizentra będący normalną immunoglobuliną ludzką zawierającą w głównej mierze immunoglobulinę G. Preparat składa się z roztworu 20% ludzkiej immunoglobuliny o specjalnej formule z wysokim stężeniem IgG do podania podskórnego (*Berger 2018*). Przybliżony skład procentowy podklas IgG to:

- IgG1 – 62-74%
- IgG2 – 22-34%
- IgG3 – 2-5%
- IgG4 – 1-3% (*ChPL Hizentra 2019*).

Lek zawiera również śladowe ilości IgA, około 98% składu preparatu to immunoglobulina G, stężenie IgA szacuje się na poziomie około  $\leq 50$   $\mu\text{g/ml}$ . Nie stwierdza się dodatków cukrów, a funkcję stabilizatora pełni L-prolina (*Berger 2018*). Lek przeznaczony jest do podawania podskórnego, a dawkę należy dobrać indywidualnie. Leczenie rozpoczyna się 1 tydzień po ostatniej infuzji IVIg w zalecanej dawce 0,2 do 0,4 g/kg mc. na tydzień (*ChPL Hizentra 2019*).

Procedura dopuszczenia do obrotu w Europie produktu leczniczego Hizentra rozpoczęła się w marcu 2010 roku. W świetle uwzględnionych całościowych dowodów komisja *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) wydała pozytywną opinię odnośnie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Hizentra w lutym 2011, a lek został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej w kwietniu 2011 roku (*EMA 2011*). Rejestracja produktu leczniczego obejmowała wskazania do leczenia: wrodzonych agammaglobulinemii i hipogammaglobulinemii, pospolitych zmiennych niedoborów immunologicznych, ciężkich niedoborów odporności, hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeń (*CHMP 2011*). We wskazaniu do stosowania w leczeniu pacjentów z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią, jako terapia podtrzymująca po leczeniu IVIg, Hizentra uzyskała pozytywną opinię komitetu CHMP 25 stycznia 2018 roku (*CHMP 2018*).



Produkt leczniczy Hizentra został zarejestrowany przed FDA (z ang. *Food and Drug Administration*) do stosowania we wskazaniu do leczenia pierwotnych niedoborów odporności w 2010 roku (*FDA Hizentra 2010*). Ponadto, w 2018 roku komisja FDA wydała pozytywną opinię dotyczącą rejestracji produktu leczniczego Hizentra we wskazaniu do terapii podtrzymującej po IVIg u dorosłych chorych z rozpoznaniem przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii (*FDA Hizentra 2018*).

Ponadto, na terenie Australii w roku 2018 dopuszczono do obrotu produkt leczniczy Hizentra (ludzka immunoglobulina normalna), między innymi we wskazaniu do leczenia chorych z rozpoznaniem przewlekłej, zapalnej, polineuropatii demielinizacyjnej (*Hizentra AU 2018*).

## 5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Hizentra z dnia 15 stycznia 2019r. (*ChPL Hizentra 2019*).

Tabela 32. Opis ocenianej interwencji – Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	CSL Behring GmbH Emil-von-Behring-Strasse 76 D-35041 Marburg Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Fiolki EU/1/11/687/001 EU/1/11/687/002 EU/1/11/687/003 EU/1/11/687/004 EU/1/11/687/005 EU/1/11/687/006 EU/1/11/687/010 EU/1/11/687/011

Hizentra®  
immunoglobulina ludzka normalna (SCIg) | w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii

	EU/1/11/687/012 EU/1/11/687/013 EU/1/11/687/014  Ampułka-strzykawki EU/1/11/687/015 EU/1/11/687/016 EU/1/11/687/017 EU/1/11/687/018
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 kwietnia 2011 r. Data pierwszego przedłużenia pozwolenia: 18 lutego 2016 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego 15 stycznia 2019 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Surowice odpornościowe i immunoglobuliny: normalne immunoglobuliny ludzkie do podawania pozanaczyniowego
Kod ATC	J06BA01
Dostępne preparaty	Hizentra 200 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań podskórnych Hizentra 200 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań podskórnych w ampułko-strzykawce
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p>Normalna immunoglobulina ludzka zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym. Normalna immunoglobulina ludzka zawiera przeciwciała IgG występujące w normalnej populacji. Zwykle jest przygotowywana z puli osocza pochodzącego od co najmniej 1000 dawców. Jej rozkład podklas immunoglobuliny G jest zbliżony do tego występującego w osoczu zdrowego człowieka. Właściwe dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nieprawidłowe stężenie immunoglobulin G do wartości prawidłowych.</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>W przypadku niedoboru odporności odpowiednie dawki produktu leczniczego Hizentra mogą przywracać nieprawidłowo małe stężenia immunoglobuliny G do prawidłowego poziomu i tym samym pomagać w zwalczaniu zakażeń. Mechanizm działania we wskazaniach innych niż terapia zastępcza nie jest w pełni wyjaśniony, ale obejmuje także działanie immunomodulacyjne.</p>

Hizentra®  
immunoglobulina ludzka normalna (SCIg)

w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii

	<p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Hizentra ustalono u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat. Produkt Hizentra oceniano u 54 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z PID w wieku od 2 do &lt;12 lat oraz u 45 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 12 do &lt;18lat. Nie było różnic w profilach farmakokinetycznych, bezpieczeństwa oraz skuteczności w porównaniu z pacjentami dorosłymi. Dla osiągnięcia pożądanego stężenia IgG w surowicy nie były konieczne specyficzne dawki dla dzieci i młodzieży. Nie obserwowano różnic we właściwościach farmakodynamicznych w badaniu z udziałem pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z PID. Produktu leczniczego Hizentra nie oceniano w badaniach klinicznych u pacjentów z CIDP w wieku poniżej 18 lat.</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie zaobserwowano różnic w bezpieczeństwie i skuteczności pomiędzy pacjentami z CIDP w wieku &gt;65 lat a pacjentami z CIDP w wieku 18 do 65 lat. W badaniach klinicznych pacjentów z CIDP, 61 osób w wieku &gt;65 lat było leczonych produktem leczniczym Hizentra. Nie zaobserwowano różnic w bezpieczeństwie i skuteczności pomiędzy pacjentami z CIDP w wieku &gt;65 lat a pacjentami z CIDP w wieku 18 do 65 lat. W badaniach klinicznych pacjentów z CIDP, 61 osób w wieku &gt;65 lat było leczonych produktem leczniczym Hizentra.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p><i>Wchłanianie i dystrybucja</i></p> <p>Po podskórnym podaniu produktu leczniczego Hizentra maksymalne stężenia w osoczu osiągnęto po około 2 dniach.</p> <p><i>Eliminacja</i></p> <p>IgG i kompleksy IgG ulegają rozkładowi w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego.</p> <p><u>CIDP</u></p> <p>W badaniu PATH, pacjenci (n=172) osiągnęli utrzymujące się przez okres 24 tygodni minimalne stężenie podczas otrzymywania odpowiednio dawki 0,2 g/kg mc. na tydzień i 0,4 g/kg mc. na tydzień. Średnie (SD) stężenie IgG po 24 tygodniach leczenia produktem Hizentra w grupie otrzymującej dawkę 0,4 g/kg mc. wynosiło 20,6 (3,24) g/l i 15,4 (3,06) g/l w grupie otrzymującej dawkę 0,2 g/kg mc. Symulacje z zastosowaniem modeli populacyjno-farmakokinetycznych w badaniu PATH sugerują, że porównywalna ekspozycja na IgG (<math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-14 \text{ dni}}</math>, <math>C_{min}</math>, 14 dni) jest osiągana w przypadku gdy podwójna dawka tygodniowa produktu Hizentra jest podawana co 2 tygodnie u pacjentów z CIDP. Symulacje te ponadto sugerują, że porównywalna ekspozycja na IgG jest odpowiednio osiągana, gdy tygodniowa dawka podtrzymująca produktu Hizentra jest podzielona na kilka, częściej stosowanych dawek (2 do 7 razy w tygodniu) w populacji pacjentów z CIDP.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Produktu Hizentra nie oceniano w badaniach klinicznych u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z CIDP, którzy byli w wieku poniżej 18 lat.</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie zaobserwowano ogólnych różnic w parametrach farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami w wieku &gt;65 lat a pacjentami w wieku 18 do 65 lat.</p>
Wskazanie	<p><u>Leczenie zastępcze u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwotnych zespołów niedoboru odporności z upośledzonym wytwarzaniem przeciwciał</li> <li>• Hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeń bakteryjnych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których profilakty-</li> </ul>

Hizentra®  
immunoglobulina ludzka normalna (SClg)

w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii

	<p>ka antybiotykowa okazała się nieskuteczna lub jest przeciwwskazana.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipogamaglobulinemii i nawracających zakażeń u pacjentów ze szpiczakiem mnogim (MM).</li> <li>• Hipogammaglobulinemii u pacjentów z przed i po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT).</li> </ul> <p><u>Leczenie immunomodulacyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkt Hizentra jest wskazany do leczenia pacjentów z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią (ang. <i>chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy</i>, CIDP) jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą IVIg.</li> </ul>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawka i schemat dawkowania zależą od wskazania. Terapię należy rozpoczynać i monitorować pod nadzorem lekarza specjalisty doświadczonego w leczeniu niedoboru odporności/CIDP z zastosowaniem immunoglobuliny podskórnej (SCIg).</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p><i>Dorośli i dzieci (0-18 lat)</i></p> <p><i>Terapia zastępcza</i></p> <p>Ten produkt leczniczy należy podawać podskórnie.</p> <p>W terapii zastępczej dawka może wymagać indywidualnego ustalenia dla każdego pacjenta zależnie od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej oraz minimalnych stężeń IgG w surowicy krwi. Poniższe schematy dawkowania podane są jako ogólne wytyczne.</p> <p>Schemat dawkowania powinien zapewnić minimalny poziom IgG (mierzony przed kolejną infuzją) co najmniej 5 do 6 g/l i prowadzić do osiągnięcia poziomu IgG w surowicy w przedziale referencyjnym dla danego wieku. Konieczne może być podanie dawki nasycającej co najmniej od 0,2 do 0,5 g/kg (od 1,0 do 2,5 ml/kg) masy ciała. Może to wymagać podzielenia jej na kilka dni. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego stężeń IgG podaje się dawki podtrzymujące w regularnych odstępach czasu tak, aby osiągnąć skumulowaną miesięczną dawkę rzędu od 0,4 do 0,8 g/kg (od 2,0 do 4,0 ml/kg) masy ciała. Każda pojedyncza dawka może wymagać wstrzyknięcia w różne okolice ciała.</p> <p>Wartości stężenia minimalnego należy mierzyć i oceniać w zależności od odpowiedzi klinicznej organizmu pacjenta. W zależności od odpowiedzi klinicznej (np. częstości występowania zakażeń) można wziąć pod uwagę możliwość zmiany dawki i (lub) odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami w celu uzyskania większych stężeń minimalnych.</p> <p><i>Leczenie immunomodulacyjne u pacjentów z CIDP</i></p> <p>Leczenie produktem Hizentra rozpoczyna się 1 tydzień po ostatniej infuzji IVIg. Zalecana dawka podskórna wynosi 0,2 do 0,4 g/kg masy ciała na tydzień, podawana w 1 lub 2 sesjach przez 1 lub 2 kolejne dni. Początkowa dawka podskórna może być zamieniana w skali 1:1 z poprzednią dawką IVIG (obliczaną jako dawka tygodniowa).</p> <p>Przykład: dawka IVIG 1g/kg mc. podawana co 3 tygodnie może być zamieniona na dawkę 0,33 g/kg mc. produktu Hizentra podawaną raz na tydzień. Tygodniową dawkę można podzielić na mniejsze dawki i podawać wymaganą ilość razy na tydzień. W przypadku podawania dawki co 2 tygodnie, dawka tygodniowa produktu Hizentra powinna być podwojona. Może być konieczne dostosowanie dawki w celu osiągnięcia oczekiwanej odpowiedzi klinicznej. Indywidualna odpowiedź kliniczna pacjenta powinna stanowić podstawę do ustalania odpowiedniej dawki. W przypadku pogorszenia stanu klinicznego dawkę można zwiększyć do zalecanej maksymalnej dawki 0,4 g./kg mc. na tydzień. Leczenie podtrzymujące produktem Hizentra nie było badane przez okres dłuższy niż 18 miesięcy. Indywidualny czas trwania jakiegokolwiek leczenia dłuższego niż 18 miesięcy powinien być oparty o odpowiedź pacjenta i wykazaną potrzebę kontynuowania leczenia. Skuteczność produktu Hizentra była</p>

	<p>przedstawiona w porównaniu z placebo po zmianie z podawania immunoglobuliny dożylniej (IVIg). Bezpośrednie dane porównawcze dla produktu Hizentra w porównaniu do IVIG nie są dostępne.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0-18 lat) nie różni się od dawkowania u dorosłych, ponieważ dawkowanie we wszystkich wskazaniach jest zależne od masy ciała i dostosowywane do wyniku klinicznego we wskazaniach terapii zastępczej. Produkt leczniczy Hizentra oceniano u 54 pacjentów z PID w wieku od 2 do &lt;12 lat oraz u 45 pacjentów z grupy młodzieży w wieku od 12 do &lt; 18 lat. Do osiągnięcia pożądanych stężeń IgG w surowicy krwi nie było konieczne dostosowanie dawki specjalnie dla dzieci i młodzieży. Produkt Hizentra nie był oceniany w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z CIDP.</p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>Ponieważ dawkę ustala się w zależności od masy ciała i dostosowuje do odpowiedzi klinicznej w wymienionych wyżej schorzeniach, nie uznaje się potrzeby różnicowania dawek u osób w podeszłym wieku w stosunku do dawkowania u pacjentów w wieku od 18 do 65 lat. W badaniach klinicznych produkt leczniczy Hizentra oceniano u 9 pacjentów z PID w wieku &gt;65 lat i nie było konieczne dostosowywanie dawki w celu uzyskania pożądanych stężeń IgG w surowicy. W badaniach klinicznych produkt leczniczy Hizentra oceniano u 61 pacjentów z CIDP w wieku &gt;65 lat i nie było konieczne dostosowywanie dawki w celu uzyskania pożądanego wyniku klinicznego.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Wyłącznie do podawania podskórnego.</p> <p>Leczenie domowe:</p> <p>Infuzję podskórną w leczeniu domowym powinien rozpoczynać i monitorować wykwalifikowany personel medyczny doświadczony w prowadzeniu pacjentów leczonych w domu. Powinien być stosowany odpowiedni zestaw infuzyjny do podawania podskórnego immunoglobulin. Pacjent lub jego opiekun musi zostać przeszkolony w stosowaniu zestawów do infuzji, prowadzeniu dziennika leczenia, rozpoznawaniu ciężkich działań niepożądanych i postępowaniu w razie ich wystąpienia. Produkt leczniczy Hizentra można wstrzykiwać w takie miejsca jak brzuch, udo, ramię i (lub) bok biodra.</p> <p><u>Szybkość infuzji</u></p> <p>Zalecana początkowa szybkość infuzji zależy od indywidualnych potrzeb pacjenta i nie powinna przekraczać 20 ml/godzinę/miejsce. W razie dobrego tolerowania infuzji jej szybkość można stopniowo zwiększać do 35 ml/godzinę/miejsce dla kolejnych dwóch infuzji. Następnie szybkość infuzji można dalej zwiększać w zależności od tolerancji pacjenta. Można stosować jednocześnie więcej niż jeden zestaw do infuzji. Ilość produktu podawanego w konkretne miejsce może się różnić. U noworodków i dzieci miejsce infuzji powinno być zmieniane po każdych 5-15 ml. U osób dorosłych mogą być podawane dawki do 50 ml/miejsce wstrzyknięcia. Nie ma ograniczeń co do liczby miejsc infuzji. Miejsca infuzji powinny być od siebie oddalone co najmniej o 5 cm.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Pacjenci z hiperprolinemią typu I lub II.</p> <p>Produktu leczniczego Hizentra nie wolno podawać donaczyniowo.</p>

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Hizentra można podawać wyłącznie podskórnie. W razie przypadkowego podania produktu leczniczego Hizentra do naczynia krwionośnego pacjenta może wystąpić wstrząs.

Należy przestrzegać zalecanej szybkości infuzji. W czasie wykonywania infuzji należy cały czas dokładnie monitorować pacjenta i uważnie obserwować pod kątem jakichkolwiek działań niepożądanych. Niektóre działania niepożądane mogą występować częściej u pacjentów, którzy przyjmują normalną immunoglobulinę ludzką po raz pierwszy, lub w rzadkich sytuacjach, kiedy zmienia się ten produkt na inny lub leczenie przerwano na dłużej niż osiem tygodni. Potencjalnych powikłań można często uniknąć, upewniając się, że pacjenci:

- nie wykazują nadwrażliwości na normalną immunoglobulinę ludzką, wstrzykując im początkowo produkt leczniczy z małą szybkością;
- są starannie monitorowani w celu wykrycia jakichkolwiek objawów podczas całego okresu stosowania infuzji. W szczególności podczas podawania pierwszej infuzji oraz w pierwszej godzinie od jej zakończenia należy monitorować pacjentów nieleczonych uprzednio normalną immunoglobuliną ludzką, pacjentów otrzymujących dotychczas alternatywny produkt lub w razie dłuższego odstępu czasu od poprzedniej infuzji, w celu wykrycia objawów ewentualnych działań niepożądanych.

Wszyscy inni pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 20 minut po podaniu produktu leczniczego. Podejrzenie reakcji alergicznych lub anafilaktycznych wymaga natychmiastowego przerwania iniekcji. W razie wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie medyczne.

#### Nadwrażliwość

Rzeczywiste reakcje alergiczne występują rzadko. Mogą one występować w szczególności u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA, których należy leczyć szczególnie ostrożnie. Pacjenci z przeciwciałami przeciwko IgA, dla których leczenie podskórne produktami IgG pozostaje jedyną możliwością, powinni zmienić leczenie na leczenie produktem leczniczym Hizentra tylko pod ścisłym nadzorem medycznym. W rzadkich sytuacjach normalna immunoglobulina ludzka może wywoływać spadek ciśnienia krwi połączony z reakcją anafilaktyczną, nawet u pacjentów, którzy uprzednio dobrze tolerowali leczenie normalną immunoglobuliną ludzką.

#### Powikłania zakrzepowo-zatorowe

Ze stosowaniem immunoglobulin związane było występowanie tętnicznych i żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych, takich jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna. Należy zachować ostrożność u pacjentów z obecnymi wcześniej czynnikami ryzyka incydentów zakrzepowych (takimi jak podeszły wiek, nadciśnienie, cukrzyca i incydenty zakrzepowe lub choroba naczyń w wywiadzie, pacjenci z nabytą lub wrodzoną nadkrzepliwością, pacjenci unieruchomieni przez dłuższy czas, pacjenci z ciężką hipowolemią, pacjenci z chorobami, które zwiększają lepkość krwi). Pacjentów należy poinformować, o pierwszych objawach incydentów zakrzepowo-zatorowych, obejmujących duszność, ból i obrzęk kończyny, ogniskowe, ubytkowe objawy neurologiczne i ból w klatce piersiowej oraz należy im zalecić natychmiastowe zgłoszenie się do lekarza w razie wystąpienia objawów. Przed otrzymaniem immunoglobulin pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni.

#### Zespół jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ang. *Aseptic Meningitis Syndrome*, AMS)

Po dożylnym lub podskórnym podaniu immunoglobulin opisywano występowanie AMS. Zespół zwykle rozpoczyna się kilka godzin do 2 dni po leczeniu immunoglobulinami. AMS charakteryzują następujące przedmiotowe i podmiotowe objawy: silny ból głowy, sztywność karku, senność, gorączka, światłowstręt, nudności i wymioty. U pacjentów z objawami AMS należy przeprowadzić pełne badanie neurologiczne, w tym badania płynu mózgowo-rdzeniowego, w celu wykluczenia innych przyczyn zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Przerwanie leczenia immunoglobulinami może doprowadzić do ustąpienia AMS w ciągu kilku dni bez żadnych następstw. ↓

	<p><u>Informacje na temat bezpieczeństwa w odniesieniu do czynników zakaźnych</u></p> <p>Standardowe środki zapobiegania zakażeniom wynikającym z użycia produktu medycznego przygotowanego z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych pobranych próbek krwi i całych pul osocza pod kątem specyficznych markerów zakażenia oraz wdrożenie skutecznych kroków produkcyjnych mających na celu inaktywację lub usunięcie wirusów. Pomimo tego, podczas podawania produktów medycznych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanymi lub nowo odkrytymi wirusów i innych patogenów. Podejmowane środki uważane są za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak HIV, HBV i HCV, a także wirusów bezotoczkowych HAV i parwowirusa B19. Doświadczenie kliniczne potwierdza brak przypadków przeniesienia wirusowego zapalenia wątroby (WZW) typu A lub parwowirusa B19 za pośrednictwem immunoglobulin. Ponadto przyjmuje się, że zawartość przeciwciał w znacznym stopniu przyczynia się do zapewnienia ochrony przeciwko tym wirusom. Zdecydowanie zaleca się, aby każdorazowo podając pacjentowi produkt leczniczy Hizentra odnotowywać nazwę i numer serii w celu powiązania pacjenta z daną serią tego produktu.</p> <p><u>Zaburzenia wyników testów serologicznych</u></p> <p>Po infuzji immunoglobuliny, przejściowe zwiększenie liczby różnych biernie przenoszonych przeciwciał do krwi pacjenta może spowodować mylące pozytywne wyniki w badaniach serologicznych. Biernie przeniesienie przeciwciał przeciwko antygenom krwinek czerwonych, np. antygenom A, B, D może zakłócić wyniki niektórych testów serologicznych w kierunku przeciwciał reagujących z krwinkami czerwonymi, na przykład testu antyglobulinowego (test Coombsa).</p> <p><u>Zawartość sodu</u></p> <p>Hizentra praktycznie nie zawiera sodu.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Te same ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą dzieci i młodzieży.</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u></p> <p>Te same ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą osób w podeszłym wieku.</p>
<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</b></p>	<p>Terapię należy rozpoczynać i monitorować pod nadzorem lekarza specjalisty doświadczonego w leczeniu niedoboru odporności/CIDP z zastosowaniem immunoglobuliny podskórnej (SCIg).</p>

## 5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Hizentra nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia produkt leczniczy Hizentra jest objęty finansowaniem w ramach programu lekowego B.17 („Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci”) oraz B.62 („Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u pacjentów dorosłych”) (MZ 27/02/2019).

Hizentra®  
immunoglobulina ludzka normalna (SCIg)

w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii

## 6 Rekomendacje agencji HTA

### 6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna podawana podskórną) nie był do tej pory oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

### 6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Hizentra w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

Nie odnaleziono danych dotyczących oceny zasadności finansowania produktu Hizentra na portalach powyższych agencji oceny technologii medycznych.

Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.

Tabela 33. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla leku Hizentra.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	-	-	-



Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC)	-	-	-
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i> (AWMSG)	2018	-	W związku z brakiem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Hizentra we wnioskowanym wskazaniu w momencie oceny technologii, eksperci AWMSG nie mogą zatwierdzić ocenianej interwencji do stosowania w ramach NHS Wales w leczeniu pacjentów z CIDP jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji IVIg (AWMSG 2018).
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH)	-	-	-
Francja	<i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS)	-	-	-
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium</i> (SMC)	-	-	-
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE)	-	-	-
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> (IQWiG)	-	-	-
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> (NCPE)	-	-	-

W wyniku przeszukiwania stron agencji oceny technologii medycznych na świecie nie odnaleziono informacji na temat przeprowadzonych procesów oceny zasadności objęcia finansowaniem produktu leczniczego Hizentra w leczeniu CIDP oraz rekomendacji dotyczących finansowania. Należy jednak zwrócić uwagę, że pomimo braku oceny HTA w wielu krajach oceniana interwencja jest finansowana ze środków publicznych. Poniżej podsumowano odnalezione informacje dotyczące finansowania produktu leczniczego Hizentra we wnioskowanym wskazaniu w innych krajach.

### Finansowanie produktu leczniczego Hizentra w innych krajach

#### Wielka Brytania

Zgodnie z aktualnie obowiązującą listą leków refundowanych w Wielkiej Brytanii Hizentra nie jest finansowana w ramach planu narodowego (*national practices*) i podlega bezpośrednim regulacjom NHS (z ang. *National Health Service*) – jest refundowana zgodnie z założeniami narodowego programu leczenia na żądanie (DMP, z ang. *Demand Management Programme*) i powinna być stosowana zgodnie z zasadami opisanymi w wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych w 2011 roku, jako terapia stosowana w leczeniu specjalistycznym i opiece systemowej (*NHS 2019*). Wg danych przedstawionych na portalu szkockiego NHS na liście refundacyjnej z kwietnia 2019 r. nie odnaleziono informacji o refundacji produktu leczniczego Hizentra (*NHS Scotland 2019*). Na głównym portalu NHS odnaleziono również dokument stanowiący wytyczne dotyczące przejścia z IVIg na SCIg (Hizentra) u chorych z rozpoznaniem CIDP (*NHS 2018*).

#### Dania

Na portalu *Danish Medicines Agency* odnaleziono informację dotyczącą refundacji produktu leczniczego Hizentra (*DMA 2019*).

#### Cypr

Na portalu ministerstwa zdrowia Cypru odnaleziono listę leków refundowanych z 18 marca 2019 roku wśród których znajdował się produkt leczniczy Hizentra (*MOH 2019*).

#### Luksemburg

W Luksemburgu całkowity lub częściowy zwrot kosztów leczenia odbywa się w odniesieniu do listy leków refundowanych opublikowanych oficjalnie w „Memorial”. Preparaty zawarte na tej liście należą do trzech kategorii klas związanych z odpowiednim poziomem refundacji: 40% (gdy skuteczność leku

jest umiarkowana, a lek jest przeznaczony do leczenia objawów łagodnych schorzeń), 80% (odnosi się do większości preparatów) oraz 100% (w przypadku technologii medycznych przeznaczonych do stosowania w szczegółowym wskazaniu, składających się z jednej substancji aktywnej, która nie może być zastąpiona inną lub jest istotna w terapii ciężkich lub przewlekłych schorzeń i prawdopodobnie wygeneruje duże koszty dla pacjenta). Na liście refundacyjnej z dnia 1 marca 2019 roku produkt leczniczy Hizentra został objęty finansowaniem 100% (CNS 2019).

### Holandia

Na holenderskim portalu *Netherlands Healthcare Institute* odnaleziono informację o 100% refundacji produktu leczniczego Hizentra we wskazaniu do leczenia przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP) jako terapii podtrzymującej po stabilizacji immunoglobulinami podawanym dożylnie (IVIg). Preparaty lecznicze w Holandii są refundowane przez GVS (*Geneesmiddelen Vergoedingssysteem* – system refundacji leków), chyba że są podawane w szpitalu i dodatkowo umieszczone na liście to finansowane przez NZA (*Nederlandse Zorgautoriteit* – holenderski organ opieki zdrowotnej). Koszty leków są doliczane do podatków. Ceny uwzględniają 9% VAT (NHI 2019).

### Szwecja

Na portalu TLV (*Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket*) odnaleziono informację o objęciu refundacją produktu leczniczego Hizentra w zarejestrowanych wskazaniach, w tym w leczeniu CIDP (TLV 2019).

### Finlandia

Na portalu dotyczącym refundacji leków na terenie Finlandii odnaleziono informację dotyczącą finansowania produktu leczniczego Hizentra na poziomie 40% (refundacja podstawowa). Ponadto, Hizentra jest refundowana na poziomie 100% w przypadku rozpoznania hipogammaglobulinemii lub idiopatycznej trombocytopenii lub granulocytopenii. Refundacją nie jest objęty preparat Hizentra w dawce 200 mg/ml w postaci 10g/50ml (Kela 2019).

### Niemcy

System refundacji leków w Niemczech gwarantuje finansowanie wszystkich produktów leczniczych, zaraz po rejestracji poszczególnych wskazań przez EMA (*European Medicines Agency*). Zgodnie z rozporządzeniem AMNOG (*Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz*) z 2011 roku, wszystkie nowo

zarejestrowane produkty lecznicze podlegają refundacji przez pierwsze 12 miesięcy. Po tym okresie technologie podlegają procesowi oceny refundacyjnej uwzględniającej ocenę skuteczności w porównaniu z istniejącymi standardami leczenia w opraciu o ocenę HTA (*Health Technology Assessment*) wykonaną przez firmę farmaceutyczną. W następnej kolejności niemiecka agencja HTA – IQWiG (*Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) odpowiada za ocenę efektywności klinicznej i kosztowej, a GKV-SV (*GKV-Spitzenverband*) ostatecznie analizuje warunki refundacji w zależności od uzyskanych korzyści zdrowotnych (*Kaczyński 2015*). W przypadku produktu leczniczego Hizentra rejestracja we wskazaniu do leczenia CIDP miała miejsce w 2018 roku, dlatego przez 12 miesięcy od wydania decyzji lek jest finansowany ze środków publicznych w Niemczech.

### Norwegia

Na portalu *Statens Legemiddelverk* dotyczącym refundacji leków na terenie Norwegii odnaleziono produkt leczniczy Hizentra wśród leków refundowanych ze środków publicznych, jednak finansowaniem objęte zostały wskazania (wg ICD-10):

- D80 – niedobór odporności z przewagą defektu odporności humoralnej;
- D81 – mieszane niedobory odpornościowe;
- D82 – niedobór odporności z innymi poważnymi wadami;
- D83 – pospolity zmienny niedobór odporności;
- D84 – inne niedobory odporności (*Legemiddelsok 2019*).

### Austria

Na terenie Austrii decyzje w sprawie zwrotu kosztów leczenia wydaje stowarzyszenie główne decydujące, które dostępne produkty lecznicze zgodnie z aktualnym stanem wiedzy mają efekt terapeutyczny i przynoszą korzyści pacjentom. Zgodnie z listą leków refundowanych z dnia 1 stycznia 2019 roku produkt leczniczy Hizentra został objęty finansowaniem. Refundacja leków w Austrii podlega klasyfikacji na trzy główne obszary: zielony (G), żółty (Y) i czerwony. Hizentra jest refundowana w ramach kategorii Y jako RE1, czyli produkt leczniczy, którego koszty są pokrywane przez fundusze ubezpieczeń zdrowotnych, jeżeli zostały zatwierdzone i są nadzorowane (*SV 2019*).

W tabeli poniżej podsumowano wszystkie odnalezione dane dotyczące refundacji produktu leczniczego Hizentra.

Tabela 34. Informacja na temat refundacji ze środków publicznych produktu Hizentra w leczeniu CIDP.

Kraj (źródło)	Data	Refundacja produktu Hizentra w leczeniu CIDP
Wielka Brytania ( <i>NHS 2019</i> )	11.04.2019 r.	TAK
Dania ( <i>DMA 2019</i> )	23.04.2019 r.	TAK
Cypr ( <i>MOH 2019</i> )	18.03.2019 r.	TAK
Luksemburg ( <i>CNS 2019</i> )	01.02.2019 r.	TAK – refundacja 100%
Holandia ( <i>NHI 2019</i> )	22.03.2019 r.	TAK – refundacja 100%
Szwecja ( <i>TLV 2019</i> )	luty 2019 r.	TAK
Czechy ( <i>SUKL 2019</i> )	23.04.2019 r.	NIE
Łotwa ( <i>NVD 2019</i> )	01.03.2019 r.	NIE
Litwa ( <i>NHIF 2019</i> )	–	NIE
Finlandia ( <i>Kela 2019</i> )	15.03.2019 r.	TAK
Niemcy	–	TAK
Grecja ( <i>MOH 2019a</i> )	10.08.2018 r.	NIE
Norwegia ( <i>Legemiddelsok 2019</i> )	bd.	NIE finansowaniem objęte inne wskazania (szczegóły w tekście)
Austria ( <i>SV 2019</i> )	01.01.2019 r.	TAK

## 7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

W niniejszym dokumencie ocenianą interwencję stanowi preparat ludzkiej immunoglobuliny normalnej (Hizentra) podawanej podskórnie, która zgodnie z informacjami przedstawionymi w charakterystyce produktu leczniczego wskazana jest w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii (ChPL Hizentra 2019).

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 27 lutego 2019 roku w Polsce obowiązuje program lekowy B.67 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, który uwzględnia zastosowanie leczenia wśród pacjentów z rozpoznaniem CIDP. W ramach powyższego programu lekowego finansowaniem objęte są dożylnie immunoglobuliny ludzkie normalne. Preparaty refundowane z tytułu leczenia w ramach programu B.67 to: Flebogamma DIF, Privigen, Kiovig, Panzyga, Ig VENA, Octagam i Octagam 10%. Jednak we wskazaniu do stosowania w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii zarejestrowane są preparaty: Ig VENA, Privigen, Kiovig oraz Octagam 10% (MZ 27/02/2019, ChPL Ig VENA 2018, ChPL Privigen 2018, ChPL Octagam 10% 2018, ChPL Kiovig 2019).

Ze względu na fakt, że dożylnie leczenie immunoglobulinami jest obecnie terapią refundowaną ze środków publicznych w ramach programu B.67, jako komparatory dla ocenianej interwencji (Hizentra) powinno przyjąć się zastosowanie immunoglobulin dożylnych finansowanych w ramach powyższego programu lekowego. Ponadto, celem szerszej analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa na podstawie badań z randomizacją wśród komparatorów należy uwzględnić placebo.

## 8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMIT 2016).

Leczenie podtrzymujące CIDP, u pacjentów u których wystąpiła stabilizacja choroby po podaniu IVIg ma przede wszystkim kontrolować objawy i zapobiegać nawrotom. Z tego względu w ramach punktów końcowych zaleca się oszacowanie odsetka pacjentów z nawrotem CIDP (lub ogólnie odsetka chorych z nawrotem oraz przerywających leczenie). Ponadto, istotne z punktu analizy skuteczności terapii SCIg jest uwzględnienie wyników punktacji skal umożliwiających ocenę niepełnosprawności pacjentów, siły mięśniowej oraz odpowiedzi na leczenie. Wśród kwestionariuszy często stosowanych do oceny postępu CIDP zalicza się:

- Skale oceny niepełnosprawności:
  - CGS (z ang. *Clinical Grading Scale*);
  - INCAT (z ang. *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*);
  - R-ODS (z ang. *Rasch-built Overall Disability Scale*);
  - ODSS (z ang. *Overall Disability Sum Score*);
  - SCALE (z ang. *Neurological Impairment Scale*);
  - 9-HPT (z ang. *Nine-Hole-Peg Test*);
  - 40-MWT (z ang. *40-m-walking test*);
- Skale oceny siły mięśniowej:
  - MRC (z ang. *Medical Research Council*);
  - Siła uścisku dłoni (z ang. *hand grip strength*).
- Skala oceny odpowiedzi na leczenie:
  - CDAS (z ang. *CIDP Disease Activity Status*).

Szczegółowy opis powyższych skal znajduje się w rozdziale 2.4.

Dodatkowo można uwzględnić ocenę stężenia immunoglobulin G w surowicy krwi pacjentów w określonych punktach czasowych. Analizę produktu leczniczego Hizentra należy również poszerzyć o ocenę bezpieczeństwa stosowania preparatu z uwzględnieniem pojawienia się zdarzeń niepożądanych (w tym poważnych) związanych ze stosowaniem leczenia, a także ocenę jakości życia pacjentów. W ra-

mach punktów końcowych oceniających jakość życia pacjentów zaleca się uwzględnienie kwestionariuszy:

- EQ-5D (z ang. *EuroQoL 5 – Dimension Questionnaire*);
- TSQM (z ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire*);
- WPAI-GH (z ang. *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for General Health*).

Kwestionariusz **EQ-5D** stanowi proste narzędzie służące do oceny stanu zdrowia, uwzględniające dwie składowe: 0-100 mm skalę VAS (z ang. *Visual Analog Scale*) oceniającą ogólny stan zdrowia w dniu oceny oraz 5 pytań mających na celu ocenę pięciu domen życia (*van Schaik 2016*). Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), codzienna aktywność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie. Jako następny element oceny chorzy określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych, jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1. Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości wyższych oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia (*Brooks 1996*).

Skala **TSQM** (wersja 1.4) składa się z 14 elementów, które mają na celu ogólną ocenę zadowolenia z leczenia. Punktacja w powyższej skali zawiera się w przedziale od 0 (niskie zadowolenie z terapii) do 100 (wysokie zadowolenie z terapii) (*van Schaik 2016*). Kwestionariusz zawiera pytania oceniające:

- satysfakcję dotyczącą działania danej terapii w zapobieganiu i leczeniu schorzenia;
- satysfakcję dotyczącą sposobu w jaki dana terapia niweluje objawy choroby;
- satysfakcję dotyczącą czasu jaki upływa, aż dana terapia zacznie działać;
- obecność jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych;
- uciążliwość obecnych zdarzeń niepożądanych terapii;
- stopień w jakim zdarzenia niepożądane terapii wpływają na zdrowie fizyczne i możliwość funkcjonowania;
- stopień w jakim zdarzenia niepożądane terapii wpływają na zdrowie psychiczne;



- stopień w jakim zdarzenia niepożądane wpływają na ogólną satysfakcję z terapii;
- poziom trudności stosowania terapii w konkretnej formie;
- poziom trudności w planowaniu kiedy zastosować leczenie;
- wygody stosowania terapii zgodnie z zaleceniami;
- ogólnego przekonania pacjenta, że ta terapia jest korzystna dla niego;
- przekonania pacjenta, że zalety terapii przewyższają jej wady;
- ogólnej satysfakcji z terapii, po uwzględnieniu powyższych punktów (*Atkinson 2004*).

Kwestionariusz **WPAI-GH** został opracowany w celu oceny stanu zdrowia oraz ciężkości objawów na produktywność w pracy i regularną aktywność chorego. Wyższa punktacja w powyższej skali wskazuje na większe upośledzenie i obniżoną produktywność (*van Schaik 2016*). Skala WPAI-GH to kwestionariusz składający się z 6 pytań uwzględniających wpływ choroby/stanu zdrowia na nieobecność w pracy, obniżenie wydajności oraz wpływu na aktywność poza godzinami pracy (*Hermanowski 2013*). Kwestionariusz uwzględnia pytania o aktualne posiadanie zatrudnienia oraz sprecyzowane pytania o konkretne sytuacje, które pojawiły się w ciągu ostatnich 7 dni pracy:

- liczba godzin opuszczonych w pracy w związku z problemami zdrowotnymi;
- liczba godzin opuszczonych w pracy z innych powodów;
- liczba godzin przepracowanych w ciągu ostatnich 7 dni;
- ocena (w skali 0-10, gdzie 0 „problemy zdrowotne nie miały wpływu na pracę”, a 10 „problemy zdrowotne całkowicie uniemożliwiły pracę”) wpływu problemów zdrowotnych na wydajność w trakcie wykonywania pracy;
- ocena (w skali 0-10, gdzie 0 „problemy zdrowotne nie miały wpływu na codzienne czynności”, a 10 „problemy zdrowotne całkowicie uniemożliwiły wykonywanie czynności codziennych”) wpływu problemów zdrowotnych na zdolność wykonywania codziennych czynności, poza pracą zarobkową (*Reilly 2004*);

Istnieje niewiele skal zaprojektowanych do oceny jakości życia wśród pacjentów cierpiących z powodu neuropatii obwodowych. Do tego celu stworzona została skala **IN-QoL** (z ang. *Inflammatory neuropathies quality of life*) powstała na podstawie sześciu powszechnie używanych kwestionariuszy do określenia jakości życia. Kwestionariusz składa się z 45 pytań podzielonych na 10 sekcji. W ocenie uwzględnia się obecność: osłabienia, miotonii, zmęczenia, dolegliwości bólowych. Kolejna część skali ocenia wpływ choroby na poszczególne aspekty życia codziennego: aktywność, niezależność, funkcja społeczna, emocjonalna oraz negatywny obraz własnego ciała. Całkowity wynik skali przedstawia się w postaci

---

odsetka, przy czym wyższe wartości wskazują na gorszą jakość życia (*Vincent 2007, Draak 2017, Kacar 2018*).

## 9 Zakres analiz

### 9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Hizentra do wstrzykiwań podskórnych (ludzka immunoglobulina normalna) (SCIg) w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii (CIDP) w leczeniu podtrzymującym po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg), w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 35. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia (CIDP), po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg)</li> </ul>	<p>Inne neuropatie o innej przyczynie, w tym wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN, <i>multifocal motor neuropathy</i>), atypowe postaci CIDP</p> <p>Stosowanie SCiG bez stabilizacji IVIg lub u chorych nie uzyskujących odpowiedzi na terapię IVIg</p>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<p><b>Ocena produktu Hizentra (SCiG 20%) w leczeniu podtrzymującym:</b> uwzględniono badania, w których zaznaczono że stosowana podskórna IgG to lek Hizentra, w schemacie zalecanym w ChPL Hizentra</p> <p><b>Porównanie ogólne SCiG z IVIg w leczeniu podtrzymującym:</b> dowolny preparat SCiG umożliwiający porównanie z IVIg w ramach prowadzonej próby klinicznej</p>	<p>Inne niezalecane dawkowanie (np. podania bolusowe)</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<b>Porównanie pośrednie Hizentra z IVIg w leczeniu podtrzymującym:</b> IVIg (dowolny preparat)	
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<b>Ocena produktu Hizentra (SCIg 20%):</b> IVIg i placebo <b>Porównanie ogólne SCIg z IVIg:</b> IVIg <b>Porównanie pośrednie Hizentra z IVIg:</b> wspólny komparator (placebo)	Inne niezdefiniowane komparatory
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	Przeżycie całkowite, ryzyko nawrotu CIDP, zmiany wyniku skal: INCAT, I-RODS, MRC, mRS, ODSS, ONLS, siła chwytu, zmiany stężenia IgG w surowicy, testy: 9-HPT, 40-MWT, zmiana izokinetycznej siły mięśniowej (IKS), zmiana parametrów elektrofizjologicznych, ocena jakości życia, ocena satysfakcji z leczenia i preferencji pacjenta, ocena <i>adherence</i> , bezpieczeństwo	Nie uwzględniano dodatkowych analiz <i>post-hoc</i> , oceniających związek charakterystyk wyjściowych lub parametrów klinicznych z odpowiedzią na leczenie, lub prób oceniających czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie Nie uwzględniano punktów końcowych, dla których wyniki podano w podgrupach lub okresach badań, które nie spełniały przyjętych kryteriów odnośnie populacji/interwencji
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i> )	<b>Ocena produktu Hizentra (SCIg 20%):</b> badania RCT, badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez, badania pragmatyczne oraz prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, opisy serii przypadków <b>Porównanie SCIg z IVIg:</b> badania RCT, badania z grupą kontrolną, badania typu pre-test/posttest prezentujące porównanie SCIg vs IVIg <b>Porównanie pośrednie Hizentra z IVIg:</b> badania RCT	<b>Ocena produktu Hizentra (SCIg 20%):</b> wykluczono opisy pojedynczych przypadków <b>Porównanie SCIg z IVIg:</b> wykluczono badania, w których nie przedstawiono porównania SCIg z IVIg <b>Ocena IVIg vs PBO:</b> wykluczano wszystkie badania poza próbami RCT

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

## 9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Hizentra w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku bra-

ku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Hizentra w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 02/04/2012). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

### 9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Hizentra (ludzka immunoglobulina normalna) w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Hizentra jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Hizentra w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na CIDP.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych

dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Hizentra. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia CIDP. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

## 10 Załączniki

### 10.1 Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych

#### 10.1.1 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology

Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono wg następujących kryteriów.

Tabela 36. Klasyfikacja siły zaleceń w aktualnych wytycznych AAAAI (AAAAI 2017).

Jakość dowodów naukowych		Kategorie rekomendacji
Ia	dowody pochodzące z meta-analiz lub randomizowanych badań	
Ib	dowody pochodzące z $\geq 1$ badania randomizowanego	A – w oparciu o dowody I kategorii
IIa	dowody pochodzące z $\geq 1$ prawidłowo zaprojektowanego badania kontrolnego bez randomizacji	B – w oparciu o dowody II kategorii lub ekstrapolowanych z dowodów kategorii I
IIb	dowody pochodzące z $\geq 1$ badania innego typu, prawidłowo zaprojektowanego, <i>quasi</i> -eksperymentalnego	C – w oparciu o dowody III kategorii lub ekstrapolowanych z dowodów kategorii I lub II
III	dowody pochodzące z prawidłowo zaprojektowanego, nieeksperymentalnego badania, jak np. badania porównawcze, badania korelacyjne i przypadki kliniczne	D – w oparciu o dowody IV kategorii lub ekstrapolowanych z dowodów kategorii I lub II lub III
IV	dowody pochodzące z raportów lub opinii ekspertów lub klinicznego doświadczenia autorytetów	NR – nie oceniane

#### 10.1.2 Chińskie wytyczne leczenia CIDP

W niniejszych wytycznych praktyki klinicznej nie odnaleziono opisu jakości dowodów naukowych i kategorii rekomendacji (*Cui 2017*).

#### 10.1.1 American Society for Apheresis

Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono wg następujących kryteriów.

Tabela 37. Klasyfikacja siły zaleceń w aktualnych wytycznych ASFA (*ASFA 2016*).

Rekomendacja	Opis	Jakość dowodów	Zastosowanie
1A	silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości	RCT bez istotnych ograniczeń lub przeważających dowodów pochodzących z badań obserwacyjnych	silna rekomendacja, zalecenie może być zastosowane u większości pacjentów bez zastrzeżeń
1B	silna rekomendacja dowody umiarkowanej jakości	RCT bez istotnych ograniczeń (nie-spójne wyniki, błędna metodyki itd.) lub wyjątkowo silne dowody pochodzące z badań obserwacyjnych	

Rekomendacja	Opis	Jakość dowodów	Zastosowanie
1C	silna rekomendacja dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości	badania obserwacyjne lub serie przypadków	silna rekomendacja, zalecenie może zostać zmieniona, gdy dowody o wyższej jakości będą dostępne
2A	słaba rekomendacja dowody wysokiej jakości	RCT bez istotnych ograniczeń lub przeważających dowodów pochodzących z badań obserwacyjnych	słaba rekomendacja, zalecenie może zostać zmienione w zależności od okoliczności lub cech indywidualnych lub socjalnych pacjenta
2B	słaba rekomendacja dowody umiarkowanej jakości	RCT z istotnymi ograniczeniami (nie-spójność wyników, błędy metodyki itd.) lub wyjątkowo silne dowody pochodzące z badań obserwacyjnych	
2C	bardzo słaba rekomendacja dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości	badania obserwacyjne lub serie przypadków	bardzo słaba rekomendacja, inne zalecenia mogą być stosowane na równi

### 10.1.1 Association of the Scientific Medical Societies in Germany

Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono wg kryteriów zaproponowanych przez agencję *National Institute for Health and Care Excellence*, opublikowane w wytycznych dotyczących wsparcia chorych z demencją oraz ich opiekunów (*NICE-SCIE 2007*).

Tabela 38. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych AWMF (*NICE-SCIE 2007*).

Jakość dowodów naukowych	
1++	wysokiej jakości meta-analiza, przeglądy systematyczne badań RCT lub RCT z niskim RoB
1+	prawidłowo przeprowadzona meta-analiza, przegląd systematyczny lub badania RCT z niskim RoB
1-	metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT z wysokim RoB
2++	wysokiej jakości przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych
2+	Wysokiej jakości badanie kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim RoB i wysokim prawdopodobieństwem przypadkowego powiązania
2-	właściwie przeprowadzone badanie kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim RoB i umiarkowanym prawdopodobieństwem przypadkowych powiązań
2-	badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim RoB u znacznym ryzykiem nieprzypadkowych powiązań
3	badania nie-analityczne (np. przypadek kliniczny, seria przypadków klinicznych)
4	opinia eksperta
<b>badania I kategorii</b> : badania, w których stosuje się zaślepioną próbę kontrolną z użyciem złotego standardu postępowania oraz badanie przeprowadzone wśród pacjentów, którzy odzwierciedlają populację, u której dane postępowanie można zastosować <b>badania II kategorii</b> : wąska populacja (badanie nie odzwierciedla pacjentów, u których dane postępowanie może być zastosowane), brak zaślepienia, badania kliniczno-kontrolne <b>badania III kategorii</b> : badania, które spełniają przynajmniej 2 lub 3 kryteria wymienione powyżej	



### 10.1.2 Croatian Medical Association

Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono wg kryteriów zaproponowanych przez europejskie towarzystwo *European Federation of Neurological Societies*. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 39. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych CMA (CMA 2012).

Jakość dowodów naukowych	Kategorie rekomendacji
<p>prawidłowo przeprowadzone, prospektywne, randomizowane badania kontrolne z zaślepioną oceną punktów końcowych w populacji reprezentatywnej lub prawidłowo przeprowadzony przegląd systematyczny randomizowanych, prospektywnych badań kontrolnych z zaślepioną oceną punktów końcowych przeprowadzonych w reprezentatywnej populacji. Wymagane określenie:</p> <p>a. utajnienie randomizacji</p> <p>b. jasno określone pierwszorzędowe punkty końcowe</p> <p>c. kryteria wykluczenia/włączenia jasno sformułowane</p> <p>d. prawidłowo przedstawione odsetki utrat z obserwacji oraz chorych, którzy przeszli do przeciwnego ramienia badania (<i>crossover</i>) – liczba tych chorych wiąże się z potencjalnie minimalnym ryzykiem błędy systematycznego</p> <p>e. prezentacja charakterystyki wyjściowej pacjentów, brak różnic pomiędzy grupami lub wykonanie odpowiedniego statystycznego dostosowania do uzyskanej różnicy</p>	<p>A – (oceniona jako skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa) wymaga przynajmniej 1 badania klasy I lub co najmniej 2 spójne badania klasy II</p> <p>B – (prawdopodobnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe) wymaga przynajmniej 1 badania klasy II lub znaczących (<i>overwhelming</i>) dowodów II klasy</p> <p>C – (możliwie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe) wymaga przynajmniej 2 badań klasy III</p>
<p>prospektywne badanie kohortowe w dopasowanej grupie chorych w reprezentatywnej populacji pacjentów z zaślepioną oceną punktów końcowych, które spełniają powyższe (a-e) punkty lub randomizowane badania kontrolne w reprezentatywnej populacji, gdy brak spełnienia jednego z kryteriów a-e</p>	
<p>pozostałe badania kontrolne w populacji reprezentatywnej, gdzie ocena punktów końcowych jest niezależna od zastosowanego leczenia</p>	
<p>dowody pochodzące z badań bez próby kontrolnej, serie przypadków, opis przypadku lub opinia eksperta</p>	

### 10.1.3 American Academy of Neurology

Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono wg następujących kryteriów.

Tabela 40. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych AAN (AAN 2011).

Jakość dowodów naukowych	Kategorie rekomendacji
<p>randomizowane badania kontrolne z zaślepioną lub obiektywną oceną punktów końcowych w populacji reprezentatywnej. W badaniu zaprezentowano charakterystykę wyjściową pacjentów oraz nie odnotowano różnic pomiędzy grupami lub przeprowadzono odpowiednie dostosowanie do otrzymanych różnic.</p>	<p>A – (oceniona jako skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa) wymaga przynajmniej 1 badania klasy I lub co najmniej 2 spójne badania klasy II</p> <p>B – (prawdopodobnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe) wymaga przynajmniej 1 badania klasy II lub znaczących (<i>overwhelming</i>) dowodów II klasy</p> <p>C – (możliwie skuteczne, nieskuteczne</p>
<p>I</p> <p>Wymagane określenie:</p> <p>a. utajnienie alokacji</p> <p>b. jasno określone pierwszorzędowe punkty końcowe</p> <p>c. kryteria wykluczenia/włączenia jasno sformułowane</p> <p>d. prawidłowo przedstawione odsetki utrat z obserwacji (co najmniej 80%</p>	

Jakość dowodów naukowych	Kategorie rekomendacji
<p>włączonych pacjentów ukończyło badanie) oraz chorych, którzy przeszli do przeciwnego ramienia badania (<i>crossover</i>) – liczba tych chorych wiąże się z potencjalnie minimalnym ryzykiem błędy systematycznego</p> <p>e. w badaniach, których celem jest udowodnienie hipotezy <i>non-inferiority</i> lub równości:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– autorzy wyraźnie określają istotną klinicznie różnicę, którą należy wykluczyć poprzez zdefiniowanie progę równoważności lub <i>non-inferiority</i></li> <li>– standardowe leczenie zastosowane w badaniu jest podobne do terapii użytych we wcześniejszych badaniach oceniających skuteczność standardowego leczenia (np. dla leku – sposób podania, dawka i zmiany dawkowania)</li> <li>– kryteria włączenia i wykluczenia podczas selekcji pacjentów oraz wyniki podczas terapii standardowej są porównywalne do danych przedstawionych we wcześniejszych badaniach oceniających skuteczność standardowej terapii</li> <li>– interpretacja wyników badania jest oparta na podstawie protokołu i uwzględnia utraty z badania i <i>crossover</i>.</li> </ul>	lub szkodliwe) wymaga $\geq 2$ badań klasy III
II	prospektywne badanie kohortowe w dopasowanej grupie chorych w reprezentatywnej populacji pacjentów z zaślepioną oceną punktów końcowych, które spełniają powyższe (a-e) punkty lub randomizowane badania kontrolne w reprezentatywnej populacji, gdy brak spełnienia jednego z kryteriów a-e
III	pozostałe badania kontrolne w populacji reprezentatywnej, gdzie ocena punktów końcowych jest niezależna od zastosowanego leczenia
IV	dowody pochodzące z badań bez próby kontrolnej, serie przypadków, opis przypadku lub opinia eksperta

### 10.1.4 European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society

Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono wg kryteriów zaproponowanych przez europejskie towarzystwo *European Federation of Neurological Societies*, które zostały przedstawione w rozdziale 10.1.2.

### 10.1.5 American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine

Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono wg następujących kryteriów.

Tabela 41. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych AANEM (AANEM 2009).

Jakość dowodów naukowych
<p>I</p> <p>prospektywne, randomizowane badania kontrolne z zaślepioną oceną punktów końcowych w populacji reprezentatywnej. Wymagane:</p> <p>a. jasno określone pierwszorzędowe punkty końcowe</p>

Jakość dowodów naukowych	
	b. kryteria wykluczenia/włączenia jasno sformułowane
	c. prawidłowo przedstawione odsetki utrat z obserwacji oraz chorych, którzy przeszli do przeciwnego ramienia badania ( <i>crossover</i> ) – liczba tych chorych wiąże się z potencjalnie minimalnym ryzykiem błędy systematycznego
	d. w badaniu przedstawiono charakterystykę wyjściową populacji oraz nie odnotowano różnic pomiędzy grupami lub przeprowadzono odpowiednie dostosowanie do otrzymanych różnic
II	prospektywne badanie kohortowe w dopasowanej grupie chorych w reprezentatywnej populacji pacjentów z zaślepioną oceną punktów końcowych, które spełniają powyższe (a-d) punkty lub randomizowane badania kontrolne w reprezentatywnej populacji, gdy brak spełnienia jednego z kryteriów a-d
III	pozostałe badania kontrolne w populacji reprezentatywnej, gdzie ocena punktów końcowych jest niezależna od zastosowanego leczenia
IV	dowody pochodzące z badań bez próby kontrolnej, serie przypadków, opis przypadku lub opinia eksperta

### 10.1.6 IVIg Expert Working Group

Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono wg następujących kryteriów.

Tabela 42. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych *IVIg Expert Working Group (Provan 2008)*.

Jakość dowodów naukowych	Kategorie rekomendacji
Ia dowody pochodzące z meta-analiz lub randomizowanych badań	
Ib dowody pochodzące z $\geq 1$ badania randomizowanego	A – wymaga przynajmniej 1 badania RCT dobrej jakości oraz zgodności z konkretnymi zaleceniami (dowody Ia, Ib)
IIa dowody pochodzące z 1 prawidłowo zaprojektowanego badania kontrolnego bez randomizacji	B – wymaga dostępności do prawidłowo przeprowadzonych badań, nierandomizowanych dotyczących tematyki zalecenia (dowody IIa, IIb)
IIb dowody pochodzące z $\geq 1$ badania innego typu, prawidłowo zaprojektowanego, <i>quasi</i> -eksperymentalnego	C – wymaga dowodów uzyskanych z raportów komitetów eksperckich lub opinii i/lub klinicznych doświadczeń poszczególnych autorytetów. Wskazuje na brak bezpośrednich badań klinicznych dobrej jakości.
III dowody pochodzące z prawidłowo zaprojektowanego, nieeksperymentalnego badania, jak np. badania porównawcze, badania korelacyjne i przypadki kliniczne	
IV dowody pochodzące z raportów lub opinii ekspertów lub klinicznego doświadczenia autorytetów	

### 10.1.7 National Advisory Committee on Blood and Blood Products

Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono wg następujących kryteriów.

Tabela 43. Klasyfikacja siły rekomendacji w wytycznych *NAC (NAC 2007)*.

Jakość dowodów	
1a	Przegląd systematyczny (z homogenicznością) badań RCT
1b	Indywidualne badania RCT z wąskimi przedziałami ufności, włącznie z prawidłowo zaplanowanymi próbami <i>crossover</i>
1c	Wszystko albo nic*
2a	Przegląd systematyczny (z homogenicznością) badań kohortowych

Jakość dowodów	
2b	Indywidualne badania kohortowe (włącznie z badaniami RCT niskiej jakości)
2c	Badania wyników leczenia, badania ekologiczne
3a	Przegląd systematyczny (z homogenicznością) badań kliniczno-kontrolnych
3b	Indywidualne badanie kliniczno-kontrolne
4	Opis serii przypadków (badania kohortowe i kliniczno-kontrolne niskiej jakości)
5	Opinie eksperta bez wyraźnej oceny krytycznej lub w oparciu o fizjologię, badania laboratoryjne lub tzw. „pierwsze zasady”

\* spełnione, gdy odnotowano zgon wszystkich pacjentów przed dostępnością leku, ale część chorych teraz przeżyła na tym leczeniu lub gdy odnotowano zgony pacjentów przed dostępnością leku, ale w tym momencie nikt nie zmarł z powodu jego stosowania.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 roku, w ramach programu lekowego B.67 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)” refundacją we wskazaniu do leczenia przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii objęte są preparaty dożylnych immunoglobulin ludzkich normalnych w formie produktów leczniczych: Privigen, Ig VENA, Kiovig oraz Octagam 10%. W poniższych podrozdziałach przedstawiono charakterystyki IVIg refundowanych w ramach programu lekowego B.67 w Polsce.

## 10.2 Opis komparatora – Privigen (ludzka immunoglobulina normalna)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Privigen z dnia 8 kwietnia 2019 (*ChPL Privigen 2019*).

Tabela 44. Opis komparatora – Privigen (ludzka immunoglobulina normalna).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	CSL Behring GmbH Emil-von-Behring-Strasse 76 D-35041 Marburg Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/08/446/001 EU/1/08/446/002 EU/1/08/446/003 EU/1/08/446/004 EU/1/08/446/005 EU/1/08/446/006 EU/1/08/446/007
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 kwietnia 2008 r. Data pierwszego przedłużenia pozwolenia: 28 listopad 2017

<b>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</b>	8 kwietnia 2019 r.						
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	Surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny ludzkie normalne do podawania donaczyniowego						
<b>Kod ATC</b>	J06BA02						
<b>Dostępne preparaty</b>	Privigen 100 mg/ml roztwór do infuzji						
<b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b>	<p>Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG występujące w normalnej populacji. Zwykle jest przygotowywana z puli osocza pochodzącego od co najmniej 1000 dawców. Zawiera rozkład podklas immunoglobuliny G zbliżony do występującego w osoczu zdrowego człowieka. Właściwe dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nieprawidłowo zmniejszone stężenie immunoglobulin G do wartości prawidłowych. Mechanizm działania produktu leczniczego podawanego we wskazaniach innych niż leczenie zastępcze nie jest w pełni wyjaśniony, ale wiadomo, że obejmuje działanie immunomodulujące. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Privigen były oceniane w 6 prospektywnych otwartych badaniach wielośrodkowych prowadzonych na jednej grupie pacjentów w Europie (badania dotyczące ITP, PID i CIDP) oraz USA (badanie dotyczące PID).</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p><i>Wchłanianie</i></p> <p>Immunoglobulina ludzka normalna po podaniu dożylnym cechuje się natychmiastową i całkowitą biodostępnością w układzie krążenia biorcy.</p> <p><i>Dystrybucja</i></p> <p>Ulega względnie szybkiej dystrybucji pomiędzy osoczem, a płynem pozanaczyniowy; stan równowagi pomiędzy kompartmentem naczyniowym i pozanaczyniowym osiągany jest po upływie około 3-5 dni.</p> <p><i>Eliminacja</i></p> <p>IgG i kompleksy IgG ulegają rozkładowi w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego. Okres półtrwania może różnić się u poszczególnych pacjentów. Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Privigen zostały określone w badaniu klinicznym przeprowadzonym u pacjentów z PID. Farmakokinetykę oceniano u dwudziestu pięciu pacjentów w wieku 13-69 lat. W badaniu tym średni okres półtrwania wynosił 36,6 dnia u pacjentów z PID. U trzynastu pacjentów z PID w wieku od 3 do 65 lat przeprowadzono dodatkowe badanie kliniczne. W badaniu tym średni okres półtrwania produktu leczniczego Privigen wynosił 31,1 dnia. W tabeli poniżej przedstawiono parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Privigen u pacjentów z PID.</p>						
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Badanie podstawowe (N=25) ZLB03_002CR Mediana (zakres)</th> <th>Badanie rozszerzone (N=13) ZLB05_006CR Mediana (zakres)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C<sub>maks</sub> (maksymalne, g/l)</td> <td>23,4 (10,4-34,6)</td> <td>26,3 (20,9-32,9)</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	Badanie podstawowe (N=25) ZLB03_002CR Mediana (zakres)	Badanie rozszerzone (N=13) ZLB05_006CR Mediana (zakres)	C <sub>maks</sub> (maksymalne, g/l)	23,4 (10,4-34,6)
Parametr	Badanie podstawowe (N=25) ZLB03_002CR Mediana (zakres)	Badanie rozszerzone (N=13) ZLB05_006CR Mediana (zakres)					
C <sub>maks</sub> (maksymalne, g/l)	23,4 (10,4-34,6)	26,3 (20,9-32,9)					

	$C_{\min}$ (minimalne, g/l)	10,2 (5,8-14,7)	12,3 (10,4-18,8) (harmonogram 3-tygodniowy) 9,4 (7,3-13,2) (harmonogram 4-tygodniowy)
	$T_{1/2}$ (dni)	36,6 (20,6–96,6)	31,1 (14,6-43,6)
	$C_{\max}$ , maksymalne stężenie w surowicy; $C_{\min}$ , minimalne stężenie w surowicy, $t_{1/2}$ , okres półtrwania w fazie eliminacji.		
	<i>Dzieci i młodzież</i>		
	Nie zaobserwowano różnic w zakresie parametrów farmakokinetycznych pomiędzy objętymi badaniami pacjentami dorosłymi i dziećmi z PID. Brak jest danych na temat właściwości farmakokinetycznych u pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży z CIDP.		
Wskazanie	<u>Leczenie zastępcze u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w następujących przypadkach:</u>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zespoły pierwotnego niedoboru odporności (PID) z zaburzeniem produkcji przeciwciał</li> <li>• Wtórny niedobór odporności (SID) u pacjentów cierpiących z powodu ciężkich lub nawracających infekcji, nieskutecznego leczenia przeciwbakteryjnego i zarówno potwierdzonej nieskuteczności przeciwciał specyficznych (PSAF)* lub poziomem IgG w surowicy &lt; 4g/l</li> </ul> <p>PSAF = nieskuteczność wytworzenia co najmniej 2-krotnego wzrostu poziomu przeciwciał IgG przeciwko antygenowi polisacharydowej i polipeptydowej szczepionki przeciwko pneumokokom.</p>		
Dawkowanie i sposób podawania	<u>Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w następujących przypadkach:</u>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu zwiększenia liczby płytek krwi.</li> <li>• Zespół Guillaina-Barrégo.</li> <li>• Choroba Kawasaki.</li> <li>• Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP). Dostępne jest tylko ograniczone doświadczenie w stosowaniu dożylnych immunoglobulin u dzieci z CIDP. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)</li> </ul> </li> </ul>		
Dawkowanie i sposób podawania	<b>Dawkowanie</b>		
	<p>Dawka i schemat dawkowania zależą od wskazania do stosowania produktu leczniczego. W leczeniu zastępczym może być konieczne indywidualne dostosowanie dawki dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej. Poniższe schematy dawkowania podane są jako ogólne wytyczne.</p> <p><u>Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa wynosi 2 g/kg mc. w dawkach podzielonych w ciągu 2 do 5 kolejnych dni. Następnie podaje się dawkę podtrzymującą 1 g/kg mc. w dawkach podzielonych w ciągu 1 do 2 kolejnych dni co 3 tygodnie.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b></p> <p>Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0- 18 lat) nie różni od dawkowania u osób dorosłych, ponieważ dawkowanie jest zależne od masy ciała i</p>		

	<p>dostosowane do odpowiedzi klinicznej uzyskiwanej w wymienionych wyżej schorzeniach.</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Do podawania dożylnego. Immunoglobulina ludzka normalna powinna być podawana w infuzji dożylniej z początkową szybkością infuzji wynoszącą 0,3 ml/kg mc./godz. przez około 30 minut. Jeżeli pacjent dobrze toleruje infuzję, szybkość podawania może być stopniowo zwiększona maksymalnie do 4,8 ml/kg mc./godz. U pacjentów z PID, którzy dobrze tolerowali infuzję leku z szybkością 4,8 ml/kg mc./godz., szybkość infuzji można stopniowo zwiększyć maksymalnie do 7,2 ml/kg mc./godz. Jeśli przed infuzją konieczne jest rozcieńczenie, Privigen może zostać rozcieńczony 5% roztworem glukozy do końcowego stężenia 50 mg/ml (5%).</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie, zwłaszcza u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA. Pacjenci z hiperprolinemią typu I i II.</p>
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p>Występowanie pewnych ciężkich działań niepożądanych może być związane z szybkością infuzji. Należy ściśle przestrzegać zalecanej szybkości infuzji. Należy dokładnie monitorować stan pacjenta i obserwować uważnie w celu wykrycia jakichkolwiek objawów niepożądanych podczas infuzji.</p> <p>Pewnie działania niepożądane mogą występować częściej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku dużej szybkości infuzji,</li> <li>• u pacjentów z hipogammoglobulinemią lub agamaglobulinemią, z niedoborem IgA lub bez niedoboru IgA,</li> <li>• u pacjentów otrzymujących immunoglobulinę ludzką normalną po raz pierwszy lub, w rzadkich przypadkach, po zmianie produktu z immunoglobuliną ludzką normalną na inny lub po dłuższej przerwie od czasu poprzedniej infuzji.</li> </ul> <p>Można uniknąć potencjalnych powikłań, upewniając się, że pacjenci:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie wykazują nadwrażliwości na immunoglobulinę ludzką normalną, podając początkowo produkt z niewielką szybkością (0,3 ml/kg mc./godz.),</li> <li>• są starannie monitorowani w celu wykrycia jakichkolwiek objawów podczas całego okresu infuzji. W szczególności podczas podawania pierwszej infuzji i w pierwszej godzinie od jej zakończenia należy monitorować pacjentów nieleczonych uprzednio immunoglobuliną ludzką normalną, pacjentów otrzymujących dotychczas alternatywny produkt Ig iv., lub w razie dużego odstępu czasu od poprzedniej infuzji, w celu wykrycia objawów możliwych działań niepożądanych. Wszyscy inni pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 20 minut po podaniu produktu leczniczego.</li> </ul> <p>W razie wystąpienia działania niepożądanego należy zmniejszyć szybkość infuzji lub przerwać ją. Wymagane leczenie zależy od natury i ciężkości danego działania niepożądanego. W przypadku wstrząsu, należy wdrożyć standardowe przeciwwstrząsowe postępowanie lecznicze.</p> <p>U wszystkich pacjentów dożylnie podanie Ig wymaga</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedniego nawodnienia pacjenta przed rozpoczęciem dożylniej infuzji Ig</li> <li>• monitorowania diurezy</li> <li>• monitorowania stężenia kreatyniny w surowicy</li> </ul>



- unikania jednoczesnego stosowania diuretyków pętlowych.

W przypadku pacjentów z cukrzycą i wymagających rozcieńczenia produktu leczniczego Privigen w celu uzyskania mniejszych stężeń, należy zwrócić uwagę na obecność glukozy w zalecanym roztworze do rozcieńczenia.

#### *Nadwrażliwość*

Rzeczywiste reakcje nadwrażliwości występują rzadko. Mogą one wystąpić u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA. Dożylne podawanie Ig nie jest wskazane u pacjentów z selektywnym niedoborem IgA, u których niedobór IgA jest jedyną niepokojącą nieprawidłowością. W rzadkich przypadkach, immunoglobulina ludzka normalna powoduje spadek ciśnienia krwi z reakcją anafilaktoidalną, nawet u pacjentów, którzy uprzednio tolerowali leczenie immunoglobuliną ludzką normalną.

#### *Niedokrwistość hemolityczna*

Produkt zawierający immunoglobulinę do podawania dożylnego może zawierać przeciwciała grup krwi, które mogą działać jak hemolizyny i wspomagać in vivo opłaszczanie krwinek czerwonych immunoglobuliną, dając dodatni odczyn antyglobulinowy (test Coombsa) i w rzadkich przypadkach powodując hemolizę. Niedokrwistość hemolityczna może być skutkiem dożylnego podawania immunoglobuliny w związku ze wzmogłą sekwestracją krwinek czerwonych. Zgłaszano pojedyncze przypadki zaburzenia czynności nerek i niewydolności nerek w związku z hemolizą, rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego lub zgonu. Następujące czynniki ryzyka są związane z powstawaniem hemolizy: duże dawki podawane zarówno w postaci dawki jednorazowej jak i podzielenie jej na kilka dni; grupa krwi inna niż 0; stan zapalny. Ponieważ zdarzenie to często zgłaszano u pacjentów z grupą krwi inna niż 0, którzy otrzymują duże dawki produktu leczniczego ze wskazań innych niż PID, zaleca się zachowanie zwiększonej ostrożności. W rzadkich wypadkach zgłaszano hemolizę u pacjentów otrzymujących terapię zastępczą PID. Osoby otrzymujące dożylnie immunoglobulinę należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych hemolizy. Jeżeli podczas lub po infuzji dożylny Ig rozwiną się objawy przedmiotowe i (lub) podmiotowe hemolizy, lekarz prowadzący powinien rozważyć przerwanie leczenia infuzjami dożylnymi Ig.

#### *Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (AMS)*

Odnotowano występowanie zespołu zapalenia opon mózgowych w związku z dożylnym leczeniem Ig. Przerwanie leczenia Ig powodowało remisję AMS w przeciągu kilku dni bez następstw. AMS zazwyczaj rozpoczyna się w przeciągu od kilku godzin do 2 dni od dożylnego podania Ig. Wyniki testów płynu mózgowo-rdzeniowego są często dodatnie z pleocytozą do kilku tysięcy komórek na mm<sup>3</sup>, przeważnie z serii granulocytów i zwiększonym stężeniem białka do kilkuset mg/dl. Częstsze występowanie AMS może być związane z leczeniem dużą dawką dożylny Ig (2 g/kg).

#### *Powikłania zakrzepowo-zatorowe*

Istnieją dowody kliniczne wskazujące na związek pomiędzy dożylnym podawaniem Ig i epizodami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zawał mięśnia sercowego, incydent mózgowo-naczyniowy (w tym udar mózgu), zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich, przypuszcza się, że ich występowanie jest związane ze względnym zwiększeniem lepkości krwi wskutek dużej podaży immunoglobulin u pacjentów z grupy ryzyka. Należy zachować ostrożność zlecając i podając infuzje Ig iv. pacjentom z nadwagą i pacjentom z istniejącymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowych (takimi jak podeszły wiek, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca oraz choroba naczyń lub zdarzenia zakrzepowe w wywiadzie, pacjenci z nabytą lub dziedziczną skłonnością do zakrzepicy, pacjenci po długotrwałych okresach unieruchomienia, pacjenci z ciężką hipowolemią i pacjenci z chorobami zwiększającymi lepkość krwi). W przypadku pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia niepożądanych działań zakrzepowo-zatorowych, dożylnie immunoglobuliny należy podawać z minimalną szybkością i w możliwie najmniejszej dawce.

#### *Ostra niewydolność nerek*

Opisywano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów otrzymujących dożylnie Ig. W większości przypadków zidentyfikowano czynniki ryzyka, takie jak istniejąca wcześniej niewydolność nerek, cukrzyca, hipowolemia, nadwaga, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym lub wiek powyżej 65 lat. W przypadku zaburzenia czynności nerek należy rozważyć przerwanie stosowania dożylnej Ig. Wspomniane doniesienia dotyczące zaburzenia czynności lub ostrej niewydolności nerek związane były ze stosowaniem wielu zarejestrowanych produktów Ig iv, zawierających różne substancje pomocnicze, takie jak sacharozę, glukozę i maltozę, jednakże nieproporcjonalnie dużą liczbę wśród nich stanowiły produkty zawierające sacharozę pełniącą rolę stabilizatora. U pacjentów z grup ryzyka można rozważyć zastosowanie produktów Ig iv. niezawierających sacharozy. Privigen nie zawiera sacharozy, maltozy ani glukozy. W przypadku pacjentów z ryzykiem ostrej niewydolności nerek, produkty Ig iv. powinny być podawane z minimalną szybkością infuzji i w najmniejszej stosowanej dawce. Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (ang. *transfusion related acute lung injury* - TRALI). Po leczeniu dożylnymi Ig, w tym produktem Privigen, bardzo rzadko może wystąpić niekardiogeny obrzęk płuc. TRALI charakteryzuje się ciężką niewydolnością oddechową, obrzękiem płuc, hipoksemią, prawidłową pracą lewej komory serca i gorączką. Objawy zwykle pojawiają się 1 do 6 godzin po otrzymaniu leku. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia działań niepożądanych ze strony układu oddechowego. TRALI można leczyć z zastosowaniem tlenoterapii z odpowiednim wspomaganie oddechu.

#### *Wpływ na wyniki testów serologicznych*

Przemijające zwiększenie zawartości różnorodnych, biernie przeniesionych przeciwciał w krwi pacjenta po dożylnym podaniu immunoglobuliny może prowadzić do fałszywie dodatnich wyników testów serologicznych. Biernie przeniesienie przeciwciał przeciwko antygenom krwinek czerwonych, np. antygenom A, B, D może zakłócić wyniki niektórych testów serologicznych w kierunku przeciwciał reagujących z krwinkami czerwonymi, na przykład bezpośredniego testu antyglobulinowego (DAT, bezpośredni test antyglobulinowy).

#### *Czynniki zakaźne*

Privigen wytwarza się z osocza ludzkiego. Standardowe działania zapobiegające zakażeniu wynikającemu z użycia produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych pobranych próbek i całych pul osocza w kierunku swoistych wskaźników zakażeń oraz wdrożenie etapów produkcji w celu skutecznej inaktywacji i (lub) usunięcia wirusów. Pomimo tego nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych podczas podawania produktów otrzymanych z ludzkiej krwi lub osocza. Dotyczy to również nieznanych lub nowo odkrytych wirusów i innych patogenów. Podejmowane środki uważane są za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), a także wirusów bezotoczkowych, jak wirus zapalenia wątroby typu A (HAV) i parwowirus B19. Doświadczenia kliniczne potwierdzają brak przypadków przeniesienia wirusowego zapalenia wątroby (WZW) typu A lub parwowirusa B19 za pośrednictwem produktu immunoglobulin, ponadto przyjmuje się, że zawartość przeciwciał w znacznym stopniu przyczynia się do zapewnienia ochrony przeciwko tym wirusom. Zdecydowanie zaleca się, aby w każdym przypadku podawania produktu Privigen pacjentowi odnotować nazwę i numer serii produktu, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu.

#### *Zawartość sodu*

Privigen zasadniczo nie zawiera sodu.

#### *Dzieci i młodzież*

Dostępne są tylko ograniczone dane, jednakże oczekuje się, że te same ostrzeżenia, środki ostrożności i czynniki ryzyka dotyczą populacji dzieci

	i młodzieży. Wśród zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano, że występujące u dzieci wskazania wymagające dużych dawek Ig iv., w szczególności choroba Kawasaki, wiążą się ze zwiększoną częstością występowania reakcji hemolitycznych, w porównaniu z innymi wskazaniami do stosowania Ig iv. u dzieci.
<b>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</b>	Leczenie zastępcze należy rozpocząć i monitorować pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu niedoboru odporności.

### 10.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Privigen jest refundowany w ramach programów lekowych:

- B.67 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”,
- B.17 „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, W TYM: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 W CAŁOŚCI; D82, W TYM: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, W TYM: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)”,
- B.62 „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D 80 w tym D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D81.9; D 82 w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83 w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.8, D 83.9; D 89.9)” (MZ 27/02/2019).

### 10.3 Opis komparatora – Flebogamma DIF (ludzka immunoglobulina normalna)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Flebogamma DIF z dnia 23 stycznia 2019 r. (*ChPL Flebogamma DIF 2019*).

Tabela 45. Opis komparatora – Flebogamma DIF (ludzka immunoglobulina normalna).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Instituto Grifols, S.A. Can Guasc, 2 - Parets del Vallès 08150 Barcelona - Hiszpania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/07/404/001-005
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2007 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwiecień 2017
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	23 stycznia 2019 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny, ludzka immunoglobulina normalna do stosowania dożylnego	
Kod ATC	J06BA02	
Dostępne preparaty	Flebogamma DIF 50 mg/ml roztwór do infuzji	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p>Immunoglobulina ludzka normalna zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko różnym czynnikom zakaźnym. Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG obecne w normalnej ludzkiej populacji. Zazwyczaj jest produkowana z puli osocza od co najmniej 1000 dawców. Rozkład podklas IgG jest zbliżony do rozkładu w naturalnym osoczu ludzkim. Odpowiednie dawki produktu leczniczego 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, lecz wiadomo, że obejmuje on modulację immunologiczną. W badaniach klinicznych u pacjentów z ITP uzyskano średni znamieny wzrost, ale nadal niższy od normy poziom ilości płytek (64 000/ <math>\mu</math>). Prze-</p>	

	<p>prowadono trzy badania kliniczne produktu Flebogamma DIF. Dwa w leczeniu substytucyjnym u pacjentów z pierwotnymi niedoborami immunologicznymi (jedno zarówno u dorosłych, jak i u dzieci powyżej 10 roku życia oraz drugie u dzieci w wieku od 2 do 16 lat) oraz drugie w leczeniu immunomodulacyjnym u pacjentów z idiopatyczną plamicą małopłytkową.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p>Po podaniu dożylnym biodostępność immunoglobuliny ludzkiej normalnej w krążeniu jest natychmiastowa i całkowita. Proces dystrybucji pomiędzy osoczem a płynem zewnątrznaczyniowym przebiega relatywnie szybko doprowadzając po upływie od 3 do 5 dni do równowagi pomiędzy obszarami wewnątrz- i zewnątrznaczyniowymi. Okres półtrwania produktu Flebogamma DIF 50 mg/ml wynosi ok. 30 - 32 dni. Okres półtrwania może być różny u różnych pacjentów, zwłaszcza u tych z pierwotnym niedoborem odporności. IgG oraz kompleksy IgG ulegają rozpadowi w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie należy spodziewać się różnic w parametrach farmakokinetycznych u dzieci w porównaniu z populacją ogólną.</p>
<p><b>Wskazanie</b></p>	<p><u>Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (2-18 lat) w:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pierwotnych niedoborach immunologicznych, w których występują zaburzenia wytwarzania przeciwciał</li> <li>▪ Hipogammaglobulinemii z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną, u których profilaktyczna antybiotykoterapia okazała się być nieskuteczna.</li> <li>▪ Hipogammaglobulinemii z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów w okresie plateau szpiczaka mnogiego, u których nie wystąpiła reakcja na szczepienie przeciwko pneumokokom.</li> <li>▪ Hipogammaglobulinemii u pacjentów w stanie po transplantacji allogenicznych komórek macierzystych układu hematopoetycznego (HSCT).</li> <li>▪ Nawracających zakażeń bakteryjnych we wrodzonym niedoborze odporności (AIDS).</li> </ul> <p><u>Leczenie immunomodulujące u dorosłych, dzieci i młodzieży (2-18 lat) w:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Immunologicznej plamicy małopłytkowej (ITP) u pacjentów o dużym ryzyku krwawienia lub przed zabiegiem operacyjnym, kiedy niezbędna jest korekcja liczby płytek.</li> <li>▪ Zespole Guillain-Barré.</li> <li>▪ Chorobie Kawasaki.</li> </ul>
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p><b><u>Dawkowanie</u></b></p> <p>Dawki i schemat dawkowania zależą od wskazań. W leczeniu substytucyjnym może być konieczne dostosowanie dawek, indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od uzyskanych parametrów farmakokinetycznych i efektów klinicznych. Zaleca się następujące schematy dawkowania.</p> <p><u>Leczenie substytucyjne zespołów pierwotnych niedoborów odporności</u></p> <p>Należy zastosować taki schemat dawkowania aby osiągnąć stały progowy poziom IgG (poziom przed podaniem kolejnej dawki) nie niższy niż 5 - 6 g/l. Uzyskanie stanu równowagi farmakokinetycznej może wymagać od trzech do sześciu miesięcy leczenia. Zalecana do podania jednorazowa dawka początkowa powinna wynosić od 0,4 - 0,8 g/kg masy ciała, a podawane dawki podtrzymujące nie powinny być mniejsze niż 0,2 g/kg w odstępach od trzech do czterech tygodni. Dawka niezbędna do uzyskania poziomu progowego 5-6 g/l wynosi od 0,2 - 0,8 g/kg/miesiąc. Odstęp</p>

pomiędzy dawkami w okresie stanu równowagi może wynosić od 3 do 4 tygodni. Niezbędne jest oznaczenie poziomów progowych celem dostosowania dawek w zależności od częstości występowania infekcji. W celu redukcji częstości występowania infekcji może być konieczne zwiększenie dawki i podwyższenie poziomu progowego.

Hipogammaglobulinemia w przewlekłej białaczce limfatycznej z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów, u których profilaktyczna antybiotykoterapia okazała się być nieskuteczna; hipogammaglobulinemia z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów w okresie plateau szpiczaka mnogiego, u których nie wystąpiła właściwa reakcja na szczepienie przeciwko pneumokokom; wrodzony AIDS z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi

Zalecana dawka wynosi 0,2 - 0,4 g/kg masy ciała podawana co trzy do czterech tygodni.

Hipogammaglobulinemia u pacjentów w stanie po transplantacji allogenicznych komórek macierzystych układu hematopoetycznego.

Zalecana dawka wynosi 0,2 - 0,4 g/kg masy ciała podawana co trzy do czterech tygodni. Zalecany poziom progowy powinien być utrzymany na poziomie powyżej 5 g/l.

Immunologiczna płamica małopłytkowa

Stosuje się alternatywnie dwa schematy leczenia:

- w pierwszym dniu 0,8 - 1 g/kg masy ciała; dawkę można w razie konieczności powtórzyć raz w ciągu 3 dni
- 0,4 g/kg masy ciała codziennie przez dwa do pięciu dni.

W przypadku nawrotu, leczenie można powtórzyć.

Zespół Guillain-Barré

0,4 g/kg masy ciała dziennie przez 5 dni.

Choroba Kawasaki

Zaleca się podawanie 1,6 - 2,0 g/kg masy ciała w dawkach podzielonych przez 2 do 5 dni lub 2,0 g/kg masy ciała w dawce jednorazowej. Pacjenci powinni jednocześnie otrzymywać kwas acetylosalicylowy.

Zalecane dawkowanie zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Wskazanie	Dawka	Odstępy między dawkami
Leczenie substytucyjne pierwotnych niedoborów odporności	Dawka początkowa: 0,4-0,8 g/kg masy ciała Dawka następna: 0,2-0,8 g/kg masy ciała	co 3 - 4 tygodnie w celu uzyskania poziomu progowego IgG wynoszącego co najmniej 5 - 6 g/l
Leczenie substytucyjne wtórnych niedoborów immunologicznych	0,2-0,4 g/kg masy ciała	co 3 - 4 tygodnie w celu uzyskania poziomu progowego IgG wynoszącego co najmniej 5 - 6 g/l
Wrodzony AIDS	0,2-0,4 g/kg masy ciała	co 3 - 4 tygodnie
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) u pacjentów po transplantacji ko-	0,2-0,4 g/kg masy ciała	co 3 - 4 tygodnie w celu uzyskania poziomu progowego IgG powyżej 5 g/l

	mórek macierzystych układu hematopoetycznego		
	Pierwotna immunologiczna plamica małopłytkowa	0,8-1 g/kg masy ciała / 0,4 g/kg masy ciała na dobę	pierwszego dnia; w razie potrzeby powtórzyć dawkę w ciągu 3 dni / przez 2-5 dni
	Zespół Guillain-Barré	0,4 g/kg masy ciała na dobę	przez 5 dni
	Choroba Kawasaki	1,6-2 g/kg masy ciała lub 2,0 g/kg masy ciała	w dawkach podzielonych przez 2 do 5 dni w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym lub jednorazowo w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym
	<b>Dzieci i młodzież</b>		
	Produkt leczniczy Flebogamma DIF 100 mg/ml jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci w wieku 0 do 2 lat. Dawkowanie u dzieci i młodzieży (2-18 lat), nie różni się od dawkowania u dorosłych we wszystkich wskazaniach polega na przeliczaniu na masę ciała i jest dostosowywane do odpowiedzi skuteczności klinicznej.		
	<b>Sposób podawania</b>		
	Podanie dożylnie.		
	Produkt Flebogamma DIF 100 mg/ml należy podawać w infuzji dożylniej dożylnie przez pierwsze 30 minut z szybkością 0,01 ml/kg masy ciała na minutę. Jeśli infuzja tej dawki jest dobrze tolerowana, szybkość można zwiększyć przez następne 30 minut do 0,02 ml/kg/min. Następnie, gdy produkt jest nadal dobrze tolerowany, szybkość można zwiększyć przez kolejne 30 minut do 0,04 ml/kg/min. Przy dalszej dobrej tolerancji prędkość infuzji można zwiększać o dalsze 0,02 ml/kg/min w odstępach 30 minutowych do maksymalnie 0,08 ml/kg/min. Z dostępnych doniesień wynika, że częstość występowania działań niepożądanych spowodowanych IVIg zależy od szybkości infuzji. Z tego powodu, początkowa prędkość infuzji powinna być wolna. Następnie, jeżeli nie występują reakcje niepożądane, szybkość infuzji można stopniowo zwiększać aż do uzyskania zalecanej szybkości maksymalnej. U pacjentów, u których występują działania niepożądane zaleca się zwolnienie szybkości infuzji do maksymalnej prędkości nie większej niż 0,04 ml/kg/min lub podawanie 5% roztworów IVIg		
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą Nadwrażliwość na ludzkie immunoglobuliny, kiedy u pacjenta obecne są przeciwciała przeciwko IgA Nietolerancja fruktozy U niemowląt i małych dzieci (w wieku 0 – 2 lat), u których wrodzona nietolerancja fruktozy może być jeszcze niezdiagnozowana i groźna dla życia, nie wolno stosować tego produktu leczniczego		
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<b>Sorbitol</b> W każdym mililitrze tego produktu leczniczego znajduje się 50 mg sorbitolu. Z tego powodu produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z wrodzoną nietolerancją fruktozy. U osób z HFI (wrodzona nietolerancja fruktozy) powyżej 2-go roku życia, może pojawić się spontaniczna niechęć do spożywania żywności zawierającej fruktozę, której może towarzyszyć wystąpienie objawów (wymioty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, apatia, zaburzenia wzrostu i niedobór masy ciała). Z tego powodu przed podaniem Flebogamma DIF należy dokładnie zbierać historię choroby z		

uwzględnieniem objawów wrodzonej nietolerancji fruktozy. W przypadkach niezamierzonego podania Flebogamma DIF pacjentom z podejrzeniem nietolerancji fruktozy, należy natychmiast zatrzymać infuzję oraz przywrócić do normy glikemię i ustabilizować funkcje narządów w warunkach oddziały intensywniej terapii.

Nie należy spodziewać się wpływu na wyniki oznaczeń poziomu glukozy we krwi.

Niektóre działania niepożądane wywołane produktem leczniczym mogą być spowodowane szybkością infuzji. Należy ściśle przestrzegać zalecanej szybkości infuzji. Przez cały okres infuzji pacjent powinien być poddany dokładnej obserwacji w kierunku pojawienia się jakichkolwiek działań niepożądanych.

Niektóre działania niepożądane mogą pojawić się częściej:

- w związku z dużą szybkością infuzji
- u pacjentów, którym ludzką immunoglobulinę normalną podaje się po raz pierwszy lub w rzadkich przypadkach, kiedy zmieniono podawany wcześniej produkt leczniczy zawierający ludzką immunoglobulinę normalną na inny oraz u pacjentów, u których podaje się kolejną infuzję po długiej przerwie.

Potencjalnych komplikacji można zwykle uniknąć zapewniając pacjentom:

- wykluczenie nadwrażliwości na ludzką immunoglobulinę, podając pierwszą infuzję powoli z początkową prędkością 0,01 ml/kg masy ciała/min;
- uważnie obserwując pacjenta w trakcie infuzji pod kątem wystąpienia reakcji niepożądanych. Szczególnej uwagi wymagają pacjenci, którym ludzką immunoglobulinę podaje się po raz pierwszy, którym zmieniono podawany wcześniej produkt IVIg na inny oraz pacjenci, którym immunoglobulina podawana jest po długiej przerwie. Tę grupę pacjentów należy obserwować podczas pierwszej infuzji i przez pierwszą godzinę po infuzji, w kierunku wykrycia objawów potencjalnych reakcji niepożądanych. Pozostali pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 20 minut po podaniu produktu.

W przypadku wystąpienia reakcji niepożądanych, należy zmniejszyć szybkość podawania lub przerwać infuzję. Sposób postępowania zależy od rodzaju i nasilenia reakcji niepożądanych. W przypadku wystąpienia wstrząsu należy postępować zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi leczenia wstrząsu.

U wszystkich pacjentów podawanie IVIg wymaga:

- odpowiedniego nawodnienia pacjenta przed rozpoczęciem infuzji IVIg
- monitorowania diurezy
- monitorowania poziomu kreatyniny w surowicy
- unikania równoczesnego stosowania diuretyków pętlowych.

#### **Nadwrażliwość**

Rzeczywiste reakcje nadwrażliwości występują rzadko. Mogą one pojawić się u pacjentów, u których występują przeciwciała przeciwko IgA. Nie ma wskazań do stosowania IVIg u pacjentów z wybiórczym niedoborem IgA, który stanowi jedyną nieprawidłowość w ich stanie zdrowia. W rzadkich przypadkach podanie ludzkiej immunoglobuliny może spowodować spadek ciśnienia krwi z reakcją anafilaktyczną, nawet u tych pacjentów, którzy wcześniej tolerowali leczenie ludzką immunoglobuliną.

#### **Stany zakrzepowo-zatorowe**



Istnieją dowody kliniczne na związek pomiędzy podawaniem IVIg i przypadkami epizodów zakrzepowo-zatorowych, takich jak zawał serca, epizodów naczyniowo-mózgowych (łącznie z udarem mózgu), zatorowości płucnej lub głębokiej zakrzepicy żyłnej. Uważa się, iż w/w zdarzenia wynikają ze wzrostu lepkości krwi pojawiającego się po podaniu dużych dawek immunoglobuliny pacjentom z grup ryzyka. Należy zachować ostrożność zalecając podawanie IVIg pacjentom z otyłością, pacjentom, u których istnieją czynniki sprzyjające stanom zakrzepowo-zatorowym (takie jak podeszły wiek, nadciśnienie, cukrzyca, choroba naczyniowa lub stany zakrzepowe w wywiadzie, nabyta lub wrodzona trombofilią, długie unieruchomienie, ciężka hipowolemia, choroby, w przebiegu których wzrasta lepkość krwi). Pacjentom, u których istnieje ryzyko wystąpienia zakrzepowo-zatorowych działań niepożądanych, IVIg należy podawać w najmniejszej zalecanej dawce i z minimalną prędkością wlewu.

#### **Ostra niewydolność nerek**

Zanotowano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych IVIg. U większości z nich wykryto czynniki ryzyka tych zaburzeń, takie jak: istniejąca wcześniej niewydolność nerek, cukrzyca, hipowolemia, nadwaga, równoczesne przyjmowanie leków o właściwościach nefrotoksycznych lub wiek pacjenta powyżej 65 lat. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek, należy rozważyć przerwanie podawania IVIg. Przypadki zaburzenia funkcji i ostrej niewydolności nerek obserwowano po podaniu wielu dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych zawierających IVIg. W ogólnej liczbie przypadków zaburzeń funkcji nerek i ostrej niewydolności nerek po zastosowaniu różnych produktów immunoglobulin, które zawierały różne substancje pomocnicze (takie jak sacharoza, glukoza lub maltoza), udział tych, które wystąpiły po zastosowaniu immunoglobulin zawierających jako stabilizator sacharozę, był nieproporcjonalnie większy. Dlatego u pacjentów z grup ryzyka należy rozważyć stosowanie IVIg niezawierających tych substancji pomocniczych. Flebogamma DIF nie zawiera sacharozy, maltozy lub glukozy. W przypadku pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, IVIg należy podawać z minimalną szybkością i w możliwie najmniejszej dawce.

#### **Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (AMS)**

Podczas leczenia IVIg obserwowano występowanie zespołu aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. W ciągu kilku dni po przerwaniu leczenia IVIg następowała remisja AMS i ustąpienie objawów bez żadnych konsekwencji. Zespół objawów występuje zwykle po kilku godzinach do 2 dni od podania IVIg. W tych przypadkach badania płynu mózgowo-rdzeniowego często wykazują podwyższoną pleocytozę do kilku tysięcy komórek na mm<sup>3</sup> z przewagą granulocytów oraz wzrost poziomu białka do kilkuset mg/dl. AMS może występować z większą częstością podczas leczenia dużymi dawkami IVIg (2g/kg masy ciała).

#### **Niedokrwistość hemolityczna**

Produkty zawierające IVIg mogą zawierać przeciwciała grup krwi, które mogą działać jak hemolizyny indukując reakcje przeciwciał z erytrocytami i w konsekwencji powodując dodatnią reakcję antyglobulinową (test Coombsa) i w rzadkich przypadkach hemolizę. Podczas leczenia IVIg, wskutek zwiększonej sekwestracji erytrocytów może wystąpić anemia hemolityczna. Dlatego, pacjenci otrzymujący IVIg powinni być również poddani obserwacji w kierunku pojawienia się objawów hemolizy.

#### **Wpływ na wyniki testów serologicznych**

Po podaniu immunoglobuliny może nastąpić przejściowy wzrost poziomu różnych przeniesionych biernie przeciwciał we krwi pacjenta, co może powodować fałszywie dodatnie wyniki testów serologicznych. Biernie przeniesione przeciwciała przeciwko antygenom erytrocytów np. A, B, D mogą zaburzać wyniki testów serologicznych z antygenami krwinek czerwonych, w tym bezpośredniego testu antyglobulinowego (test Coombsa).

#### **Czynniki zakaźne**

Standardowe środki ostrożności stosowane w celu uniknięcia potencjalnych zakażeń wynikających z podawania produktów krwiopochodnych obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe indywidualnych donacji krwi i puli osocza w kierunku specyficznych markerów chorób zakaźnych

	<p>oraz stosowanie skutecznych procedur inaktywacji/usuwania wirusów w procesie produkcji. Pomimo zastosowania powyższych środków ostrożności, kiedy podawane są produkty krwiopochodne nie można całkowicie wykluczyć ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych, w tym nieznanymi dotychczas wirusów lub innych patogenów. Podejmowane środki ostrożności uważane są za skuteczne w stosunku do osłonkowych wirusów takich jak HIV, HBV i HCV oraz wirusów bezosłonkowych takich jak HAV i parwowirus B19. Dostępne dane kliniczne potwierdzają brak możliwości przeniesienia wirusa zapalenia wątroby typu A i parwowirusa B19 wraz z immunoglobulinami, a ponadto uważa się, że obecność przeciwciał w produktach immunoglobulin w istotny sposób podnosi dodatkowo bezpieczeństwo wirusologiczne produktów leczniczych. Stanowczo zaleca się każdorazowe odnotowywanie nazwy i numeru serii stosowanego produktu Flebogamma DIF w celu zapewnienia możliwości przypisania produktu leczniczego o danej nazwie i serii do leczonego nim pacjenta.</p> <p><b>Badanie bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu</b></p> <p>Badanie bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu wykazało, że stosowanie produktu Flebogamma DIF 100 mg/ml jest związane z częstszym występowaniem działań niepożądanych potencjalnie związanych z infuzją, niż w przypadku produktu Flebogamma DIF 50 mg/ml</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b></p> <p>Zaleca się kontrolowanie parametrów życiowych u dzieci i młodzieży podczas podawania produktu Flebogamma DIF</p>
<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</b></p>	<p>Rozpoczęcie i monitorowanie leczenia substytucyjnego powinno odbywać się pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu niedoborów immunologicznych.</p>

### 10.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Flebogamma DIF jest refundowany w ramach programów lekowych:

- B.67 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”,
- B.17 „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, W TYM: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 W CAŁOŚCI; D82, W TYM: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, W TYM: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)”, oraz
- B.62 „ Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D 80 w tym D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D81.9; D 82 w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83 w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.8, D 83.9; D 89.9)” (MZ 27/02/2019).

## 10.4 Opis komparatora – Kiovig (ludzka immunoglobulina normalna)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Kiovig z dnia 5 marca 2019 r. (*ChPL Kiovig 2019*).

Tabela 46. Opis komparatora – Kiovig (ludzka immunoglobulina normalna).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Baxter AG Industriestrasse 67 A-1221 Wiedeń, Austria
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/05/329/001 EU/1/05/329/002 EU/1/05/329/003 EU/1/05/329/004 EU/1/05/329/005 EU/1/05/329/006
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 stycznia 2006 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 grudnia 2010 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	5 marca 2019 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		surowice odpornościowe i immunoglobuliny: normalne immunoglobuliny ludzkie do podawania donaczyniowego
Kod ATC		J06BA02
Dostępne preparaty		Kiovig 100 mg/ml roztwór do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		<b>Właściwości farmakodynamiczne</b> Immunoglobulina ludzka normalna zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym. Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG obecne w normalnej populacji. Przygotowuje się ją zwykle z puli osocza, w której skład wchodzi nie mniej niż 1000 donacji. Ma ona rozkład podklas immunoglobulin G ściśle proporcjonalny do występującego w naturalnym

Hizentra®  
immunoglobulina ludzka normalna (SCIg)

w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii

osoczu ludzkim. Dostatecznie duże dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nienormalnie małe stężenie immunoglobulin G do prawidłowego zakresu. Mechanizm działania produktu leczniczego podawanego ze wskazań innych niż leczenie substytucyjne nie został w pełni wyjaśniony, lecz wiadomo, że obejmuje efekty immunomodulacyjne.

#### Dzieci i młodzież

Nie ma żadnych uzasadnionych teoretycznie ani stwierdzonych w praktyce różnic w działaniu immunoglobulin u dzieci i u dorosłych.

#### Właściwości farmakokinetyczne

Normalna ludzka immunoglobulina po podaniu dożylnym cechuje się natychmiastową i pełną biodostępnością w układzie krążenia biorcy. Ulega ona względnie szybkiej dystrybucji pomiędzy osoczem a płynem zewnątrzkomórkowym; po upływie około 3 do 5 dni powstaje stan równowagi pomiędzy kompartmentami: wewnątrz- i zewnątrznaczyniowym.

Parametry farmakokinetyczne leku Kiovig zostały określone w dwóch badaniach klinicznych przeprowadzonych w USA i Europie u pacjentów z PNO. W tych badaniach leczono łącznie 83 pacjentów w wieku powyżej 2 roku życia, stosując dawki od 300 do 600 mg/kg masy ciała co 21 do 28 dni przez okres od 6 do 12 miesięcy. Średni okres półtrwania dla IgG po podaniu produktu leczniczego Kiovig wyniósł 32,5 dni. Okres półtrwania może różnić się u poszczególnych pacjentów, zwłaszcza w przypadkach pierwotnego niedoboru odporności. Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego podsumowano w poniższej tabeli. Wszystkie parametry analizowano oddzielnie dla trzech grup wiekowych — dzieci (poniżej 12 roku życia, n=5), młodzież (13 do 17 lat, n=10) i dorośli (powyżej 18. roku życia, n=64). Wartości uzyskane w badaniach z produktem leczniczym Kiovig są porównywalne z parametrami opisywanymi dla innych ludzkich immunoglobulin.

Podsumowanie parametrów farmakokinetycznych produktu leczniczego Kiovig						
Parametr	Dzieci (12 lat lub mniej)		Młodzież (13 do 17 lat)		Dorośli (powyżej 18 roku życia)	
	mediana	95% CI	mediana	95% CI	mediana	95% CI
końcowy okres półtrwania (dni)	41,3	20,2 do 86,8	45,1	27,3 do 89,3	31,9	29,6 do 36,1
C <sub>min</sub> (mg/dl)/(mg/kg) (stężenie minimalne)	2,28	1,72 do 2,74	2,25	1,98 do 2,64	2,24	1,92 do 2,43
C <sub>min</sub> (mg/dl)/(mg/kg) (stężenie minimalne)	4,44	3,30 do 4,90	4,43	3,78 do 5,16	4,50	3,99 do 4,78
Odzysk <i>in vivo</i> (%)	121	87 do 137	99	75 do 121	104	96 do 114
Odzysk narastający (mg/dl) (mg/kg)	2,26	1,70 do 2,60	2,09	1,78 do 2,65	2,17	1,99 do 2,44
AUC <sub>0-21d</sub> (g·h/dl) (pole powierzchni pod	1,49	1,34 do 1,81	1,67	1,45 do 2,19	1,62	1,50 do 1,78

	<p>krzywą stężenia w czasie)</p> <p>IgG oraz kompleksy IgG ulegają degradacji w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego.</p>
<p><b>Wskazanie</b></p>	<p>Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zespoły pierwotnych niedoborów odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał</li> <li>▪ Wtórne niedobory odporności (ang. secondary immunodeficiencies, SID) u pacjentów, u których występują ciężkie lub nawracające zakażenia, w przypadku których leczenie przeciwdrobnoustrojowe okazało się nieskuteczne oraz u których brak jest wykrywalnych swoistych przeciwciał (ang. proven specific antibody failure, PSAF)* lub stężenie IgG w surowicy wynosi &lt; 4 g/l.</li> </ul> <p>*PSAF = niemożność uzyskania co najmniej dwukrotnego wzrostu miana przeciwciał IgG w odpowiedzi na szczepionkę polisacharydową i polipeptydową przeciwko pneumokokom</p> <p>Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. ITP) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawień albo przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi.</li> <li>▪ Zespół Guillain-Barré.</li> <li>▪ Choroba Kawasaki (w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym)</li> <li>▪ Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP, z ang. <i>Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy</i>)</li> <li>▪ Wielogniskowa neuropatia ruchowa (ang. <i>multifocal motor neuropathy</i> — MMN).</li> </ul>
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Dawka oraz schemat dawkowania zależą od wskazań do stosowania produktu leczniczego. W terapii zastępczej może zachodzić potrzeba ustalenia indywidualnej dawki leku dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej. Poniższe schematy dawkowania podano jako wskazówkę.</p> <p><i>Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP)</i></p> <p>Dawka początkowa: 2 g/kg w dawkach podzielonych przez okres 2-5 kolejnych dni</p> <p>Dawki podtrzymujące:</p> <p>1 g/kg przez okres 1-2 kolejnych dni co 3 tygodnie</p> <p>Efekt leczenia powinien być oceniany po każdym cyklu; w przypadku braku efektu leczenia po 6 miesiącach leczenie powinno zostać przerwane.</p> <p>W przypadku, gdy leczenie jest skuteczne, decyzja o długoterminowym leczeniu będzie podejmowana wedle uznania lekarza w zależności od odpowiedzi pacjenta i odpowiedzi na leczenie podtrzymujące. Może być konieczne dostosowanie dawkowania i przerw między dawkami do indywidualnego przebiegu choroby.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b></p> <p>Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0-18 lat) nie różni się od dawkowania u dorosłych, ponieważ dla każdego ze wskazań jest określone na podsta-</p>

	<p>wie masy ciała i dostosowane do odpowiedzi klinicznej w stanach wymienionych powyżej.</p> <p><b>Zaburzenia czynności wątroby</b> Brak dowodów wskazujących na konieczność dostosowywania dawki.</p> <p><b>Zaburzenia czynności nerek</b> Nie należy dostosowywać dawki, jeśli nie jest to klinicznie uzasadnione.</p> <p><b>Osoby w podeszłym wieku</b> Nie należy dostosowywać dawki, jeśli nie jest to klinicznie uzasadnione</p> <p><b>Sposób podawania</b> Do stosowania dożylnego. Normalną immunoglobulinę ludzką należy podawać we wlewie dożylnym z początkową prędkością wynoszącą 0,5 ml/kg/godz. przez 30 minut. Przy dobrej tolerancji prędkość podawania można stopniowo zwiększać maksymalnie do wartości 6 ml/kg/godz. Dane kliniczne uzyskane od ograniczonej liczby pacjentów wskazują ponadto, że pacjenci dorośli z pierwotnym niedoborem odporności (PNO) mogą tolerować szybkość podawania aż do 8 ml/kg/godz. Jeżeli wymagane jest rozcieńczenie przed wlewem, to Kiovig można rozcieńczyć 5% roztworem glukozy do docelowego stężenia 50 mg/ml (5% immunoglobulina). W przypadku jakichkolwiek działań niepożądanych zależnych od wlewu należy spowolnić szybkość wlewu dożylnego lub należy przerwać wlew.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</p> <p>Nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie, szczególnie u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA.</p> <p>Pacjenci z selektywnym niedoborem IgA, u których doszło do rozwoju przeciwciał przeciwko IgA, ponieważ podanie produktu zawierającego IgA może spowodować wystąpienie reakcji anafilaktycznej.</p>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p>Niektóre ciężkie działania niepożądane (np. ból głowy, zaczerwienie skóry, dreszcze, ból mięśni, świszczący oddech, tachykardia, ból dolnej części pleców, nudności i obniżone ciśnienie krwi) mogą być związane z prędkością podawania wlewu dożylnego. Należy ściśle przestrzegać zalecanych prędkości podawania. Podczas podawania leku należy starannie monitorować pacjentów i obserwować ich stan, by zauważyć wszelkie objawy niepożądane. Pewne działania niepożądane mogą występować częściej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ w przypadku dużej prędkości podawania wlewu dożylnego</li> <li>▪ u pacjentów otrzymujących normalną immunoglobulinę ludzką po raz pierwszy albo, w rzadkich przypadkach, po zmianie produktu leczniczego normalnej immunoglobuliny ludzkiej lub po dłuższej przerwie od czasu ostatniego podania leku.</li> <li>▪ u pacjentów z nieleczonym zakażeniem lub współistniejącym przewlekłym stanem zapalnym.</li> </ul> <p>Możliwych powikłań można często uniknąć, upewniając się, że pacjenci:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie wykazują nadwrażliwości na normalną immunoglobulinę ludzką poprzez początkowe powolne wstrzyknięcie produktu leczniczego (0,5 ml/kg mc/godz.);</li> <li>▪ w ciągu całego okresu podawania leku są starannie monitorowani w poszukiwaniu wszelkich objawów. Szczególnie pacjenci nie leczeni wcześniej normalną immunoglobuliną ludzką, pacjenci otrzymujący dotychczas alternatywny produkt leczniczy IVIg oraz ci, u których od poprzedniego wlewu upłynął długi okres, powinni być monitorowani podczas podawania pierwszego wlewu i w pierwszej godzinie po jego podaniu w celu</li> </ul>

wykrycia oznak możliwych działań niepożądanych. Wszystkich pozostałych pacjentów należy obserwować przez okres przynajmniej 20 minut po podaniu leku.

W razie wystąpienia działań niepożądanych należy zmniejszyć prędkość podawania leku lub przerwać wlew dożylny. Wymagane leczenie zależy od istoty i ciężkości przebiegu działań niepożądanych. W przypadku wstrząsu należy wdrożyć postępowanie zgodne ze standardami medycznymi dotyczącymi leczenia wstrząsu.

W przypadku wszystkich pacjentów podawanie produktów leczniczychIVIg powoduje konieczność:

- dostatecznego nawodnienia przed rozpoczęciem wlewu dożylnegoIVIg,
- monitorowania objętości wydalanego moczu,
- monitorowania stężenia kreatyniny w surowicy,
- monitorowanie pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy,
- ocena lepkości krwi u pacjentów narażonych na ryzyko zwiększonej lepkości krwi,
- unikania równoczesnego stosowania diuretyków pętlowych.

Jeżeli u pacjentów chorych na cukrzycę wymagane jest rozcieńczenie produktu leczniczego Kiovig do mniejszych stężeń, to można rozważyć użycie do rozcieńczania 5% roztworu glukozy.

#### **Nadwrażliwość**

Rzeczywiste reakcje nadwrażliwości występują rzadko. Anafilaksja może wystąpić u pacjentów:

- z niewykrywalnym stężeniem IgA, u których występują przeciwciała przeciwko IgA
- uprzednio dobrze tolerujących leczenie normalną immunoglobuliną ludzką

W przypadku wstrząsu należy wdrożyć postępowanie zgodne ze standardami medycznymi dotyczącymi leczenia wstrząsu.

#### **Reakcje zakrzepowo-zatorowe**

Istnieją kliniczne dowody potwierdzające związek pomiędzy podawaniemIVIg i epizodami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zawał mięśnia sercowego, incydent naczyniowo-mózgowy (w tym udar), zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich; przypuszcza się, że ich występowanie jest związane z relatywnym wzrostem lepkości krwi wskutek wysokiej podaży immunoglobulin u pacjentów narażonych. Należy zachować ostrożność, przepisując i podając wlewy dożylnyIVIg u pacjentów z nadwagą oraz u pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka epizodów zakrzepowych, (takimi jak miażdżyca tętnic stwierdzona w wywiadzie, liczne sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, podeszły wiek, zmniejszenie pojemności minutowej serca, nadciśnienie, stosowanie estrogenów, cukrzyca, schorzenia naczyniowe bądź epizody zakrzepowe stwierdzone w wywiadzie, u pacjentów z nabytymi lub wrodzonymi zaburzeniami zakrzepowymi, zaburzeniami związanymi z nadkrzepliwością, u pacjentów po długotrwałych okresach unieruchomienia, z ciężką hipowolemią oraz z chorobami zwiększającymi lepkość krwi, u pacjentów z umieszczonymi cewnikami żylnymi oraz u pacjentów otrzymujących szybkie i wysokodawkowe wlewy). U pacjentów otrzymujących leczenieIVIg może wystąpić hiperproteinemia, zwiększenie lepkości surowicy oraz następcza pseudohiponatremia. Lekarze muszą to wziąć pod uwagę, ponieważ rozpoczęcie leczenia hiponatremii (tj. obniżenie ilości wolnej wody w surowicy) u pacjentów z pseudohiponatremią może doprowadzić do dalszego zwiększenia lepkości surowicy i możliwego predysponowania do epizodów zakrzepowo-zatorowych. U pacjentów narażonych na niepożądane reakcje zakrzepowo-zatorowe produktyIVIg należy podawać przy minimalnej stosowanej prędkości wlewu i dawce.

**Ostra niewydolność nerek**

Donoszono o przypadkach ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych produktami leczniczymi IVIg. Obejmują one ostrą niewydolność nerek, ostrą martwicę kanalików nerkowych, nefropatię kanalików bliższych i nerczycę osmotyczną. W większości przypadków zidentyfikowano czynniki ryzyka, takie jak istniejąca wcześniej niewydolność nerek, cukrzyca, hipowolemia, nadwaga, równoczesne stosowanie nefrotoksycznych produktów leczniczych, wiek powyżej 65 lat, posocznica, zwiększona lepkość krwi lub paraproteinemia. W przypadkach zaburzenia czynności nerek należy rozważyć przerwanie leczenia produktami leczniczymi IVIg. Chociaż wspomniane doniesienia dotyczące dysfunkcji i ostrej niewydolności nerek były związane z zastosowaniem wielu dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych IVIg zawierających różne substancje pomocnicze, takie jak sacharoza, glukoza i maltoza, to jednak produkty lecznicze zawierające sacharozę jako stabilizator miały nieproporcjonalnie duży udział w ogólnej liczbie przypadków. W przypadku pacjentów z grup ryzyka można rozważyć zastosowanie produktów leczniczych IVIg, które nie zawierają tych substancji pomocniczych. Produkt leczniczy Kiovig nie zawiera sacharozy, maltozy ani glukozy. W przypadku pacjentów z dużym ryzykiem ostrej niewydolności nerek produkty lecznicze IVIg powinno się podawać z minimalną prędkością wlewu dożylnego oraz w najmniejszych stosowanych dawkach.

**Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI)**

U pacjentów otrzymujących produkty lecznicze IVIg (w tym KIOVIG) zgłaszano niekardiogeny obrzęk płuc (ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc, ang. *Transfusion Related Acute Lung Injury*, TRALI). TRALI charakteryzuje się występowaniem ciężkiego niedotlenienia, duszności, przyspieszonego oddechu, sinicy, gorączki i obniżonego ciśnienia krwi. Objawy TRALI zwykle występują w trakcie lub w ciągu 6 godzin od transfuzji, często w ciągu 1-2 godzin od transfuzji. Z tego powodu pacjenci otrzymujący produkty lecznicze IVIg muszą być monitorowani pod kątem płucnych działań niepożądanych, a w razie wystąpienia takich działań niepożądanych należy natychmiast przerwać wlew dożylny. TRALI jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu i wymaga natychmiastowego leczenia na oddziale intensywnej terapii.

**Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowych (AMS)**

W związku z terapią IVIg zgłaszano zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowych (ang. *aseptic meningitis syndrome*, AMS). Przerwanie terapii IVIg powodowało remisję AMS w ciągu kilku dni bez następstw. Zespół z reguły rozpoczynał się w ciągu od kilku godzin do 2 dni po terapii IVIg. W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego często stwierdza się pleocytozę do kilku tysięcy komórek na mm<sup>3</sup>, głównie granulocytów, oraz stężenia białka podwyższone do kilkuset mg/dl. AMS może występować częściej w związku z leczeniem dużymi dawkami IVIg (2 g/kg). Pacjenci, u których występują takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, powinni zostać poddani dokładnemu badaniu neurologicznemu, w tym badaniom płynu mózgowo-rdzeniowego, w celu wykluczenia innych przyczyn zapalenia opon mózgowych. Przerwanie leczenia IVIg powodowało remisję AMS w ciągu kilku dni bez następstw.

Na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Kiovig nie obserwowano wyraźnej korelacji między AMS oraz wyższymi dawkami. Większą częstość występowania AMS obserwowano u kobiet.

**Niedokrwistość hemolityczna**

Produkty IVIg mogą zawierać przeciwciała grupowe krwi, które mogą działać jak hemolizyny i indukować w warunkach in vivo powlekanie krwinek czerwonych immunoglobulinami, powodując dodatnią bezpośrednią reakcję antyglobulinową (test Coombsa) i rzadko hemolizę. W wyniku terapii IVIg (w tym produktem leczniczym Kiovig) może rozwinąć się niedokrwistość hemolityczna spowodowana zwiększoną sekwestracją krwinek czerwonych. Biorcy IVIg powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych hemolizy.

**Neutropenia/leukopenia**



	<p>Zgłaszano przemijające zmniejszenie liczby neutrofilów i (lub) epizody neutropenii (czasami ciężkie) po zastosowaniu leczenia produktami IVIg. Występują one zwykle w ciągu kilku godzin lub dni po podaniu produktów IVIg i ustępują samoistnie w ciągu 7 do 14 dni.</p> <p><b>Interakcje z testami serologicznymi</b></p> <p>Po podaniu wlewu dożylnego immunoglobulin, przemijające zwiększenie poziomu we krwi różnorodnych biernie przeniesionych przeciwciał, może skutkować fałszywie dodatnimi wynikami testów serologicznych. Bierna transmisja przeciwciał przeciwko antygenom erytrocytów, np. antygenom A, B, D, może zakłócać wyniki niektórych testów serologicznych w kierunku przeciwciał reagujących z krwinkami czerwonymi, na przykład bezpośredniego testu antyglobulinowego (DAT, bezpośredni test Coombsa). Podawanie produktu leczniczego Kiovig może prowadzić do fałszywie dodatnich odczytów oznaczeń zależnych od wykrywania beta-D-glukanów w diagnostyce zakażeń grzybiczych. Ten stan może utrzymywać się przez tydzień po wlewie produktu.</p> <p><b>Czynniki zakaźne</b></p> <p>Produkt Kiovig jest wytwarzany z osocza ludzkiego. Standardowe działania w celu zapobiegania zakażeniom w związku ze stosowaniem produktów leczniczych przygotowywanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych pobranych próbek bądź całych pul osocza w kierunku swoistych markerów zakażenia oraz wprowadzenie skutecznych etapów procesu wytwarzania w celu unieczynienia/usunięcia wirusów. Pomimo to, w przypadku podawania leków przygotowywanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanymi lub pojawiającymi się od niedawna wirusów oraz innych patogenów. Podejmowane środki są uważane za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak HIV, HBV i HCV, a także wirusów bezotoczkowych, takich jak HAV i parwowirus B19. Z doświadczeń klinicznych wynika, że nie występują przypadki transmisji wirusa zapalenia wątroby typu A czy parwowirusa B19 za pośrednictwem produktu leczniczego immunoglobulin; przypuszcza się, że zawartość przeciwciał w leku ma istotny udział w ochronie przeciwko tym wirusom. Zdecydowanie zaleca się, aby w przypadku każdego podania pacjentowi produktu leczniczego Kiovig odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu leczniczego.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b></p> <p>U dzieci i młodzieży nie występują żadne szczególne zagrożenia dotyczące któregoś z wymienionych powyżej zdarzeń niepożądanych. Ta grupa wiekowa może być bardziej podatna na przeciążenie nadmierną objętością płynów</p>
<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</b></p>	<p>Leczenie substytucyjne należy rozpocząć i monitorować pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu niedoborów odporności.</p>

### 10.4.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Kiovig jest refundowany w ramach programów lekowych:

- B.67 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”,

Hizentra®

immunoglobulina ludzka normalna (SCIg)

w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii

- 
- B.17 „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, W TYM: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 W CAŁOŚCI; D82, W TYM: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, W TYM: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)”, oraz
  - B.62 „ Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D 80 w tym D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D81.9; D 82 w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83 w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.8, D 83.9; D 89.9)” (MZ 27/02/2019).

## 10.5 Opis komparatora – Panzyga (ludzka immunoglobulina normalna)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Panzyga z dnia 6 sierpnia 2018 r. (*ChPL Panzyga 2018*).

Tabela 47. Opis komparatora – Panzyga (ludzka immunoglobulina normalna).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Octapharma (IP) SPRL Allée de la Recherche 65 1070 Anderlecht Belgia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	23068
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05/04/2016
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	6 sierpień 2018 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny niespecyficzne ludzkie, do podawania donaczyniowego	
Kod ATC	J06B A02	
Dostępne preparaty	Panzyga, 100 mg/ml, roztwór do infuzji	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p>Immunoglobulina ludzka normalna zawiera głównie immunoglobulinę typu G (IgG) zawierającą szerokie spektrum przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym. Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG występujące w normalnej populacji. Zwykle jest przygotowywana z puli osocza pochodzącego od co najmniej 1 000 donacji. Zawiera rozkład podklas immunoglobuliny G zbliżony do występującego w osoczu zdrowego człowieka. Właściwe dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić patologicznie niskie stężenie immunoglobulin G do wartości prawidłowych. Mechanizm działania we wskazaniach innych niż leczenie zastępcze nie jest w pełni wyjaśniony, ale obejmuje działanie immunomodulujące.</p>	

Hizentra®  
immunoglobulina ludzka normalna (SCIg)

w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii

**Właściwości farmakokinetyczne**

Immunglobulina ludzka normalna dostępna jest w krążeniu pacjenta w całości i natychmiast po podaniu dożylnym. Ulega względnie szybkiej dystrybucji pomiędzy osoczem i płynem pozanaczyniowym; stan równowagi pomiędzy kompartmentem naczyniowym i pozanaczyniowym osiągnięty jest po około 3-5 dniach. Przeciętny okres półtrwania produktu Panzyga wynosi około 26–39 dni. Taki okres półtrwania może być zmienny w zależności od pacjenta, zwłaszcza w przypadku pierwotnego niedoboru odporności. IgG i kompleksy IgG rozkładane są w komórkach przez układ siateczkowo-śródbłonkowy.

**Dzieci i młodzież**

Wyniki badań farmakokinetycznych obejmujących różne grupy wiekowe dzieci i młodzieży podsumowane są w poniższej tabeli, w porównaniu do pacjentów dorosłych.

Zarys charakterystyki farmakokinetycznej wszystkich podklas IgG produktu Panzyga z podziałem na grupy wiekowe (mediany) został podany w tabeli poniżej.

Parametr	Jednostka	Dzieci i młodzież		Dorośli	Wszystkie grupy wiekowe
		≥ 2 do < 12 lat, N = 13	≥ 12 do < 16 lat, N = 12	≥ 16 do ≤ 75 lat, N = 26	N = 51
C <sub>maks</sub>	g/l	18,6	19,3	17,1	18,2
C <sub>min</sub> [zakres]	g/l	10,7 [7,2-16,8]	9,3 [7,4-20,4]	10,1 [6,8-20,6]	9,9 [6,8-20,6]
AUC <sub>0-tau</sub>	h*g/l	6957	6826	7224	7182
t <sub>1/2</sub>	dni	36	33	37	36

**Wskazanie**

Terapia zastępcza u dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku 0-18 lat) w następujących stanach:

- Zespoły pierwotnego niedoboru odporności (PID) z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał
- Hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których profilaktyczna antybiotykoterapia okazała się nieskuteczna.
- Hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w fazie plateau, którzy nie zareagowali na szczepienie przeciwko pneumokokom.
- Hipogammaglobulinemia u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznych komórek macierzystych układu krwiotwórczego (HSCT).
- Wrodzony AIDS z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi.

Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku 0-18 lat) w następujących stanach:

- Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia lub wymagających skorygowania liczby płytek krwi przed operacją.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zespół Guillaina-Barrégo.</li> <li>▪ Choroba Kawasaki.</li> </ul>
Dawkowanie i sposób podawania	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Dawka i schemat dawkowania zależą od wskazania.</p> <p>W terapii zastępczej może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania dla każdego pacjenta w zależności od farmakokinetyki i odpowiedzi klinicznej. Poniższe schematy dawkowania podane są jako ogólne wytyczne.</p> <p><u>Terapia zastępcza w zespołach pierwotnego niedoboru odporności (PID)</u></p> <p>Schemat dawkowania powinien zapewnić minimalne stężenie IgG (oznaczane przed następną infuzją) wynoszące co najmniej 5-6 g/l. Osiągnięcie równowagi wymaga trzech do sześciu miesięcy leczenia. Zalecana dawka początkowa wynosi 0,4 do 0,8 g/kg masy ciała (mc.) jednorazowo, a następnie co najmniej 0,2 g/kg mc. co trzy do czterech tygodni. Dawka wymagana do osiągnięcia stężenia minimalnego 5–6 g/l jest rzędu 0,2-0,8 g/kg mc./miesiąc. Po osiągnięciu stanu równowagi przerwa pomiędzy kolejnymi dawkami wynosi od trzech do czterech tygodni. Stężenie minimalne powinno być oznaczane i analizowane w odniesieniu do częstości występowania zakażeń. Konieczne może być zwiększenia dawkowania, z myślą o zwiększeniu stężenia minimalnego, w celu zmniejszenia wskaźnika zakażeń.</p> <p><u>Hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których profilaktyczna antybiotykoterapia okazała się nieskuteczna; hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w fazie plateau, którzy nie zareagowali na szczepienie przeciwko pneumokokom; wrodzony AIDS z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi</u></p> <p>Zalecana dawka wynosi 0,2 do 0,4 g/kg mc. co trzy do czterech tygodni.</p> <p><u>Hipogammaglobulinemia u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznych komórek macierzystych układu krwiotwórczego.</u></p> <p>Zalecana dawka wynosi 0,2 do 0,4 g/kg mc. co trzy do czterech tygodni. Stężenie minimalne powinno być utrzymywane na poziomie powyżej 5 g/l.</p> <p><u>Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP)</u></p> <p>Są dwa alternatywne schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dawka 0,8-1 g/kg mc. podana w 1. dniu; dawka ta może być powtórzona raz w ciągu 3 dni.</li> <li>▪ Dawka 0,4 g/kg mc. podawana codziennie przez dwa do pięciu dni.</li> </ul> <p>Leczenie takie można powtórzyć, jeżeli dojdzie do nawrotu.</p> <p><u>Zespół Guillaina-Barrégo</u></p> <p>0,4 g/kg mc./dobę przez 5 dni.</p> <p><u>Choroba Kawasaki</u></p> <p>Należy podać 1,6-2,0 g/kg mc. w dawkach podzielonych w ciągu dwóch do pięciu dni lub 2,0 g/kg mc. w dawce jednorazowej.</p> <p>Pacjentom należy podawać jednocześnie kwas acetylosalicylowy.</p> <p>Zalecane dawkowanie podsumowano w tabeli poniżej.</p>

	Wskazanie	Dawka	Odstępy między dawkami
	Leczenie substytucyjne pierwotnych niedoborów odporności	Dawka początkowa: 0,4-0,8 g/kg masy ciała Dawka następna: 0,2-0,8 g/kg masy ciała	co 3 - 4 tygodnie w celu uzyskania poziomu progowego IgG wynoszącego co najmniej 5 - 6 g/l
	Leczenie substytucyjne wtórnych niedoborów immunologicznych	0,2-0,4 g/kg masy ciała	co 3 - 4 tygodnie w celu uzyskania poziomu progowego IgG wynoszącego co najmniej 5 - 6 g/l
	Wrodzony AIDS	0,2-0,4 g/kg masy ciała	co 3 - 4 tygodnie
	Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) u pacjentów po transplantacji komórek macierzystych układu hematopoetycznego	0,2-0,4 g/kg masy ciała	co 3 - 4 tygodnie w celu uzyskania poziomu progowego IgG powyżej 5 g/l
	Pierwotna immunologiczna plamica małopłytkowa	0,8-1 g/kg masy ciała / 0,4 g/kg masy ciała na dobę	pierwszego dnia; w razie potrzeby powtórzyć dawkę w ciągu 3 dni / przez 2-5 dni
	Zespół Guillain-Barré	0,4 g/kg masy ciała na dobę	przez 5 dni
	Choroba Kawasaki	1,6-2 g/kg masy ciała lub 2,0 g/kg masy ciała	w dawkach podzielonych przez 2 do 5 dni w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym lub jednorazowo w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym
	<b>Dzieci i młodzież</b>		
	Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0-18 lat) jest takie same, jak u dorosłych, bowiem dawkowanie przy każdym wskazaniu jest oparte na masie ciała i korygowane stosownie do efektów leczenia wyżej wymienionych stanów patologicznych.		
	<b>Sposób podania</b>		
	Podanie dożylnie. Immunoglobulina ludzka normalna powinna być podawana w infuzji dożylniej przy wstępnej szybkości 0,6 ml/kg mc./godz. przez 30 minut. W razie dobrej tolerancji szybkość podawania może być stopniowo zwiększana do maksymalnie 4,8 ml/kg mc./godz. W przypadku pacjentów z PID, którzy dobrze tolerowali szybkość 4,8 ml/kg mc./godz. można ją dodatkowo zwiększyć do maksymalnie 8,4 ml/kg mc./godz.		
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą Nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie, zwłaszcza u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA.		
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	Występowanie pewnych ciężkich niepożądanych działań leku może być związane z szybkością infuzji. Należy ściśle przestrzegać zalecanych szybkości infuzji. Należy dokładnie monitorować stan pacjenta i obserwować uważnie pod kątem jakichkolwiek objawów przez cały czas infuzji. Pewnie działania niepożądane mogą występować częściej: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ w razie dużej szybkości infuzji,</li> </ul>		

- u pacjentów otrzymujących immunoglobulinę ludzką normalną po raz pierwszy lub, w rzadkich przypadkach, przy zmianie produktu z immunoglobuliną ludzką normalną na inny lub w razie dużego odstępu czasowego od poprzedniej infuzji.

Można uniknąć potencjalnych powikłań, upewniając się, że pacjent:

- nie jest uczulony na immunoglobulinę ludzką normalną podając początkowo produkt z niewielką szybkością (0,6-1,2 ml/kg mc./godz.).
- jest starannie monitorowany pod kątem jakichkolwiek objawów przez cały czas infuzji. W szczególności przez cały czas pierwszej infuzji i przez jedną godzinę od jej zakończenia należy monitorować pacjentów nieleczonych uprzednio immunoglobulinę ludzką normalną, pacjentów, u których zmieniono produkt IVIg lub razie dużego odstępu czasowego od poprzedniej infuzji, w celu wykrycia objawów możliwych działań niepożądanych. Wszyscy inni pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 20 minut po podaniu produktu.

W razie wystąpienia działania niepożądanego należy zmniejszyć szybkość wlewu lub przerwać podawanie produktu. Niezbędne leczenie zależy od charakteru i ciężkości działania niepożądanego.

W razie wystąpienia wstrząsu należy zastosować odpowiednie standardowe postępowanie lecznicze. U wszystkich pacjentów podawanie IVIg wymaga:

- odpowiedniego nawodnienia przed rozpoczęciem infuzji IVIg;
- monitorowania produkcji moczu;
- monitorowania stężenia kreatyniny w surowicy;
- unikania jednoczesnego podawania diuretyków pętlowych.

#### **Nadwrażliwość**

Rzeczywiste reakcje nadwrażliwości występują rzadko. Mogą wystąpić u pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko IgA. Produkty IVIg nie są wskazane do stosowania u pacjentów z selektywnym niedoborem IgA, jeżeli niedobór IgA jest jedyną istotną nieprawidłowością. W rzadkich przypadkach immunoglobulina ludzka normalna może wywołać spadek ciśnienia krwi połączony z reakcją anafilaktyczną, nawet u pacjentów, którzy uprzednio dobrze tolerowali leczenie immunoglobuliną ludzką normalną.

#### **Zakrzep zatorowy**

Istnieją dowody kliniczne wskazujące na związek pomiędzy podawaniem IVIg i zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, jak zawał mięśnia sercowego, zdarzenie naczyniowo-mózgowe (włącznie z udarem), zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich, które, jak się zakłada, związane są ze względnym zwiększeniem lepkości krwi spowodowanym dużym napływem immunoglobuliny u pacjentów wysokiego ryzyka. Należy zachować ostrożność przepisując i podając infuzje IVIg pacjentom otyłym i pacjentom z czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowych (jak zaawansowany wiek, nadciśnienie, cukrzyca oraz choroba naczyń lub zdarzenia zakrzepowe w wywiadzie, pacjenci z nabytą lub dziedziczną skłonnością do zakrzepicy, pacjenci z długim okresem unieruchomienia, pacjenci z ciężką hipowolemią i pacjenci z chorobami zwiększającymi lepkość krwi). U pacjentów z ryzykiem niepożądanych działań zakrzepowo-zatorowych produkty IVIg powinny być podawane z możliwie najmniejszą szybkością infuzji i w możliwie najmniejszej dawce.

#### **Ostra niewydolność nerek**

Opisywano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych IVIg. W większości przypadków zidentyfikowano czynniki ryzyka, jak istniejąca uprzednio niewydolność nerek, cukrzyca, hipowolemia, nadwaga, jednoczesne podawanie produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym lub wiek powyżej 65 lat. W przypadku niewydolności nerek należy rozważyć przerwanie leczenia IVIg. Wspomniane doniesienia o zabu-

rzeniu czynności lub ostrej niewydolności nerek związane były ze stosowaniem wielu zarejestrowanych produktów IVIg zawierających, jako substancje pomocnicze, sacharozę, glukozę i maltozę, jednakże nieproporcjonalnie dużą liczbę wśród nich stanowiły produkty zawierające sacharozę pełniącą rolę stabilizatora. U pacjentów wysokiego ryzyka należy rozważyć użycie produktów IVIg niezawierających tych substancji pomocniczych. Produkt Panzyga nie zawiera sacharozy, maltozy ani glukozy. U pacjentów z ryzykiem ostrej niewydolności nerek produkty IVIg powinny być podawane z możliwie najmniejszą szybkością infuzji i w możliwie najmniejszej dawce.

#### **Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR)**

Istnieją doniesienia o występowaniu aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w związku z leczeniem IVIg. Przerwanie leczenia IVIg powodowało remisję ZOMR w ciągu kilku dni bez żadnych następstw. Zaburzenie to zwykle zaczyna się w ciągu kilku godzin do 2 dni po podaniu produktu IVIg. Badania płynu mózgowo-rdzeniowego dają często wynik dodatni, a pleocytoza wynosi do kilku tysięcy komórek na mm<sup>3</sup> szczególnie granulocytów; stężenie białka jest zwiększone do kilkuset mg/dl. ZOMR może występować częściej przy leczeniu dużymi dawkami IVIg (2 g/kg).

#### **Niedokrwistość hemolityczna**

Produkty IVIg mogą zawierać przeciwciała przeciw grupom krwi, które mogą działać jako hemolizyny i powodować in vivo opłaszczanie czerwonych krwinek immunoglobulinami, powodując dodatni wynik bezpośredniego testu antyglobulinowego (odczynu Coombsa) i, w rzadszych przypadkach, hemolizę. Niedokrwistość hemolityczna może wystąpić po leczeniu IVIg z powodu nasilonej sekwestracji czerwonych krwinek. Należy obserwować pacjentów otrzymujących IVIg pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów hemolizy.

#### **Zaburzenia wyników testów serologicznych**

Przejściowy wzrost zawartości różnych, biernie otrzymanych przeciwciał w krwi pacjenta po dożylnym podaniu immunoglobuliny może prowadzić do fałszywie dodatnich wyników testów serologicznych. Bierne przeniesienie przeciwciał przeciwko antygenom erytrocytów, np. antygenom A, B, D, może zakłócić wyniki niektórych testów serologicznych w kierunku przeciwciał przeciwko krwinkom czerwonym, na przykład bezpośredniego testu antyglobulinowego (odczynu Coombsa).

#### **Czynniki zakaźne**

Standardowe środki ostrożności zapobiegające zakażeniom wynikającym ze stosowania produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych donacji i całych pul osocza w kierunku swoistych markerów zakażenia oraz wprowadzenie skutecznych etapów procesu wytwarzania w celu inaktywacji/usunięcia wirusów. Mimo to, w przypadku podawania produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanymi lub pojawiającymi się od niedawna wirusów i innych patogenów. Podjęte środki uważane są za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, jak HIV, HBV i HCV i wirusów bezotoczkowych, jak HAV i parwowirus B19. Doświadczenie kliniczne potwierdza brak przypadków przeniesienia wirusowego zapalenia wątroby typu A lub parwowirusa B19 za pośrednictwem immunoglobulin; ponadto przyjmuje się, że zawartość przeciwciał w znacznym stopniu przyczynia się do zapewnienia ochrony przeciwko tym wirusom. Zaleca się usilnie, aby w każdym przypadku podawania produktu Panzyga pacjentowi odnotować nazwę i numer serii produktu w celu zachowania związku pacjenta z daną serią produktu.

#### **Zawartość sodu**

Ten produkt leczniczy zawiera nie więcej niż 0,03 mmol (0,69 mg) sodu na ml roztworu. Należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie. Dzieci i młodzież Wymienione specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci.



**Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji**

Terapia zastępcza powinna być rozpoczęta i kontrolowana pod nadzorem lekarza z odpowiednim doświadczeniem w leczeniu niedoborów odporności.

### 10.5.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Panzyga jest refundowany w ramach programów lekowych:

- B.67 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”,
- B.17 „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, W TYM: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 W CAŁOŚCI; D82, W TYM: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, W TYM: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)”, oraz
- B.62 „ Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D 80 w tym D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D81.9; D 82 w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83 w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.8, D 83.9; D 89.9)” (MZ 27/02/2019).

## 10.6 Opis komparatora – Ig VENA (ludzka immunoglobulina normalna)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Ig VENA z października 2018 r. (*ChPL Ig VENA 2018*).

Tabela 48. Opis komparatora – Ig VENA (ludzka immunoglobulina normalna).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Kedrion S.p.A. Loc. Ai Conti, 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca), Włochy.
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	12908
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 maj 2007 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 październik 2010
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	Październik 2018 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny ludzkie normalne do podawania dożylnego	
Kod ATC	J06BA02	
Dostępne preparaty	Ig VENA, 50 g/l, roztwór do infuzji	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Immunoglobulina ludzka normalna zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym. Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG obecne w normalnej populacji. Przygotowana jest zwykle z puli osocza od co najmniej 1000 dawców. Rozkład podklas immunoglobuliny G jest proporcjonalny do rozkładu w osoczu ludzkim. Odpowiednie dawki produktu pozwalają zwiększyć stężenie immunoglobuliny G do wartości prawidłowych. Mechanizm działania we wskazaniach innych niż leczenie substytucyjne nie jest w pełni wyjaśniony, ale obejmuje także działanie immunomodulujące.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Dostępne dane dotyczące badań skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej samej chorobie nie wykazały większych różnic pomiędzy doro-</p>	

	<p>słymi a dziećmi i młodzieżą.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p>Biodostępność w krążeniu biorcy po podaniu dożylnym immunoglobuliny normalnej ludzkiej jest natychmiastowa i całkowita w krążeniu biorcy. Dystrybucja pomiędzy osoczem a płynem zewnątrznaczyniowym zachodzi stosunkowo szybko, po około 3 - 5 dniach zostaje osiągnięta równowaga pomiędzy przestrzenią wewnątrz- i zewnątrznaczyniową. Okres półtrwania immunoglobuliny ludzkiej normalnej wynosi około 26 dni. Okres półtrwania może się różnić u pacjentów, zwłaszcza u tych z pierwotnymi zespołami niedoboru odporności. IgG i kompleksy IgG ulegają rozkładowi w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Dostępne dane dotyczące badań farmakokinetyki w tej samej chorobie nie wykazały większych różnic u dorosłych i u dzieci i młodzieży. Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży z CIDP.</p>
<p><b>Wskazanie</b></p>	<p><u>Leczenie substytucyjne u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (0-18 lat):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w zespołach pierwotnych niedoborów odporności z upośledzonym wytwarzaniem przeciwciał</li> <li>• w hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeniach bakteryjnych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną, u których profilaktyka antybiotykowa była nieskuteczna</li> <li>• w hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeniach bakteryjnych u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na uodpornienie przeciw pneumokokom</li> <li>• w hipogammaglobulinemii u pacjentów po przeszczepie allogenicznym macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. HSCT - haematopoietic stem cell transplantation)</li> <li>• u pacjentów z wrodzonym AIDS z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi.</li> </ul> <p><u>Leczenie immunomodulujące u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży (0-18 lat):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. ITP – <i>primary immune thrombocytopenia</i>) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia lub przed operacją w celu zwiększenia liczby płytek</li> <li>• w zespole Guillaina–Barré</li> <li>• w przewlekłej demielinizacyjnej polineuropatii zapalnej (ang. CIDP - <i>Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy</i>)</li> <li>• w chorobie Kawasaki.</li> </ul>
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Dawka i schemat dawkowania zależą od wskazań.</p> <p>W leczeniu substytucyjnym dawkowanie należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej.</p> <p><i>Przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna (CIDP)</i></p> <p>Dawka początkowa: 2 g/kg przez 4 kolejne dni; zaleca się podawać dawkę początkową co 3-4 tygodnie do osiągnięcia maksymalnego działania</p>

	<p>lecniczego. Dawka podtrzymująca: lekarz prowadzący ustali dawkę podtrzymującą; po uzyskaniu maksymalnego działania zaleca się zmniejszyć dawkowanie i dostosować częstość podawania aż do uzyskania najmniejszej leczniczej dawki podtrzymującej. Wykazano, że dawka początkowa była dobrze tolerowana przez 7 kolejnych cykli terapeutycznych prowadzonych przez ponad 6 miesięcy.</p> <p>Ze względu na rzadkie występowanie przewlekłej demielinizacyjnej polineuropatii zapalnej i w konsekwencji małą liczbę pacjentów ogółem, doświadczenie w stosowaniu immunoglobulin dożylnych u dzieci z CIDP jest ograniczone; z tego względu dostępne są tylko dane z literatury. Jednakże, opublikowane dane są zgodne i wszystkie wykazują, że leczenie IVIg u dorosłych i dzieci jest jednakowo skuteczne, jak w przypadku zatwierdzonych dotychczas wskazań.</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Do podawania dożylnego.</p> <p>Immunoglobulinę ludzką normalną należy podawać dożylnie z początkową z szybkością infuzji 0,46 – 0,92 ml/kg/godz. (10 – 20 kropli na minutę) przez 20 - 30 minut. Jeśli jest dobrze tolerowana, szybkość infuzji można stopniowo zwiększać maksymalnie do 1,85 ml/kg/godz. (40 kropli na minutę). U pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności, którzy tolerują szybkość infuzji 0,92 ml/kg/godz., można stopniowo co 20-30 minut zwiększać szybkość podawania do 2 ml/kg/godz., 4 ml/kg/godz. i maksymalnie do 6 ml/kg/godz., ale tylko jeśli pacjent dobrze toleruje infuzję. Na ogół, dawkowanie i szybkość infuzji muszą być dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta. W zależności od masy ciała pacjenta, dawkowania i występowania działań niepożądanych maksymalna szybkości infuzji może nie zostać osiągnięta. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy natychmiast przerwać wlew a następnie wznowić z odpowiednią dla pacjenta szybkością.</p> <p><b>Populacje szczególne</b></p> <p>U dzieci i młodzieży (0-18 lat) i u osób starszych (&gt;64 lat) początkowa szybkość podawania powinna wynosić 0,46 – 0,92 ml/kg/godz. (10 – 20 kropli na minutę) przez 20 - 30 minut. Jeśli jest dobrze tolerowana, po uwzględnieniu stanu klinicznego pacjenta, szybkość można stopniowo zwiększać maksymalnie do 1,85 ml/kg/godz. (40 kropli na minutę).</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie, szczególnie u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA.</p>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p>Ten produkt leczniczy w 1 ml zawiera 100 mg maltozy jako substancję pomocniczą. Obecność maltozy we krwi może wpływać na wynik badania glukozy, dając fałszywie zawyżony odczyt stężenia glukozy we krwi, co w konsekwencji może prowadzić do niewłaściwego podania insuliny powodującego zagrażającą życiu hipoglikemię i śmierć. Ponadto, przypadki rzeczywistej hipoglikemii mogą pozostać nieleczone, jeśli stan niedocukrzenia będzie zamaskowany fałszywie zwiększonym wynikiem stężenia glukozy.</p> <p>Niektóre ciężkie działania niepożądane mogą być związane z szybkością infuzji. Należy ściśle przestrzegać zalecanej szybkości infuzji. Pacjenci muszą być dokładnie monitorowani i uważnie obserwowani podczas infuzji z powodu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Niektóre działania niepożądane mogą pojawiać się częściej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku zbyt szybkiej infuzji</li> <li>• u pacjentów, którzy otrzymują immunoglobulinę ludzką normalną po raz pierwszy, lub w rzadkich przypadkach, kiedy zmienia się produkt immunoglobuliny ludzkiej normalnej na inny lub gdy produkt podaje się po dłuższej przerwie.</li> </ul> <p>Potencjalnych powikłań można często uniknąć przez upewnienie się, że pacjenci:</p>

- nie są uczuleni na immunoglobulinę ludzką normalną, przez początkowe powolne podawanie produktu (szybkość podawania 0,46 - 0,92 ml/kg/godz.);
- są dokładnie monitorowani w czasie infuzji co do działań niepożądanych. Szczególnie pacjenci otrzymujący immunoglobulinę ludzką normalną po raz pierwszy, pacjenci którzy otrzymywali wcześniej inny produkt IVIg lub w przypadku długiej przerwy od poprzedniej infuzji powinni być monitorowani podczas pierwszej infuzji i przez pierwszą godzinę po pierwszej infuzji, w celu zauważenia objawów potencjalnych działań niepożądanych. Pozostali pacjenci powinni być obserwowani, przez co najmniej 20 minut po infuzji.

W przypadku działania niepożądanego, należy albo zmniejszyć szybkość podawania, albo przerwać podawanie immunoglobulin. Leczenie zależy od rodzaju i ciężkości działania niepożądanego. W przypadku wystąpienia wstrząsu, należy postępować według obecnie obowiązujących standardów medycznych leczenia wstrząsu.

U wszystkich pacjentów podawanie dożylne Ig wymaga:

- odpowiedniego nawodnienia przed rozpoczęciem infuzji Ig
- monitorowania wydalania moczu
- monitorowania poziomu kreatyniny w surowicy
- unikania równoczesnego stosowania diuretyków pętlowych.

#### *Nadwrażliwość*

Rzeczywiste reakcje nadwrażliwości występują rzadko. Mogą pojawić się u pacjentów z przeciwciałami przeciw IgA. IVIg nie jest wskazany u pacjentów z selektywnym niedoborem IgA, w którym niedobór IgA jest jedynym ważnym zaburzeniem. W rzadkich przypadkach immunoglobulina ludzka normalna może spowodować spadek ciśnienia krwi z reakcją anafilaktyczną, nawet u pacjentów, którzy wcześniej dobrze tolerowali leczenie immunoglobuliną ludzką normalną.

#### *Choroba zakrzepowo-zatorowa*

Istnieją kliniczne dowody na związek pomiędzy podawaniem dożylnym Ig a przypadkami zakrzepowo-zatorowymi takimi jak zawał serca, epizod naczyniowo-mózgowy (w tym udar), zakrzep tętnicy płucnej i zakrzepica żył głębokich, które uważa się za mające związek ze względny zwiększeniem lepkości krwi po intensywnym podaniu immunoglobuliny u pacjentów z grupy ryzyka. Należy zachować ostrożność w przepisywaniu i podawaniu IVIg pacjentom otyłym i pacjentom, u których istnieje ryzyko wystąpienia stanów zakrzepowych (takich jak podeszły wiek, nadciśnienie, cukrzyca i choroby naczyniowe lub stany zakrzepowe w wywiadzie, nabyte lub wrodzone zaburzenia krzepliwości, długotrwałe unieruchomionych, pacjentów z ciężką hipowolemią, pacjentów z chorobami objawiającymi się zwiększeniem lepkości krwi). U pacjentów z ryzykiem niepożądanych reakcji zakrzepowo-zatorowych, immunoglobuliny do stosowania dożylnego powinny być podawane z minimalną szybkością infuzji i w możliwie najmniejszej stosowanej dawce.

#### *Ostra niewydolność nerek*

Odnotowano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych immunoglobulinami do stosowania dożylnego. U większości z nich zidentyfikowano czynniki ryzyka, takie jak istniejąca uprzednio niewydolność nerek, cukrzyca, poważne zmniejszenie objętości krwi krążącej, nadwaga, równoczesne przyjmowanie produktów o właściwościach nefrotoksycznych lub wiek powyżej 65 lat. W przypadku upośledzenia czynności nerek, należy rozważyć przerwanie dożylnego podawania Ig. Doniesienia o zaburzeniu czynności nerek i ostrej niewydolności nerek dotyczyły stosowania wielu licencjonowanych produktów dożylnych immunoglobulin zawierających różne substancje pomocnicze takie jak sacharoza, gluko-

za i maltoza. W ogólnej liczbie przypadków, udział produktów zawierających sacharozę jako stabilizator, był nieproporcjonalnie większy. U pacjentów z grupy ryzyka można rozważyć stosowanie produktów dożylnych immunoglobulin niezawierających tych substancji pomocniczych. Ig VENA, zawiera maltozę. U pacjentów z ryzykiem ostrej niewydolności nerek, immunoglobuliny dożylne powinny być podawane z minimalną szybkością infuzji i w możliwie najmniejszej stosowanej dawce.

#### *Aseptyczne zapalenie opon mózgowych*

W czasie leczenia dożylnymi immunoglobulinami odnotowano występowanie zespołu aseptycznego zapalenia opon mózgowych (ang. AMS - *aseptic meningitis syndrome*). Przerwanie leczenia IVIg powodowało remisję AMS w ciągu kilku dni bez wystąpienia następstw. Zespół z reguły rozpoczyna się w ciągu kilku godzin do 2 dni od zastosowania IVIg. W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego często stwierdza się pleocytozę do kilku tysięcy komórek na mm<sup>3</sup>, głównie granulocytów, oraz stężenia białka podwyższone do kilkuset mg/dl. AMS może występować częściej w związku z leczeniem dużymi dawkami IVIg (2 g/kg).

#### *Niedokrwistość hemolityczna*

Produkty immunoglobuliny dożylny mogą zawierać przeciwciała grup krwi, które mogą działać jak hemolizyny i indukować w warunkach in vivo opłaszczanie krwinek czerwonych immunoglobuliną, powodując dodatnią bezpośrednią reakcję antyglobulinową (test Coombs'a) oraz, rzadko, hemolizę. Niedokrwistość hemolityczna może rozwinąć się w czasie leczenia IVIg w wyniku wzmożonej sekwestracji krwinek czerwonych. Pacjenci otrzymujący dożylnie immunoglobulinę powinni być monitorowani ze względu na możliwość wystąpienia klinicznych objawów hemolizy.

#### *Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI, ang. Transfusion related acute lung injury)*

U pacjentów otrzymujących produkty lecznicze IVIg zgłaszano pewne przypadki ostrego niekardiogenego obrzęku płuc (ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc - TRALI). TRALI charakteryzuje się ciężkim niedotlenieniem (hipoksja), niewydolnością oddechową, zaburzeniami oddychania, sinicą, gorączką i niedociśnieniem. Objawy TRALI zwykle pojawiają się w czasie 6 godzin po podaniu produktu IVIg, często w ciągu 1-2 godzin. Dlatego, należy monitorować pacjentów; w przypadku wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu oddechowego należy natychmiast zaprzestać infuzji IVIg. Wystąpienie TRALI może zagrażać życiu, wymaga natychmiastowego leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej.

#### *Wpływ na wyniki testów serologicznych*

Po wstrzyknięciu immunoglobuliny, przejściowy wzrost we krwi pacjenta biernie przeniesionych różnych przeciwciał może spowodować fałszywie dodatnie wyniki testów serologicznych. Biernie przeniesienie przeciwciał przeciw antygenom erytrocytów, np. A, B, D mogą wpływać na wyniki niektórych testów serologicznych na przeciwciała dla czerwonych krwinek np. bezpośredniego testu antyglobulinowego (DAT, test Coombs'a).

#### *Czynniki zakaźne*

Standardowe środki zapobiegające zakażeniom wynikającym ze stosowania produktów leczniczych wytwarzanych z ludzkiej krwi lub osocza, obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe indywidualnych donacji i puli osocza w kierunku swoistych markerów zakażeń i włączenie w proces produkcji skutecznych metod inaktywacji/usuwania wirusów. Jednakże nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych przez produkt leczniczy przygotowany z ludzkiej krwi lub osocza. Odnosi się to również do nieznanymi lub niedawno poznanych wirusów i innych patogenów. Uważa się, że przedsięwzięte środki zapobiegawcze są skuteczne w stosunku do wirusów otoczkowych, takich jak HIV, HBV i HCV, oraz do wirusów bezotoczkowych, takich jak HAV. Środki te mogą mieć ograniczoną skuteczność przeciwko wirusom bezotoczkowym, takim jak parwowirus B19. Z dotychczasowego doświadczenia klinicznego wynika, że produkty immunoglobulin nie przenoszą wirusa zapalenia wątroby typu A lub parwowirusa B19 i przyjmuje się również, że zawarte przeciwciała mają znaczący udział w zabezpieczeniu przed zakażeniami wirusami. Zaleca się, aby za każdym razem, kiedy podaje się pacjentowi Ig VENA, zapisać nazwę i numer serii produktu w celu ustalenia w

	<p>przyszłości jaką serię produktu otrzymał pacjent.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Po podaniu produktu Ig VENA, u dzieci i młodzieży obserwowano przypadki glukozurii, która zazwyczaj jest łagodna i przemijająca, bez klinicznych objawów Ig VENA, zawiera 100 mg maltozy w 1 ml jako substancję pomocniczą. W kanalikach nerkowych maltoza ulega hydrolizie do glukozy, która jest resorbowana i w bardzo małym stopniu wydzielana w moczu. Resorpcja glukozy zależy od wieku pacjenta. Przemijające zwiększenie stężenia maltozy w osoczu może przekroczyć pojemność nerkową resorpcji cukru i wpłynąć na dodatni wynik badania glukozy w moczu.</p>
<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</b></p>	<p>Leczenie zastępcze należy rozpocząć i monitorować pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu niedoboru odporności.</p>

### 10.6.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Ig VENA jest refundowany w ramach programów lekowych:

- B.67 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”,
- B.17 „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, W TYM: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 W CAŁOŚCI; D82, W TYM: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, W TYM: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)”, oraz
- B.62 „ Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D 80 w tym D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D81.9; D 82 w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83 w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.8, D 83.9)” (MZ 27/02/2019).

## 10.7 Opis komparatora – Octagam (ludzka immunoglobulina normalna)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Octagam z dnia 4 kwietnia 2013. (*ChPL Octagam 2013*).

Tabela 49. Opis komparatora – Octagam (ludzka immunoglobulina normalna).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Octapharma (IP) SPRL Allée de la Recherche 65 1070 Anderlecht Belgia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	7625-7627
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data pierwszego wpisu do rejestru: 27.03.1998 r. Data przedłużenia okresu wpisu do rejestru: 04.04.2013 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	-
Grupa farmakoterapeutyczna	surowice odpornościowe i immunoglobuliny, immunoglobuliny normalne ludzkie przeznaczone do podawania donaczyniowego	
Kod ATC	J06 BA 02	
Dostępne preparaty	Octagam, 50 mg/ml, roztwór do infuzji	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p>Normalna ludzka immunoglobulina zawiera głównie immunoglobuliny G (IgG) 95 % o szerokim zakresie działania przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym. Normalna ludzka immunoglobulina zawiera przeciwciała klasy IgG występujące w normalnej populacji. Produkt wytarzany jest z pulowanego osocza pochodzącego od ponad 1000 dawców. Zawiera podklasy immunoglobuliny G ściśle proporcjonalne do podklas zawartych w naturalnym ludzkim osoczu. Odpowiednie dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nieprawidłowo niskie stężenia immunoglobulin G do prawidłowych wartości. Mechanizm działania przy stosowaniu z innych wskazań niż leczenie substytucyjne nie jest w pełni wyjaśniony, ale obejmuje działania immunomodulacyjne.</p>	



	<p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Otwarte badanie prospektywne III fazy zostało przeprowadzone z produktem Octagam u 17 dzieci/nastolatków (mediana wieku wynosiła 14 lat, zakres od 10,5 do 16,8) cierpiących na pierwotne niedobory odporności. Leczenie pacjentów trwało 6 miesięcy. Skuteczność kliniczna była zadowalająca, gdyż ilość dni infekcji lub gorączki oraz ilość dni nieobecności w szkole były niskie, a rodzaj i dotkliwość infekcji były porównywalne do przypadków zaobserwowanych w zdrowej populacji. Nie zaobserwowano ostrych infekcji prowadzących do hospitalizacji. Warto również zauważyć, że liczba epizodów infekcji była niższa, gdy stężenie IgG w osoczu było utrzymywane na poziomie około 6 g/l, niż gdy stężenie IgG w osoczu wynosiło około 4 g/l.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p>Normalna ludzka immunoglobulina natychmiast po podaniu dożylnym osiąga pełną biodostępność w układzie krążenia. Stosunkowo szybko dochodzi do dystrybucji między osoczem a płynem zewnątrznaczyniowym. Po około 3 do 5 dniach ustala się stan równowagi między przestrzenią wewnątrznaczyniową a zewnątrznaczyniową</p> <p>Okres półtrwania normalnej ludzkiej immunoglobuliny wynosi około 40 dni. Okres półtrwania może się różnić u poszczególnych pacjentów, szczególnie z pierwotnym niedoborem odporności. Immunoglobulina G (IgG) i jej kompleksy ulegają degradacji w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Otwarte badanie prospektywne III fazy zostało przeprowadzone z produktem Octagam u 17 dzieci/nastolatków (mediana wieku wynosiła 14 lat, zakres od 10,5 do 16,8) cierpiących na pierwotne niedobory odporności. Leczenie pacjentów trwało 6 miesięcy. W trakcie leczenia średnia <math>C_{max}</math> w stanie stabilizacji wynosiła <math>11,1 \pm 1,9</math> g/l; średnie minimalne stężenie wynosiło <math>6,2 \pm 1,8</math> g/l. Maksymalny okres półtrwania całkowitej IgG wynosił <math>36 \pm 11</math> dni z medianą 34 dni. Objętość rozkładu całkowitej IgG wynosiła <math>3,7 \pm 1,4</math> l, a klirens całkowity wynosił <math>0,07 \pm 0,02</math> l/dzień.</p>
Wskazanie	<p><u>Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w przypadku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zespołów pierwotnego niedoboru odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał</li> <li>▪ Hipogammaglobulinemii i nawracających infekcji bakteryjnych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których antybiotykoterapia profilaktyczna nie dała zadowalających wyników.</li> <li>▪ Hipogammaglobulinemii i nawracających infekcji bakteryjnych u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na immunizację przeciwko pneumokokom.</li> <li>▪ Hipogammaglobulinemii u pacjentów po allogenicznym przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>haematopoietic stem cell transplantation</i>; HSCT).</li> <li>▪ Wrodzonego zespołu AIDS z nawracającymi infekcjami bakteryjnymi.</li> </ul> <p><u>Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w następujących przypadkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi.</li> <li>▪ Zespół Guillain Barré</li> <li>▪ Choroba Kawasaki</li> </ul>

## Dawkowanie i sposób podawania

**Dawkowanie**

Dawka i sposób dawkowania są zależne od wskazania. W leczeniu substytucyjnym może być konieczne indywidualne ustalenie dawki dla pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej.

Poniższe schematy dawkowania są wskazówkami:

Leczenie substytucyjne w pierwotnych niedoborach odporności

- Schemat dawkowania powinien doprowadzić do osiągnięcia stężenia minimalnego IgG (oznaczonego przed kolejną infuzją) wynoszącego co najmniej 5–6 g/l. Leczenie wymaga prowadzenia przez okres 3 do 6 miesięcy od momentu rozpoczęcia do uzyskania stanu wyrównania niedoborów. Zalecaną dawką początkową jest 0,4 - 0,8 g/kg mc. podawaną jednorazowo, a następnie stosuje się 0,2 g/kg mc. co 3 - 4 tygodnie.
- Wymaganą dawką do osiągnięcia poziomu IgG 5 - 6 g/l jest 0,2 - 0,8 g/kg mc. na miesiąc.
- Odstępy pomiędzy dawkami, kiedy został osiągnięty stan stabilny, powinny wynosić 3- 4 tygodnie. Oznaczenia i oceny stężeń minimalnych należy dokonywać w odniesieniu do częstości występowania infekcji. W celu zmniejszenia częstości występowania infekcji, konieczne może być zwiększenie dawki i dążenie do wyższego stężenia minimalnego.

Hipogammaglobulinemia i nawracające infekcje bakteryjne u pacjentów cierpiących na przewlekłą białaczkę limfocytową, u których antybiotykoterapia profilaktyczna nie dała zadowalających wyników; hipogammaglobulinemia i nawracające infekcje bakteryjne u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na immunizację przeciwko pneumokokom; wrodzony zespół AIDS z nawracającymi infekcjami bakteryjnymi

- Zalecaną dawką jest 0,2 - 0,4 g/kg mc. co 3 - 4 tygodnie.

Hipogammaglobulinemia u pacjentów po allogenicznym przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych

- Zalecaną dawką jest 0,2 - 0,4 g/kg co trzy do czterech tygodni. Stężenie minimalne należy utrzymywać powyżej 5 g/l.

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna Istnieją dwa alternatywne schematy leczenia:

- 0,8-1 g/kg w pierwszym dniu leczenia; dawkę tę można powtórzyć jednorazowo w ciągu 3 dni.
- 0,4 g/kg na dobę przez okres od dwóch do pięciu dni.

W przypadku nawrotu choroby leczenie można powtórzyć.

Zespół Guillain Barré

- 0,4 g/kg mc. dziennie przez okres 5 dni.

Choroba Kawasaki

Podawać 1,6 do 2,0 g/kg mc. w dawkach podzielonych przez 2 do 5 dni lub 2,0 g/kg mc. w dawce pojedynczej. Pacjentom należy równocześnie podawać kwas acetylosalicylowy.

W poniższej tabeli zawarto podsumowanie odnośnie wskazówek do stosowania produktu Octagam.

Wskazanie	Dawka	Odstępy między dawkami
Leczenie substytucyjne pierwotnych	Dawka początkowa: 0,4-0,8 g/kg masy ciała	co 3 - 4 tygodnie w celu uzyskania poziomu prog-

	niedoborów odporności	Dawka następną: 0,2-0,8 g/kg masy ciała	wego IgG wynoszącego co najmniej 5 - 6 g/l
	Leczenie substytucyjne wtórnych niedoborów immunologicznych	0,2-0,4 g/kg masy ciała	co 3 - 4 tygodnie w celu uzyskania poziomu progowego IgG wynoszącego co najmniej 5 - 6 g/l
	Wrodzony AIDS	0,2-0,4 g/kg masy ciała	co 3 - 4 tygodnie
	Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) u pacjentów po transplantacji komórek macierzystych układu hematopoetycznego	0,2-0,4 g/kg masy ciała	co 3 - 4 tygodnie w celu uzyskania poziomu progowego IgG powyżej 5 g/l
	Pierwotna immunologiczna plamica małopłytkowa	0,8-1 g/kg masy ciała / 0,4 g/kg masy ciała na dobę	pierwszego dnia; w razie potrzeby powtórzyć dawkę w ciągu 3 dni / przez 2-5 dni
	Zespół Guillain-Barré	0,4 g/kg masy ciała na dobę	przez 5 dni
	Choroba Kawasaki	1,6-2 g/kg masy ciała lub 2,0 g/kg masy ciała	w dawkach podzielonych przez 2 do 5 dni w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym lub jednorazowo w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym
	<b>Dzieci i młodzież</b>		
	Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0-18 lat) nie różni się od dawkowania u dorosłych, ponieważ dla każdego ze wskazań jest ono określone na podstawie masy ciała i dostosowane do odpowiedzi klinicznych w stanach wymienionych powyżej.		
	<b>Sposób podawania</b>		
	Do podania dożylnego.		
	Lek Octagam powinien być podawany dożylnie w postaci infuzji z szybkością początkową 1 ml/kg mc./godzinę przez 30 minut. W przypadku dobrej tolerancji, szybkość podawania może być stopniowo zwiększona, maksymalnie do 5 ml/kg mc./godzinę.		
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą Nadwrażliwość na ludzkie immunoglobuliny, w szczególności u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA.		
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	Niniejszy produkt leczniczy zawiera 100 mg/ml maltozy jako substancji pomocniczej. Interakcja maltozy w oznaczeniach stężenia glukozy we krwi może prowadzić do fałszywie zawyżonych odczytów stężenia glukozy, a w konsekwencji do niewłaściwego podania insuliny prowadzącego do zagrażającej życiu hipoglikemii i zgonu. Ukrycie stanu hipoglikemicznego przez fałszywie zawyżone odczyty stężenia glukozy również może doprowadzić do nieleczenia prawdziwej hipoglikemii. Niektóre ciężkie działania niepożądane mogą być związane z szybkością infuzji. Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących szybkości podawania. Pacjent musi być poddany ścisłej kontroli i obserwacji przez cały czas trwania infuzji. Niektóre działania niepożądane mogą występować z większą częstotliwością w przypadku:		

- dużej szybkości infuzji,
- pacjentów, którzy po raz pierwszy otrzymali normalną ludzką immunoglobulinę lub rzadziej w przypadku zastosowania innego produktu normalnej ludzkiej immunoglobuliny lub w przypadku, gdy od ostatniego podania upłynął długi okres czasu.

Potencjalnych powikłań można uniknąć upewniając się, że pacjenci:

- nie są uczuleni na normalną ludzką immunoglobulinę, podając ją początkowo w powolnej infuzji (1 ml/kg mc./godzinę);
- w ciągu całego okresu infuzji są dokładnie monitorowani pod kątem wszelkich symptomów; w szczególności należy obserwować pacjentów, którzy otrzymują normalną ludzką immunoglobulinę po raz pierwszy oraz pacjentów, u których zastosowano inny produkt immunoglobuliny (IVIg) będący odpowiednikiem produktu Octagam lub gdy od poprzedniego podania upłynęło więcej niż 6 tygodni, obserwację należy prowadzić podczas pierwszej infuzji i przez godzinę po infuzji w celu wykrycia potencjalnych objawów działań niepożądanych. Wszyscy inni pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 20 minut po podaniu leku.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy zredukować szybkość podawania lub przerwać infuzję. Sposób postępowania zależy od rodzaju i ciężkości działań niepożądanych.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardową terapię wstrząsu.

U wszystkich pacjentów przyjmowanie dożylnych immunoglobulin wymaga:

- odpowiedniego nawodnienia organizmu przed rozpoczęciem infuzji
- monitorowania diurezy
- monitorowania poziomów kreatyniny w surowicy
- unikania jednoczesnego stosowania diuretyków pętlowych

Niniejszy produkt leczniczy zawiera nie więcej niż 0,03 mmol (lub 0,69 mg) sodu na ml. Fakt ten powinien zostać wzięty pod uwagę przez pacjentów stosujących diety z ograniczeniem sodu.

#### **Nadwrażliwość**

Rzeczywiste reakcje nadwrażliwości występują rzadko. Mogą się one pojawić w bardzo rzadkich przypadkach niedoboru IgA z obecnością przeciwciał przeciwko IgA. Stosowanie IVIg nie jest wskazane u pacjentów z selektywnym niedoborem IgA, u których niedobór IgA stanowi jedyną nieprawidłowość. W rzadkich przypadkach podanie immunoglobuliny ludzkiej może spowodować spadek ciśnienia krwi łącznie z reakcją anafilaktyczną, nawet u pacjentów, którzy wcześniej dobrze tolerowali leczenie normalną ludzką immunoglobuliną.

#### **Reakcje zakrzepowo-zatorowe**

Istnieją kliniczne dowody odnośnie związku między podawaniem IVIg a incydentami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak: zawał mięśnia sercowego, epizod naczyniowo-mózgowy (w tym udar), zator tętnicy płucnej, zatorowość żył głębokich, które są uważane za związane ze względnym wzrostem lepkości krwi na skutek wysokiej podaży immunoglobuliny. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania i podawania IVIg pacjentom z nadwagą oraz pacjentom z istniejącymi czynnikami ryzyka epizodów zakrzepowych (takich jak: podeszły wiek, nadciśnienie, cukrzyca, występowanie w przeszłości choroby naczyniowej lub epizodów zakrzepowych, pacjenci z nabytymi lub wrodzonymi zaburzeniami zakrzepowymi, pacjenci unieruchomieni przez długi okres, pacjenci z ciężką hipowolemią, pacjenci z chorobami zwiększającymi lepkość krwi). U pacjentów narażonych na niepożądane reakcje zakrzepowo-zatorowe produkty IVIg należy podawać z minimalną szybkością infuzji i w możliwie najmniejszej

dawce.

#### **Ostra niewydolność nerek**

U pacjentów poddawanych leczeniu IVIg odnotowano przypadki ostrej niewydolności nerek. U większości z nich występowały czynniki podwyższonego ryzyka, takie jak: istniejąca wcześniej niewydolność nerek, cukrzyca, hipowolemia, nadwaga, jednoczesne przyjmowania nefrotoksycznych produktów leczniczych lub wiek powyżej 65 lat. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek należy rozważyć przerwanie stosowania IVIg. Podczas gdy odnotowane przypadki zaburzenia czynności nerek oraz ostrej niewydolności nerek związane były ze stosowaniem wielu licencjonowanych produktów IVIg, które zawierają różne substancje pomocnicze, jak sacharoza, glukoza i maltoza, produkty zawierające sacharozę jako stabilizator były za nie odpowiedzialne nieproporcjonalnie częściej. U pacjentów z grupy ryzyka należy rozważyć zastosowanie produktów IVIg, które nie zawierają tych substancji pomocniczych. W przypadku pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia niewydolności nerek produkty IVIg powinno się podawać z minimalną prędkością infuzji oraz w najmniejszych stosowanych dawkach.

#### **Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowych (AMS)**

W związku z terapią IVIg zgłaszano zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowych. Przerwanie terapii IVIg powodowało remisję AMS w ciągu kilku dni bez następstw. Zespół z reguły rozpoczynał się w ciągu od kilku godzin do 2 dni po terapii IVIg. W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego często stwierdza się pleocytozę do kilku tysięcy komórek na mm<sup>3</sup>, głównie granulocytów, oraz stężenia białka podwyższone do kilku set mg/dl. AMS może występować częściej w związku z leczeniem dużymi dawkami IVIg (2 g/kg).

#### **Niedokrwistość hemolityczna**

Produkty IVIg mogą zawierać przeciwciała grup krwi, które mogą działać jak hemolizyny i indukować w warunkach in vivo opłaszczanie krwinek czerwonych immunoglobuliną, powodując dodatnią bezpośrednią reakcję antyglobulinową (test Coombsa), a w rzadkich przypadkach hemolizę. W wyniku terapii IVIg może rozwinąć się niedokrwistość hemolityczna spowodowana zwiększoną sekwestracją krwinek czerwonych. Pacjenci przyjmujący IVIg powinni być monitorowani pod kątem objawów klinicznych i symptomów hemolizy.

#### **Wpływ na wyniki testów serologicznych**

Po podaniu immunoglobuliny przejściowy wzrost we krwi pacjentów biernie przeniesionych przeciwciał może dawać fałszywie dodatnie wyniki testów serologicznych. Biernie przeniesione przeciwciała przeciwko antygenom erytrocytów (np. A, B lub D) mogą zaburzać wyniki niektórych testów serologicznych, na przykład bezpośredniego testu antyglobulinowego (DAT, bezpośredni test Coombsa).

#### **Czynniki zakaźne**

Standardowe czynności zapobiegające zakażeniom związanym ze stosowaniem produktów leczniczych otrzymywanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują: selekcję dawców, badanie indywidualnych donacji i puli osocza na obecność specyficznych markerów zakażeń oraz stosowanie skutecznych procedur inaktywacji/usuwania wirusów w procesie wytwarzania. Mimo to, w przypadku podawania produktów wytwarzanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to także nieznanymi lub powstającymi wirusów lub innych patogenów. Uważa się, iż podjęte czynności w stosunku do wirusów otoczkowych, takich jak HIV, HCV i HBV są skuteczne. Podejmowane środki ostrożności mogą mieć ograniczone zastosowanie w przypadku wirusów bezotoczkowych, takich jak wirus zapalenia wątroby typu A (HAV) oraz parwowirus B19. Pocięszający jest fakt, że z dotychczasowego doświadczenia klinicznego wynika, iż za pośrednictwem immunoglobulin nie dochodzi do przenoszenia wirusa zapalenia wątroby typu A lub parwowirusa B19 oraz że przypuszcza się, iż skład przeciwciał stanowi ważny czynnik w ochronie przeciwko zakażeniom wirusowym. Zaleca się, aby za każdym razem, kiedy produkt Octagam jest podawany pacjentowi, zapisywać nazwę oraz numer serii produktu, aby zachować związek między pacjentem a numerem serii produktu.

	<b>Dzieci i młodzież</b> Brak specjalnych lub dodatkowych ostrzeżeń oraz środków ostrożności dla dzieci i młodzieży.
<b>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</b>	Leczenie substytucyjne należy rozpocząć i monitorować pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu niedoborów odporności.

### 10.7.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Octagam jest refundowany w ramach programów lekowych:

- B.67 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”,
- B.17 „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, W TYM: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 W CAŁOŚCI; D82, W TYM: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, W TYM: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)” (MZ 27/02/2019).

## 10.8 Opis komparatora – Octogam 10% (ludzka immunoglobulina normalna)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Octogam 10% z dnia 25 maja 2018 r. (*ChPL Octagam 10% 2018*).

Tabela 50. Opis komparatora – Octogam 10% (ludzka immunoglobulina normalna).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Octapharma (IP) SPRL Allée de la Recherche 65 1070 Anderlecht Belgia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 16423
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.02.2010 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.05.2018
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	-
Grupa farmakoterapeutyczna		surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny, normalne ludzkie, przeznaczone do podawania donaczyniowego.
Kod ATC		J06B A02
Dostępne preparaty		Octagam 10%, roztwór do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		<b>Właściwości farmakodynamiczne</b> Normalna ludzka immunoglobulina zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) o szerokim zakresie działania przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym. Normalna ludzka immunoglobulina zawiera przeciwciała klasy IgG występujące w normalnej populacji. Produkt wytwarzany jest z pulowanego osocza pochodzącego od ponad 1000 dawców. Zawiera podklasy immunoglobuliny G ściśle proporcjonalne do podklas zawartych w naturalnym ludzkim osoczu. Odpowiednie dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nieprawidłowo niskie stężenia immunoglobulin G do

	<p>prawidłowych wartości. Mechanizm działania przy stosowaniu z innych wskazań niż leczenie substytucyjne nie jest w pełni wyjaśniony, ale obejmuje działania immunomodulacyjne.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p>Normalna ludzka immunoglobulina natychmiast po podaniu dożylnym osiąga pełną biodostępność w układzie krążenia biorcy. Stosunkowo szybko dochodzi do jej dystrybucji między osoczem a płynem zewnątrznaczyniowym; stan równowagi między przestrzenią wewnątrznaczyniową a zewnątrznaczyniową następuje po około 3 -5 dniach. Na podstawie pomiarów dokonanych u pacjentów z niedoborem odporności okres półtrwania normalnej ludzkiej immunoglobuliny waha się od 26 do 41 dni. Okres półtrwania może się różnić u poszczególnych pacjentów, szczególnie z pierwotnym niedoborem odporności. Brak jest oficjalnych danych na temat właściwości farmakokinetycznych dla Octagam 10% u pacjentów z niedoborami odporności. Immunoglobulina G (IgG) i jej kompleksy ulegają degradacji w komórkach układu siateczkowo-śródnabłonkowego.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Wśród dzieci i młodzieży nie przeprowadzono żadnych specjalnych badań z produktem Octagam 10%. Jednakże otwarte badanie prospektywne III fazy zostało przeprowadzone z produktem Octagam 5% u 17 dzieci/nastolatków (mediana wieku wynosiła 14 lat, zakres od 10,5 do 16,8) cierpiących na pierwotne niedobory odporności. Leczenie pacjentów trwało 6 miesięcy. W trakcie leczenia średnia Cmax w stanie stabilizacji wynosiła <math>11,1 \pm 1,9</math> g/l; średnie minimalne stężenie wynosiło <math>6,2 \pm 1,8</math> g/l. Maksymalny okres półtrwania całkowitej IgG wynosił <math>36 \pm 11</math> dni z medianą 34 dni. Objętość rozkładu całkowitej IgG wynosiła <math>3,7 \pm 1,4</math> l a klirens całkowity wynosił <math>0,07 \pm 0,02</math> l/dzień.</p>
Wskazanie	<p><u>Leczenie substytucyjne u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (0-18 lat) w przypadku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zespołów pierwotnych niedoborów odporności z upośledzonym wytwarzaniem przeciwciał</li> <li>▪ Hipogammaglobulinemii i nawracających infekcji bakteryjnych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których antybiotykoterapia profilaktyczna nie dała zadowalających wyników.</li> <li>▪ Hipogammaglobulinemii i nawracających infekcji bakteryjnych u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na immunizację przeciwko pneumokokom.</li> <li>▪ Hipogammaglobulinemii u pacjentów po allogenicznym przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>haematopoietic stem cell transplantation</i>, HSCT).</li> <li>▪ Wrodzonego zespołu AIDS z nawracającymi infekcjami bakteryjnymi.</li> </ul> <p><u>Immunomodulacja u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (0-18 lat) w następujących przypadkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu zwiększenia ilości płytek krwi.</li> <li>▪ Zespół Guillain Barré</li> <li>▪ Choroba Kawasaki</li> <li>▪ Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP). Dostępne jest tylko ograniczone doświadczenie w stosowaniu dożylnych immunoglobulin u dzieci z CIDP.</li> </ul>
Dawkowanie i sposób podawania	<b>Dawkowanie</b>



	<p>Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 g (20 ml)/kg mc. jako dawka początkowa w dawkach podzielonych przez maksymalnie 5 kolejnych dni co 4 tygodnie.</li> <li>▪ Dawkę podtrzymującą (dawkę i odstęp między dawkami) należy dostosować do indywidualnej odpowiedzi klinicznej. Jeżeli nie ma poprawy w ciągu pierwszych 3 miesięcy, podejmowane leczenie należy przerwać</li> </ul>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład produktu leczniczego Octagam 10%</p> <p>Nadwrażliwość na ludzkie immunoglobuliny, w szczególności u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA.</p>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p>Niniejszy produkt leczniczy zawiera 90 mg/ml maltozy jako substancję pomocniczą. Interakcja maltozy w oznaczeniach stężenia glukozy we krwi może prowadzić do fałszywie zawyżonych odczytów stężenia glukozy, a w konsekwencji do niewłaściwego podania insuliny prowadzącego do zagrażającej życiu hipoglikemii i zgonu. Ukrycie stanu hipoglikemicznego przez fałszywie zawyżone odczyty stężenia glukozy może również doprowadzić do nieleczenia prawdziwej hipoglikemii. Informacje dotyczące ostrej niewydolności nerek zostały podane poniżej.</p> <p>Niektóre ciężkie działania niepożądane mogą być związane z szybkością infuzji. Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących szybkości podawania. Pacjent musi być poddany ścisłej kontroli i obserwacji przez cały czas trwania infuzji.</p> <p>Niektóre działania niepożądane mogą występować z większą częstotliwością w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dużej szybkości infuzji;</li> <li>▪ pacjentów, którzy po raz pierwszy otrzymali normalną ludzką immunoglobulinę lub rzadziej w przypadku zastosowania innego produktu normalnej ludzkiej immunoglobuliny lub w przypadku, gdy od ostatniego podania upłynął długi czas.</li> </ul> <p>Potencjalnych powikłań można uniknąć upewniając się, że pacjenci:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie są uczuleni na normalną ludzką immunoglobulinę, podając ją początkowo w powolnej infuzji (od 0,01 do 0,02 ml/kg mc. na minutę);</li> <li>▪ w ciągu całego okresu infuzji są dokładnie monitorowani pod kątem wszelkich symptomów. W szczególności należy obserwować pacjentów, którzy otrzymują normalną ludzką immunoglobulinę po raz pierwszy, pacjentów, u których wcześniej zastosowano inny produkt immunoglobuliny (IVIg) będący odpowiednikiem produktu Octagam 10% lub gdy od poprzedniego podania minęło dużo czasu; obserwację należy prowadzić podczas pierwszej infuzji i przez godzinę po infuzji w celu wykrycia potencjalnych objawów działań niepożądanych. Wszyscy inni pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 20 minut po podaniu leku.</li> </ul> <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy zredukować szybkość podawania lub przerwać infuzję. Sposób postępowania zależy od rodzaju i ciężkości działań niepożądanych.</p> <p>W przypadku wstrząsu należy zastosować standardową procedurę medyczną dotyczącą wstrząsu.</p> <p>U wszystkich pacjentów przyjmowanie dożylnych immunoglobulin wymaga:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ odpowiedniego nawodnienia organizmu przed rozpoczęciem infuzji;</li> <li>▪ monitorowania diurezy;</li> <li>▪ monitorowania poziomów kreatyniny w surowicy;</li> <li>▪ unikania jednoczesnego stosowania diuretyków pętlowych.</li> </ul>

Ten produkt leczniczy zawiera nie więcej niż 0,03 mmol (lub 0,69 mg) sodu na ml. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę z ograniczeniem sodu.

#### **Nadwrażliwość**

Rzeczywiste reakcje nadwrażliwości występują rzadko. Mogą się one pojawić w bardzo rzadkich przypadkach niedoboru IgA z obecnością przeciwciał przeciwko IgA. Stosowanie IVIg nie jest wskazane u pacjentów z selektywnym niedoborem IgA, u których niedobór IgA stanowi jedyną nieprawidłowość. W rzadkich przypadkach podanie immunoglobuliny ludzkiej może spowodować spadek ciśnienia krwi łącznie z reakcją anafilaktyczną, nawet u pacjentów, którzy wcześniej dobrze tolerowali leczenie normalną ludzką immunoglobuliną.

#### **Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe**

Istnieją kliniczne dowody odnośnie związku między podawaniem IVIg a incydentami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak: zawał mięśnia sercowego, epizod naczyniowo-mózgowy (w tym udar), zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich, które są uważane za związane ze względnym wzrostem lepkości krwi na skutek wysokiej podaży immunoglobuliny u pacjentów z grupy ryzyka. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania i podawania IVIg pacjentom z nadwagą oraz pacjentom z istniejącymi czynnikami ryzyka incydentów zakrzepowych (takich jak: podeszły wiek, nadciśnienie, cukrzyca, występowanie w przeszłości choroby naczyniowej lub epizodów zakrzepowych, pacjenci z nabytymi lub odziedziczonymi zaburzeniami zakrzepowymi, pacjenci unieruchomieni przez długi okres, pacjenci z ciężką hipowolemią, pacjenci z chorobami zwiększającymi lepkość krwi). U pacjentów narażonych na niepożądane działania zakrzepowo-zatorowe produkty IVIg należy podawać z minimalną szybkością infuzji i w możliwie najmniejszej dawce.

#### **Ostra niewydolność nerek**

U pacjentów poddawanych leczeniu IVIg odnotowano przypadki ostrej niewydolności nerek. U większości z nich występowały czynniki podwyższonego ryzyka, takie jak: istniejąca wcześniej niewydolność nerek, cukrzyca, hipowolemia, nadwaga, jednoczesne przyjmowania nefrotoksycznych produktów leczniczych lub wiek powyżej 65 lat. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek należy rozważyć przerwanie stosowania IVIg. Podczas gdy odnotowane przypadki zaburzenia czynności nerek oraz ostrej niewydolności nerek związane były ze stosowaniem wielu licencjonowanych produktów IVIg, które zawierają różne substancje pomocnicze, jak sacharoza, glukoza i maltoza, produkty zawierające sacharozę jako stabilizator były za nie odpowiedzialne nieproporcjonalnie częściej. U pacjentów z grupy ryzyka należy rozważyć zastosowanie produktów IVIg, które nie zawierają tych substancji pomocniczych. Produkt leczniczy Octagam 10% zawiera maltozę. W przypadku pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia niewydolności nerek produkty IVIg powinno się podawać z minimalną prędkością infuzji oraz w najmniejszych stosowanych dawkach.

#### **Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (AMS)**

W związku z terapią IVIg zgłaszano zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Przerwanie terapii IVIg powodowało remisję AMS w ciągu kilku dni bez następstw. Zespół z reguły rozpoczynał się w ciągu od kilku godzin do 2 dni po terapii IVIg. W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego często stwierdza się pleocytozę do kilku tysięcy komórek na mm<sup>3</sup>, głównie granulocytów, oraz stężenia białka podwyższone do kilku-set mg/dl. AMS może występować częściej w związku z leczeniem dużymi dawkami IVIg (2 g/kg mc.).

#### **Niedokrwistość hemolityczna**

Produkty IVIg mogą zawierać przeciwciała grup krwi, które mogą działać jak hemolizyny i indukować w warunkach in vivo opłaszczanie krwinek czerwonych immunoglobuliną, powodując dodatkową bezpośrednią reakcję antyglobulinową (test Coombsa), a w rzadkich przypadkach hemolizę. W wyniku terapii IVIg może rozwinąć się niedokrwistość hemolityczna spowodowana zwiększoną sekwestracją krwinek czerwonych. Powstanie

hemolizy jest związane z następującymi czynnikami ryzyka, takimi jak: wysokie dawki IVIg podawane jako jednorazowa dawka lub dawki podzielone przez kilka dni, grupy krwi inne niż grupa 0, zasadnicza choroba zapalna. Hemoliza była rzadko obserwowana u pacjentów poddawanych leczeniu substytucyjnemu w pierwotnym niedoborze odporności. Pacjenci przyjmujący IVIg powinni być monitorowani pod kątem objawów klinicznych i symptomów hemolizy.

#### **Wpływ na wyniki testów serologicznych**

Po wstrzyknięciu immunoglobuliny, przejściowy wzrost we krwi pacjentów biernie przeniesionych różnych przeciwciał może dawać fałszywie dodatnie wyniki testów serologicznych. Biernie przeniesione przeciwciała przeciwko antygenom erytrocytów (np. A, B lub D) mogą zaburzać wyniki niektórych testów serologicznych, na przykład bezpośredniego testu antyglobulinowego (DAT, bezpośredni test Coombsa).

#### **Czynniki zakaźne**

Standardowe czynności zapobiegające zakażeniu związanym ze stosowaniem produktów leczniczych otrzymywanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badanie indywidualnych donacji i puli osocza na obecność specyficznych markerów zakażeń oraz stosowanie skutecznych procedur inaktywacji/usuwania wirusów w procesie wytwarzania. Mimo to, przy podawaniu leków wytwarzanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to także nieznanymi lub powstającymi wirusów i innych patogenów. Uważa się, że podjęte czynności w stosunku do wirusów otoczkowych, takich jak HIV, HBV i HCV, są skuteczne. Podejmowane środki ostrożności mogą mieć ograniczone zastosowanie w przypadku wirusów bezotoczkowych, takich jak wirus zapalenia wątroby typu A (HAV) oraz parwowirus B19. Poczyszczający jest fakt, że z dotychczasowego doświadczenia klinicznego wynika, iż za pośrednictwem immunoglobulin nie dochodzi do przenoszenia wirusa zapalenia wątroby typu A lub parwowirusa B19 oraz że przypuszcza się, iż skład przeciwciał stanowi ważny czynnik w ochronie przeciwko zakażeniu wirusowym. Zaleca się, aby za każdym razem, kiedy lek Octagam 10% podawany jest pacjentowi, zapisywać nazwę oraz numer serii produktu, aby zachować związek między pacjentem a numerem serii produktu.

#### **Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI)**

Istnieją doniesienia o niekardiogenym obrzęku płuc (ang. *Transfusion-Related Acute Lung Injury*, TRALI – ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc) występującym u pacjentów leczonych produktami IVIg, dlatego też tego działania niepożądanego nie można całkowicie wykluczyć w odniesieniu do produktu leczniczego Octagam 10%, mimo że jak dotąd nie zaobserwowano takiego przypadku po podaniu produktu leczniczego Octagam 10%. TRALI charakteryzuje się ciężką niewydolnością oddechową, obrzękiem płuc, hipoksemią, prawidłową czynnością lewej komory oraz gorączką i zazwyczaj występuje 1–6 godzin po przetoczeniu.

#### **(Fałszywie) podwyższony wskaźnik sedymentacji erytrocytów**

U pacjentów leczonych produktami IVIg wskaźnik sedymentacji erytrocytów (ESR) może być fałszywie podwyższony (wzrost niezapalny).

#### **Przeciążenie układu krążenia (objętościowe)**

Przeciążenie układu krążenia (objętościowe) może występować, gdy objętość podawanego produktu leczniczego IVIg (lub dowolnego innego produktu krwio- lub osoczopochodnego) oraz innych zbieżnych wlewów powoduje ostrą hiperwolemię i ostry obrzęk płuc.

#### **Odczyny miejscowe w miejscu wstrzyknięcia:**

Zidentyfikowano odczyny miejscowe w miejscu wstrzyknięcia, które mogą obejmować wynaczynienie, rumień w miejscu infuzji, świąd w miejscu infuzji i inne podobne objawy.

#### **Dzieci i młodzież**

	Brak specjalnych lub dodatkowych ostrzeżeń oraz środków ostrożności dla dzieci i młodzieży.
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Leczenie substytucyjne należy rozpocząć i monitorować pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu niedoborów odporności.

### 10.8.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Octagam 10% jest refundowany w ramach programów lekowych:

- B.67 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”,
- B.17 „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, W TYM: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 W CAŁOŚCI; D82, W TYM: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, W TYM: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)” (MZ 27/02/2019).

## 10.9 Leki refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.67.

Tabela 51. Leki refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.67 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, G73.1, G73.2, G72. .4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2) (MZ 27/02/2019).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Immunoglobulinum humanum</i>	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909990836055	1066.0, Immunoglobulinum humanum	1620,00	1701,00	1701,00	B.62.; B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum</i>	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909990836062	1066.0, Immunoglobulinum humanum	3240,00	3402,00	3402,00	B.62.; B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum</i>	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909990836079	1066.0, Immunoglobulinum humanum	810,00	850,50	850,50	B.62.; B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum</i>	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	05909990797868	1066.0, Immunoglobulinum humanum	810,00	850,50	850,50	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum</i>	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	05909990797875	1066.0, Immunoglobulinum humanum	1620,00	1701,00	1701,00	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum</i>	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	05909990797882	1066.0, Immunoglobulinum humanum	3240,00	3402,00	3402,00	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum</i>	Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	05909990797899	1066.0, Immunoglobulinum humanum	405,00	425,25	425,25	B.62.; B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum</i>	Privigen, roztwór do infuzji, 100	05909990725793	1066.0, Immunoglobulinum huma-	2052,00	2154,60	2154,60	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0

Hizentra®

immunoglobulina ludzka normalna (SCIg)

w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>humanum</i>	mg/ml		num						
<i>Immunoglobulinum humanum</i>	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909990725809	1066.0, Immunoglobulinum humanum	4104,00	4309,20	4309,20	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum</i>	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909990725823	1066.0, Immunoglobulinum humanum	513,00	538,65	538,65	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum</i>	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909991078676	1066.0, Immunoglobulinum humanum	8208,00	8618,40	8618,40	<1>B.62.; <2>B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum</i>	Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909990725786	1066.0, Immunoglobulinum humanum	1026,00	1077,30	1077,30	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum normale</i>	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909990425143	1066.0, Immunoglobulinum humanum	205,20	215,46	215,46	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum normale</i>	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909990425174	1066.0, Immunoglobulinum humanum	2052,00	2154,60	2154,60	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum normale</i>	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909990425181	1066.0, Immunoglobulinum humanum	4104,00	4309,20	4309,20	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum normale</i>	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909990425150	1066.0, Immunoglobulinum humanum	513,00	538,65	538,65	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum</i>	Kiovig, roztwór do	05909990782208	1066.0, Immuno-	6156,00	6463,80	6463,80	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0

Hizentra®

immunoglobulina ludzka normalna (SCIg)

w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>humanum normale</i>	infuzji, 100 mg/ml		globulinum humanum						
<i>Immunoglobulinum humanum normale</i>	Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909990425167	1066.0, Immunoglobulinum humanum	1026,00	1077,30	1077,30	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum normale</i>	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909991268480	1066.0, Immunoglobulinum humanum	1620,00	1701,00	1701,00	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum normale</i>	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909991268473	1066.0, Immunoglobulinum humanum	3240,00	3402,00	3402,00	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum normale</i>	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909991268459	1066.0, Immunoglobulinum humanum	4860,00	5103,00	5103,00	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum normale</i>	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909991268497	1066.0, Immunoglobulinum humanum	810,00	850,50	850,50	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum normale</i>	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909991268503	1066.0, Immunoglobulinum humanum	972,00	1020,60	1020,60	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum normale</i>	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909991268466	1066.0, Immunoglobulinum humanum	162,00	170,10	170,10	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum normale</i>	Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909991268510	1066.0, Immunoglobulinum humanum	405,00	425,25	425,25	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0

Hizentra®

immunoglobulina ludzka normalna (SCIg)

w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum</i>	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	05909990049875	1066.0, Immunoglobulinum humanum	793,80	833,49	833,49	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum</i>	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	05909990049882	1066.0, Immunoglobulinum humanum	1587,60	1666,98	1666,98	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum</i>	Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	05909990049851	1066.0, Immunoglobulinum humanum	396,90	416,75	416,75	<1>B.17.; <2>B.62.; <3>B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum</i>	Octagam, roztwór do infuzji, 10 g/200 ml	05909990762712	1066.0, Immunoglobulinum humanum	2007,12	2107,48	2107,48	<1>B.17.; <2>B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum</i>	Octagam, roztwór do infuzji, 2,5 g/50 ml	05909990762514	1066.0, Immunoglobulinum humanum	501,78	526,87	526,87	<1>B.17.; <2>B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum</i>	Octagam, roztwór do infuzji, 5 g/100 ml	05909990762613	1066.0, Immunoglobulinum humanum	1003,56	1053,74	1053,74	<1>B.17.; <2>B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum</i>	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909990763887	1066.0, Immunoglobulinum humanum	2007,12	2107,48	2107,48	<1>B.17.; <2>B.67.	bezpłatny	0

Hizentra®

immunoglobulina ludzka normalna (SCIg)

w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum</i>	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909990763863	1066.0, Immunoglobulinum humanum	401,43	421,50	421,50	<1>B.17.; <2>B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum</i>	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909990763894	1066.0, Immunoglobulinum humanum	4014,23	4214,94	4214,94	<1>B.17.; <2>B.67.	bezpłatny	0
<i>Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum</i>	Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	05909990763870	1066.0, Immunoglobulinum humanum	1003,56	1053,74	1053,74	<1>B.17.; <2>B.67.	bezpłatny	0

Hizentra®

immunoglobulina ludzka normalna (SCIg)

w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii

## 10.10 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 52. Aktualnie obowiązujący program lekowy (MZ 27/02/2019).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci, u których przeprowadzono diagnostykę w oparciu o ocenę stanu neurologicznego wg. ustalonych zasad oraz wykluczono inne przyczyny obserwowanych zaburzeń poza wymienionymi poniżej.</p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z następującymi rozpoznaniem:</p> <p><b>1.1. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzona:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) badaniem EMG (wymóg neurografii) co najmniej 4 nerwów,</li> <li>b) badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego;</li> </ol> </li> <li>2) przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania.</li> </ol> <p><b>1.2. Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzona badaniem EMG (wymóg neurografii) co najmniej 6 nerwów;</li> <li>2) w przypadku postępującej niesprawności ruchowej.</li> </ol> <p><b>1.3. Miastenia (MG) przy jednoczesnym wystąpieniu</b></p>	<p><b>1. Dawkowanie:</b></p> <p><b>1.1.</b> Pierwsze podanie immunoglobulin w dawce całkowitej 1-2 g/kg mc. we wlewie i.v. w ciągu 2-5 dni.</p> <p><b>1.2.</b> Kontynuacja leczenia w zależności od stanu neurologicznego wlewami w dawce 0,4 g/kg mc. - 2,0g/kg mc. na cykl, podanej w ciągu 1-5 dni.</p> <p>W przypadku terapii podtrzymującej MMN, CIDP i miopatii zapalnych dawki ustala się indywidualnie.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) ALAT;</li> <li>3) AspAT;</li> <li>4) oznaczenie stężenia immunoglobulin w klasach IgG, IgM i IgA;</li> <li>5) proteinogram;</li> <li>6) EMG;</li> <li>7) rezonans magnetyczny;</li> <li>8) badanie płynu mózgowo-rdzeniowego;</li> <li>9) oznaczenie przeciwciał przeciwnowotworowych;</li> <li>10) oznaczenie przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4);</li> <li>11) wzrokowe potencjały wywołane;</li> <li>12) oznaczenie przeciwciał anty-NMDA;</li> <li>13) konsultacja ginekologiczna u kobiet;</li> <li>14) inne badania w kierunku procesów nowotworowych.</li> </ol> <p>O zestawie badań decyduje lekarz specjalista podczas kwalifikacji do programu w zależności od zespołu klinicznego.</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	---

**jednego z poniższych punktów:**

- 1) pojemność życiowa niższa lub równa 20ml/kg m.c;
- 2) retencja CO<sub>2</sub> (ciśnienie parcjalne powyżej 45 mmHg);
- 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 miastenii w okresie ciąży.

**1.4. Zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa udokumentowane co najmniej dwoma z trzech niżej wymienionych badań dodatkowych:**

- 1) badanie przeciwciał przeciwnowotworowych;
- 2) badanie neurofizjologiczne;
- 3) rezonans magnetyczny;
- 4) przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania.

**1.5. Miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz**

**2. Monitorowanie leczenia**

**2.1. Badania przeprowadzane przed pierwszym podaniem leku:**

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) oznaczenie stężenia mocznika i kreatyniny;
- 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaminowej;
- 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- 5) proteinogram;
- 6) oznaczenie stężenia immunoglobulin w klasach IgG, IgM i IgA;
- 7) koagulogram z oznaczeniem D-dimerów.

Lekarz na podstawie otrzymanych wyników ustala, czy nie ma przeciwwskazań do podania immunoglobulin.

Stwierdzenie niedoboru IgA nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania, wymaga natomiast większego nadzoru.

**2.2. Badania przeprowadzane przed kolejnym podaniem leku:**

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) oznaczenie stężenia kreatyniny;
- 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaminowej,
- 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, oraz

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>zapalenie wielomięśniowe w przypadku</b> nieskutecznego leczenia kortykosteroidami.</p> <p><b>1.6. Zespół Guillain-Barre</b> w przypadku wystąpienia jednego z poniższych objawów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) narastająca niesprawność ruchowa uniemożliwiająca samodzielne chodzenie obserwowana w okresie 2 tygodni od momentu zachorowania;</li> <li>2) narastający niedowład mięśni twarzy;</li> <li>3) dyzartia;</li> <li>4) dysfagia;</li> <li>5) zaburzenia oddechowe.</li> </ol> <p><b>1.7. Choroba Devica (NMO):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzona wykonaniem: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) rezonansu magnetycznego mózgu i rdzenia kręgowego,</li> <li>b) badania potencjałów wzrokowych,</li> <li>c) badania przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4),</li> <li>d) badania płynu mózgowo-rdzeniowego - zgodnie z przyjętymi kryteriami wg. Wingerchuk DM i wsp. (Neurology 2015;85;177-189);</li> </ol> </li> <li>2) w przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwskazaniach do jego zastosowania.</li> </ol> <p><b>1.8. Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antyge-</b></p>		<ol style="list-style-type: none"> <li>5) inne indywidualnie ustalone przez lekarza.</li> </ol> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</li> </ol>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	---

**nom neuronalnym:**

- 1) potwierdzone wykonaniem:
  - a) rezonansu magnetycznego mózgu,
  - b) badania płynu mózgowo-rdzeniowego,
  - c) badania poziomu przeciwciał przeciw antygenom neuronalnym
 - zgodnie z przyjętymi kryteriami wg. Bien i Elger (Epilepsy&Behavior 10 (2007) 528-538);
- 2) w przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwskazaniach do jego zastosowania.

**2. Określenie czasu leczenia w programie**

Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.

**3. Kryteria wyłączenia:**

- 1) nadwrażliwość na immunoglobuliny lub inny składnik preparatu  
lub
- 2) nieskuteczność leczenia definiowana jako progresja choroby potwierdzona badaniami klinicznymi lub neurofizjologicznymi pomimo zastosowania trzech cykli leczenia.

W przypadkach wyjątkowych, w których pomimo stwierdzenia obecności przeciwciał przeciwko IgA zachodzi bezwzględna konieczność leczenia immunoglobulinami terapia powinna być prowadzona w Oddziale Intensywnej Terapii.

**Hizentra®**

immunoglobulina ludzka normalna (SCIg)

w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii

## Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

## Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 polineuropatii zapalnych ( <i>ICD-10 2016</i> ).....	17
Tabela 2. Kryteria elektrodiagnostyczne CIDP ( <i>EFNS 2010</i> ).....	20
Tabela 3. Diagnostyczne kryteria kliniczne dla CIDP ( <i>EFNS 2010</i> ).....	21
Tabela 4. Kryteria diagnostyczne CIDP zdefiniowane przez AAN ( <i>Gorson 2012</i> ).....	21
Tabela 5. Odsetek neurologów stosujących poszczególne kryteria diagnostyczne podczas stawiania rozpoznania CIDP ( <i>Gelinas 2019</i> ).....	22
Tabela 6. Strategie postępowania diagnostycznego w CIDP ( <i>FCSG 2007</i> ).....	23
Tabela 7. Skala oceny niepełnosprawności CGS (z ang. <i>Clinical Grading Scale</i> ) ( <i>Hafsteinsdottir 2016</i> ).....	25
Tabela 8. Skala niepełnosprawności INCAT ( <i>Breiner 2014</i> ).....	25
Tabela 9. Skala całkowitego inwalidztwa (ODSS) ( <i>Krocza 2011, Markies 2002</i> ).....	26
Tabela 10. Skala siły mięśniowej MRC ( <i>Schinwelski 2016</i> ).....	28
Tabela 11. Skala oceniająca odpowiedź na leczenie oraz aktywność choroby CDAS ( <i>Gorson 2010</i> ).....	28
Tabela 12. Cechy kliniczne pacjentów z CIDP oraz częstość występowania ( <i>Gelinas 2019</i> ).....	30
Tabela 13. Kliniczne warianty przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej ( <i>Siemiński 2013</i> ).....	32
Tabela 14. Dane epidemiologiczne dotyczące przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii w populacji japońskiej ( <i>Lijima 2007</i> ).....	33
Tabela 15. Dane epidemiologiczne (wskaźnik zachorowalność i chorobowości) dot. CIDP na świecie w zależności od kryteriów diagnostycznych ( <i>Broers 2019</i> ).....	34
Tabela 16. Wskaźniki zachorowalności i chorobowości na CIDP w populacji z Wielkiej Brytanii w roku 2008 z uwzględnieniem płci, wieku oraz zastosowanych kryteriów rozpoznania ( <i>Rajabally 2008</i> ).....	35
Tabela 17. Surowe współczynniki chorobowości (na 100 000) we Włoszech w zależności od wieku z uwzględnieniem płci ( <i>Chiò 2007</i> ).....	36
Tabela 18. Częstość występowania poszczególnych postaci klinicznych CIDP ( <i>Chiò 2007</i> ).....	36
Tabela 19. Roczne koszty wynikające z opieki zdrowotnej, społecznej oraz utraty produktywności w południowo-wschodniej Anglii ( <i>Mahdi Rogers 2014</i> ).....	38
Tabela 20. Szacunkowe roczne obciążenie finansowe UK wynikające z terapii pacjentów z CIDP ( <i>Mahdi Rogers 2014</i> ).....	38
Tabela 21. Koszty opieki medycznej dla jednego pacjenta w ciągu 2 lat badania ( <i>Divino 2018</i> ).....	39
Tabela 22. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 G62 ( <i>ZUS 2019</i> ).....	40
Tabela 23. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: G62 ( <i>ZUS 2019</i> ).....	41
Tabela 24. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem G62 wg ICD-10 ( <i>ZUS 2019</i> ).....	42
Tabela 25. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 G62 ( <i>ZUS 2019</i> ).....	43

Tabela 26. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu kompleksowej diagnostyki polineuropatii i chorób mięśni (NFZ 2017).....	44
Tabela 27. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu chorób nerwów obwodowych (NFZ 2017). .....	44
Tabela 28. Porównanie immunoglobulin podawanych dożylnie i podskórnie (Hizentra 2010).....	50
Tabela 29. Immunoglobuliny refundowane w ramach programu lekowego B.67 (MZ 27/02/2019).....	53
Tabela 30. Zalecenia AWMF dotyczące leczenia CIDP (AWMF 2015). .....	57
Tabela 31. Podsumowanie rekomendacji towarzystw naukowych. ....	60
<b>..... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>	
Tabela 33. Opis ocenianej interwencji – Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna). .....	65
Tabela 34. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla leku Hizentra.....	72
Tabela 35. Informacja na temat refundacji ze środków publicznych produktu Hizentra w leczeniu CIDP.....	77
Tabela 36. Kryteria PICOS. ....	83
Tabela 37. Klasyfikacja siły zaleceń w aktualnych wytycznych AAAAI (AAAAI 2017). .....	87
Tabela 38. Klasyfikacja siły zaleceń w aktualnych wytycznych ASFA (ASFA 2016). .....	87
Tabela 39. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych AWMF (NICE-SCIE 2007). .....	88
Tabela 40. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych CMA (CMA 2012). .....	89
Tabela 41. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych AAN (AAN 2011). .....	89
Tabela 42. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych AANEM (AANEM 2009). .....	90
Tabela 43. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych IVIg Expert Working Group (Provan 2008). .....	91
Tabela 44. Klasyfikacja siły rekomendacji w wytycznych NAC (NAC 2007). .....	91
Tabela 45. Opis komparatora – Privigen (ludzka immunoglobulina normalna). .....	93
Tabela 46. Opis komparatora – Flebogamma DIF (ludzka immunoglobulina normalna). .....	100
Tabela 47. Opis komparatora – Kiovig (ludzka immunoglobulina normalna). .....	107
Tabela 48. Opis komparatora – Panzyga (ludzka immunoglobulina normalna).....	115
Tabela 49. Opis komparatora – Ig VENA (ludzka immunoglobulina normalna). .....	122
Tabela 50. Opis komparatora – Octagam (ludzka immunoglobulina normalna). .....	128
Tabela 51. Opis komparatora – Octagam 10% (ludzka immunoglobulina normalna). .....	135
Tabela 52. Leki refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.67 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, G73.1, G73.2, G72. .4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2) (MZ 27/02/2019).....	141
Tabela 53. Aktualnie obowiązujący program lekowy (MZ 27/02/2019).....	146





## Piśmiennictwo

- AAAAI 2017** Work Group Report of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:S1-46. Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- AAN 2011** American Academy of Neurology. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011;76:294-300. Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- AAN 2012** American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012;78:1009-1015. Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- AANEM 2009** American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM) Donofrio PD, Berger A, Brannagan TH, et al. Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions report of the AANEEM ad hoc committee. *Muscle Nerve*.2009;40: 890-900. Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- AANEM 2012** Cortese I, Chaudhry V, So YT. Evidence-based guidelines update: Plasmapheresis in neurologic disorders. *Neurology*.2011;76:294-300.
- Alabdali 2017** Alabdali M, Abraham A, Alsulaiman A. Clinical characteristics, and impairment and disability scale scores for different CIDP Disease Activity Status classes. *Journal of the Neurological Science*.2017;371:223-227.
- AOTMiT 2014** Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych. Aneks do analiz weryfikacyjnych. Nr. AOTM-RK-4351-8-10/2014. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Obsługi Rady Przejrzystości. Data ukończenia: listopad 2014.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- ASFA 2016** The American Society for Apheresis. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *Journal of Clinical Apheresis*.2016;31:149–338. Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- Atkinson 2004** Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the treatment satisfaction questionnaire for medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health and Quality of Life Outcomes*.2004,2:12.
- AWA Ig VENA 2014** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Ig VENA (immunoglobulina ludzka normalna) we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-RK-4351-8/2014
- AWA Ig VENA 2014a** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych. Aneks do analiz weryfikacyjnych. Nr: AOTM-RK-4351-8-10/2014
- AWA Sando-globulin P 2014** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Sando-globulin P we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-RK-4351-5/2014
- AWA Sando-globulin P 2014a** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych. Aneks do analiz weryfikacyjnych. Nr: AOTM-RK-4351-8-10/2014
- AWMF 2015** Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie.2015.

Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.

- AWMSG 2018** All Wales Medicines Strategy Group. Human normal immunoglobulin (SClg) (Hizentra) Solution for injection. CSL Behring UK Ltd. June 2018. Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- Bamrung-sawad 2016** Bamrungsawad N, Upakdee N, Pratoomsoot C. Economic evaluation of intravenous immunoglobulin plus corticosteroids for the treatment of steroid-resistant chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in Thailand. *Clin Drug Investig.* 2016;36(7):557-66.
- Berger 2018** Berger M, Harbo T, Cornblath DR. IgPro20, the polyneuropathy and treatment with Hizentra® study (PATH), and the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with subcutaneous IgG. *Immunotherapy.* 2018.
- Bozovic 2017** Bozovic I, Kacar A, Peric S. Quality of life predictors in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol.* 2017;264(12):2481-2486.
- Breiner 2014** Breiner A, Barnett C, Bril C. Incat disability score: a critical analysis of its measurement properties. *Muscle Nerve* 000:000–000, 2014.
- Broers 2019** Broers MC, Bunschoten C, Nieboer D. Incidence and Prevalence of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 2019;52:161–172.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996;37(1):53-72.
- Chiò 2007** Chio A, Cocito D, Bottacchi E. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:1349–1353.
- CHMP 2011** European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorization). *Hizentra* human normal immunoglobulin. 17 february 2011, EMA/CHMP/110226/2011. Committee for Medicinal Products for Human Use.
- CHMP 2018** European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorization). *Hizentra* human normal immunoglobulin. 25 January 2018, EMA/CHMP/48689/2018. Committee for Medicinal Products for Human Use.
- Chochół 2013** Chochół P, Fiszler U. Ocena parametrów płynu mózgowo-rdzeniowego w diagnostyce chorób neurologicznych. *Borgis-Postępy Nauk Medycznych.* 2013:720-725. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.czytelniamedyczna.pl/4584,ocena-parametrow-plynu-mozgowordzeniowego-w-diagnostyce-chorob-neurologicznych.html> Data ostatniego dostępu: 13.07.2018r.
- ChPL Flebogamma DIF 2019** Charakterystyka produktu leczniczego Flebogamma DIF z dnia 23.01.2019 r.  
Data ostatniego dostępu 23.04.2019 r.
- ChPL Hizentra 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Hizentra. EMEA/H/C/2127/II/97G. (2019)195 of 11/01/2019.  
Dostęp on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h687.htm>  
Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- ChPL Ig VENA 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ig VENA.  
Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17688>  
Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- ChPL Kiovig 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Kiovig z dnia 05.03.2019 r.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/brand\\_full\\_i.htm](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/brand_full_i.htm)

Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.

- ChPL Octagam 10% 2018** Charakterystyka produktu leczniczego Octagam 10% z dnia 25 maja 2018 r.ostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl>  
Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- ChPL Octagam 2013** Charakterystyka produktu leczniczego Octagam z dnia 4 kwietnia 2013 r.  
Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- ChPL Panzyga 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Panzyga z dnia 6 sierpnia 2018 r.  
Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- ChPL Privigen 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Privigen z dnia 8 kwietnia 2019.  
Dostęp on-line: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/privigen>  
Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- CMA 2012** Croatian Medical Association. Basic-Kes V, Kes P, Zavoreo I.. Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neurologic diseases. As Hoc Committee of the Croatian Society for Neurovascular Disorders, Croatian Medical Association. Acta Clin Croat.2012; 51:673-683. Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- CNS 2019** Le gouvernement du grand-duche de Luxembourg. Dostęp on-line pod adresem: <https://cns.public.lu/en/professionnels-sante/medicaments/liste-positive.html> Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- Cocito 2012** Cocito D, Serra G, Paolasso I. Economic and quality of life evaluation of different modalities of immunoglobulin therapy in chronic dysimmune neuropathies. J Peripher Nerv Syst.2012; 17(4):426-428.
- Cocito 2012a** Cocito D, Serra G, Paolasso I. Economic evaluation of different modalities of immunoglobulin therapy in chronic dysimmune polyradiculoneuropathies. J Peripher Nerv Syst.2012; 17:S17-S18.
- Cui 2017** Cui L-Y, Pu C-Q, Hu X-Q. Treatment guidelines of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in China. Neuroimmunol Neuroinflammation.2017; 4:20-3.
- DH 2011** Department of Health. Second Edition Update. Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use. July 2011.
- Divino 2018** Divino V, Mallick R, DeKoven M. The economic burden of CIDP in the United States: A case-control study. PLoS ONE.2018;13(10):e0206205.
- DMA 2019** Laegemiddelstyrelsen. Danish Medicines Agency. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.medicinpriser.dk/Default.aspx>  
Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- Draak 2017** Draak THP, Faber CG, Merkies ISJ. Quality of life in inflammatory neuropathies: the IN-QoL. J Neurol Neurosurg Psychiatry.2017;0:1–7.
- Drac 2009** Drac H. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna i jej odmiany. Polskie Towarzystwo Neurologiczne. Polski Przegląd Neurologiczne.2009;5(2):68-73.
- Dyck 2018** Dyck PJB, Tracy JA. History, Diagnosis and Management of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. Mayo Clin Proc.2018;93(6):777-793.
- EFNS 2006** European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. European Journal of Neurology.2006,13:326-332.
- EFNS 2008** European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. EFNS task force on the use of intrave-

- nous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *European Journal of Neurology*.2008, 15: 893–908. Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- EFNS 2010** Van den Bergh PYK , Hadden RDM , Bouche P. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline in management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *European Journal of Neurology* 2010,17:356-363. Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- EMA 2011** European Medicines Agency. Assessment report. Hizentra: human normal immunoglobulin. Procedure No. EMEA/H/C/002127 2011
- FCSG 2007** The French CIDP Study Group. Recommendations on diagnostic strategies for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Postgrad Med J*.2008;84:378–381.
- FDA Hizentra 2010** Food and Drug Administration. Hizentra. Summary Basis for Regulatory Action. Dostęp on-line pod adresem: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170723025958/https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM207324.pdf> Data ostatniego dostępu: 13.03.2019 r.
- FDA Hizentra 2018** Food and Drug Administration. Hizentra. Summary Basis of Regulatory Action. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM601862.pdf> Data ostatniego dostępu: 13.03.2019 r.
- Gelinas 2019** Gelinas D, Katz J, Nisbet P. Current practice patterns in CIDP: A cross-sectional survey of neurologists in the United States. *Journal of the Neurological Sciences*.2019;397:84-91.
- Gorson 2010** Gorson KC, Schaik IN, Markies ISJ. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy disease activity status: recommendations for clinical research standards and use in clinical practice. *Journal of the Peripheral Nervous System* .2010;15:326-333.
- Gorson 2012** Gorson KC. An update on the management of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord*.2012;5(6):359-373.
- Guimaraes Costa 2014** Guimaraes Costa R, Iancu Ferfoglia R, Viala K. Challenges in the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Revue Neurologique*.2014;170:595-601.
- Guptill 2013** Guptill JT, Bromberg MB, Zhu L. Patient demographics and health plan paid costs in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*.2014;50: 47-51.
- GUS 2018** Główny Urząd Statystyczny w Polsce.  
Dostęp on-line pod adresem: <http://stat.gov.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 23.04.2019
- Hadden 2015** Hadden RDM, Marreno F. Switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: improved tolerability and patient satisfaction. *Ther Adv Neurol Disord*.2015;8(1):14-19.
- Hafsteinsdottir 2016** Hafsteinsdottir B, Olafsson E. Incidence and Natural History of Idiopathic Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: A Population-Based Study in Iceland. *Eur Neurol*.2016;75:263-268.
- Hamilton 1992** Hamilton GF, McDonald C, Chenier TC. Measurement of Grip Strength: Validity and Reliability of the Sphygmomanometer and Jamar Grip Dynamometer. *JOSPT*.1992;16(5).
- Hermanowski 2013** Hermanowski T. Szacowanie kosztów społecznych choroby i wpływu stanu zdrowia na aktywność zawodową i wydajność pracy. *ABC a Wolters Kluwer business*.2013:109.

- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Hizentra 2010** P&T product profiler. Hizentra® Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Liquid. Vol. 35, Issue 8 / August 2010, Section 2.
- Hizentra AU 2018** Australian Product Information. Hizentra (Normal Immunoglobulin Human). Data ostatniego dostępu: 28.02.2019 r.
- ICD-10 2016** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób I Problemów Zdrowotnych. Wersja 2016. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/G60-G64>  
Data ostatniego dostępu: 27.02.2019 r.
- ICD-11 2018** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (2018) Dostęp on-line pod adresem: [https://icd.who.int/ct11\\_2018/icd11\\_mms/en/release#/](https://icd.who.int/ct11_2018/icd11_mms/en/release#/) Data ostatniego dostępu: 29.06.2018
- Iijima 2008** Iijima M, Koike H, Hattori N: Refractory Peripheral Neuropathy Study Group of Japan: Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:1040–1043.
- Kacar 2018** Kacar A, Bjelica B, Bozovic I. Neuromuscular disease-specific questionnaire to assess quality of life in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Journal of the Peripheral Nervous System.2018;23:11–16.
- Kaczyński 2015** Kaczyński Ł, Serafin B, Przęda-Machno P. Is the cost-effectiveness threshold cost-effective in cancer therapy? JHPOR.2015;2:6.
- Kela 2019** Kela. Social Insurance Institution. Dostęp on-line pod adresem: [https://asiointi.kela.fi/laakekys\\_app/LaakekysApplication/Korvattavuus?korvaava=167315](https://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication/Korvattavuus?korvaava=167315)  
Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- Korsak 2014** Korsak J, Baranowski W, Jung A. Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych. Wydanie II.2014.
- Krocza 2011** Krocza S, Świerczyńska A, Kaciński M. Kliniczne i neurofizjologiczne następstwa zespołu Guillain-Barre. Przegląd Lekarski 2011/68/11.
- Kuitwaard 2010** Kuitwaard K, van der Berg LH, Vermeulen M. Randomised controlled trial comparing two different intravenous immunoglobulins in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry.2010;81(12):1374-9.
- Kusumi 1995** Kusumi M, Nakashima K, Nakayama H. Epidemiology of inflammatory neurological and inflammatory neuromuscular diseases in Tottori Prefecture, Japan. Psychiatry Clin Neurosci 1995;49:169–174.
- Laughlin 2009** Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ 3<sup>rd</sup>. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. Neurology 2009;73:39–45.
- Lazzaro 2014** Lazzaro C, Lopiano L, Cocito D. Subcutaneous vs intravenous administration of immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an Italian cost-minimization analysis. Neurol Sci.2014;35(7):1023-1034.
- Ledemiddelsok 2019** Statens legemiddelverk. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.legemiddelsok.no/>  
Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- Lifter 2017** Lifter S, Hardiman O, Ryan AM: A population-based epidemiologic study of adult neuromuscular disease in the Republic of Ireland. Neurology.2017;88:304–313.
- Leussink 2016** Leussink VI, Hartung HP, Kieseier BC. Subcutaneous immunoglobulins in the treatment of chronic immune-mediated neuropathies. The Adv Neurol Disord.2016;9(4):336-343.
- Lijima 2007** Lijima M, Koike H, Hattori N. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. J Neurol Neurosurg Psychiatry

2008;79:1040–1043.

- Lunn 1999** Lunn MP, Manji H, Choudhary PP: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.1999;66:677–680.
- Magrian 2011** Magrian G. Plazmafereza – rola pielęgniarki w opiece nad pacjentem. *Forum Nefrologiczne* 2011;4(2):171–176.
- Mahdi Rogers 2014** Mahdi Rogers M, McCrone P, Hughes RAC. Economic costs and quality of life in chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *European Journal of Neurology*.2014;21:34–39.
- Markies 2002** Markies ISJ, Schmitz PIM, van der Meche FGA. Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.2002;72:596–601.
- Markies 2015** Markies ISJ, Kieseier BC. Fatigue, Pain, Anxiety and Depression in Guillain-Barre Syndrome and Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Eur Neurol*.2016;75(3-4):199–206.
- Markvardsen 2013** Markvardsen LH, Debost JC, Harbo T. Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *European Journal of Neurology*.2013;20:836–842.
- Markvardsen 2017** Markvardsen L, Harbo T. Subcutaneous immunoglobulin treatment in CIDP and MMN. Efficacy treatment satisfaction and costs. *Journal of the Neurological Sciences*.2017;378:19–25.
- Mathey 2012** Mathey EK, Pollard JD. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Journal of the Neurological Sciences*. *J Neurol Sci*.2013;333(102):37–42.
- McLeod 1999** McLeod JG, Pollard JD, Macaskill P: Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. *Ann Neurol* 1999;46:910–913.
- MOH 2019** Ministry of Health of Cyprus. Dostęp on-line pod adresem: [https://www.moh.gov.cy/moh/phs/phs.nsf/dmlmission\\_en/dmlmission\\_en?OpenDocument](https://www.moh.gov.cy/moh/phs/phs.nsf/dmlmission_en/dmlmission_en?OpenDocument) Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- MOH 2019a** Ministry of Health of Greece. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/thetikh-lista/5724-thetikh-lista-aygoystoy-2018-fek-3431-b-17-8-2018> Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- Mygland 2001** Mygland A, Monstad P. Chronic polyneuropathies in Vest-Agder, Norway. *European Journal of Neurology* 2001, 8: 157±165.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 27/02/2019** Obwieszczenie z dnia 27 lutego 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2019 roku.
- NAC 2007** National Advisory Committee on Blood and Blood Products. Feasby T, Banwell B, Benstead T. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev*. 2007;21: S57–107.
- NFZ 2017** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp on-line : <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.



- NHI 2019** Zorginstituut Nederland. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.medicijnkosten.nl/databank?zoekterm=IMMUNOGLOBULINE%20NORMAAL&toedieningsvorm=INJECTIEVLOEISTOF>  
Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- NHIF 2019** National Health Insurance Fund. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.vlk.lt/sites/en/healthcare-in-lithuania/reimbursable-pharmaceuticals-and-medical-aids>  
Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- NHS 2018** NHS Scotland. Guidance on switching from intravenous immunoglobulin (IVIg) to Subcutaneous Immunoglobulin (SCIg) Therapy. April 2018. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nsd.scot.nhs.uk/Documents/Guidance%20Switching%20IVIg%20to%20SCIg%20-April%202018.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- NHS 2019** National Health Service. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/04/nhs-england-drugs-list-v14.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- NHS Scotland 2019** Community Pharmacy Scotland. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.communitypharmacyscotland.org.uk/>  
Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- NICE-SCIE 2007** National Collaborating Centre for Mental Health commissioned by the Social Care Institute for Excellence National Institute for Health and Clinical Excellence. A NICE-SCIE Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. The British Psychological Society and Gaskell 2007.
- Nobile Orazio 2014** Nobile Orazio E. Chronic Inflammatory Demyelinating polyradiculoneuropathy and variants: where we are and where we should go. Journal of the Peripheral Nervous System. 2014;19:2-13.
- NVD 2019** Nationalais veselības dienests. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.vmnvd.gov.lv/lv/kompensejamie-medikamenti/kompensejamo-zalu-saraksts>  
Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- Orphanet 2018** Orphanet Report Series. Rare Diseases collection. June 2018. List of rare diseases and synonyms.
- Peltier 2012** Peltier AC, Donofrio PD. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: From Bench to Bedside. Semin Neurol. 2012;32:187-195.
- Provan 2008** Provan D, Nokes TJC, Agrawal S. IVIg Guideline Development Group of the IVIg Expert Working Group. Clinical guidelines for immunoglobulin use. Second Edition. Department of Health. May 2008. Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- Rajabally 2008** Rajabally YA, Simpson BS, Beri S. Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: study of a UK population. Muscle Nerve. 2009;39:432-438.
- Rajabally 2009** Rajabally YA, Simpson BS, Beri S: Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: study of a UK population. Muscle Nerve. 2009;39:432-438.
- Reilly 2004** Reilly Associates WPAI:GH V2.0 Updated October 20, 2004. Dostęp on-line pod adresem: [http://www.reillyassociates.net/WPAI\\_GH.html](http://www.reillyassociates.net/WPAI_GH.html) Data ostatniego dostępu: 16.07.2018r.
- Ritter 2015** Ritter C, Bobylev I, Lehmann HC. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): change of serum IgG dimer levels during treatment with intravenous immunoglobulins. Journal of Neuroinflammation. 2015;12:148.



- Said 2013** Said G, Krarup C. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 115 (3<sup>rd</sup> series). Peripheral Nerve Disorders. 2013:403-413.
- Schinwelski 2016** Schinwelski M. Częstość występowania spastyczności u chorych po udarze mózgu. Wpływ spastyczności poudarowej na funkcjonowanie i jakość życia chorego. Praca na stopień doktora nauk medycznych. Gdańsk 2016.
- Siemiński 2013** Siemiński M, Ossowska A. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna. Polski Przegląd Neurologiczny.2013;9(2):47-54.
- Stępień 2011** Stępień A, Korsak J, Kozubski W. Stanowisko grupy ekspertów dotyczące stosowania dożylny immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego. Neurologia i Neurochirurgia Polska 2011;45,6:525-535 Data ostatniego dostępu: 05.07.2018r.
- SUKL 2019** Statek Institute for Drug Control. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.sukl.eu/sukl?lang=2>  
Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- SV 2019** Sozialversicherung. Erstattungskodex-EKO. Stand 1. Jänner 2019. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.hauptverband.at/cdscontent/load?contentid=10008.637165&version=1547457588>  
Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- TLV 2019** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.tlv.se/om-oss/om-tlv.html>  
Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.
- Tomczak 2012** Tomczak E, Mazur-Melewska K, Mania A. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna z wybiórczym zajęciem nerwów ruchowych – opis przypadku. Padiatria Polska.2012;87:525-528.
- Turner-Stokes 2014** Turner-Stokes L, Thu A, Williams H. The neurological impairment scale: reliability and validity as a predictor of functional outcome in neurorehabilitation. Disabil Rehabil.2014;26(1):23-31.
- Vallat 2010** Vallat JM, Sommer C, Magy L. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition. Lancet Neurol.2010;9:402-12.
- van Nes 2011** van Nes SI, Vanhourree EK, Hermans M. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. Neurology.2011;76:337-345.
- Van Schaik 2016** Van Schaik IN, Van Geloven N, Bril V. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (The PATH Study): study protocol for a randomized controlled trial. Trials.2016;17:345.
- Van Schaik 2017** Van Schaik IN, van Geloven N, Hartung HP. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol.2018 Jan;17(1):35-46.
- Vanasse 2013** Vanasse M, Rossignol E, Hadad E. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 112 (3<sup>rd</sup> series), Pediatric Neurology Part II. 2013:1163-1169.
- Vincent 2007** Vincent KA, Carr AJ, Walburn J. Construction and validation of a quality of life questionnaire for neuromuscular disease (INQoL). Neurology.2007;68:1051–1057.
- Zasadzka 2017** Zasadzka E, Strzesak D, Poterska A. Siła uścisku ręki u osób po 65 roku życia. Geriatria.2017;11:117-122.
- ZUS 2019** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx> . Data ostatniego dostępu: 23.04.2019

