



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 243/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.

w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIg) jako świadczenia gwarantowanego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIg)” jako świadczenia gwarantowanego, przy czym w przypadku stwardnienia rozsianego powinna to być jedynie postać rzutowo-remisyjna.

Uzasadnienie

Zakwalifikowanie leczenia przetoczeniami immunoglobulin (IVIg) w chorobach neurologicznych jako świadczenia gwarantowanego może być traktowane jako usankcjonowanie stanu faktycznego, gdyż technologia ta już obecnie jest finansowana przez płatnika publicznego w ramach świadczenia 5.53.01.0001401 z „Katalogu świadczeń do sumowania” (świadczenie 5.52.01.00011464 – hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych, w tym immunoglobulin, nie jest wymienione przez płatnika w sprawozdaniu za lata 2008-2013 w kontekście leczenia chorób neurologicznych we wskazaniach będących przedmiotem zlecenia).

IVIg traktowane jest zależnie od wskazań jako postępowanie I, II lub III rzutu. Dwóch ekspertów uważa, że IVIg nie powinno być świadczeniem gwarantowanym jedynie w przypadkach stwardnienia rozsianego. W pozostałych wskazaniach objętych zleceniem eksperci przewidują stosowanie IVIg w mniejszych lub mniejszych, ale znaczących procentowo grupach chorych, zależnie od ich sytuacji klinicznej, zgodnie zresztą z podobnymi wytycznymi i rekomendacjami EFNS oraz AANEM. Podobnie jak w innych wskazaniach, w których rozpatrywane świadczenie dotychczas nie było objęte finansowaniem, stosowanie IVIg w stwardnieniu rozsianym wymaga jeszcze wypowiedzenia się od strony merytorycznej środowiska neurologów, gdyż jak wynika ze sprawozdania płatnika świadczenie to było zlecane w poszczególnych latach od roku 2010 porównywalnie często jak plazmafereza lecznicza w wyselekcjonowanych grupach chorych z MS. Jednocześnie w rekomendacjach EFNS wymienione są odpowiednie zalecenia dotyczące



stosowania IVIG w wybranych przypadkach postaci rzutowo-remitującej stwardnienia rozsianego (RRMS).

Dane epidemiologiczne, koszty leczenia w wymienionych wskazaniach, dawkowanie, a także krotność rozliczonych produktów oraz różnice w tym zakresie między danymi zawartymi w zleceniu, a danymi sprawozdawczymi ze strony płatnika wymagają uzgodnienia między zainteresowanymi stronami. Na podstawie sprawozdania płatnika za lata 2008-2012 (pominięto rok 2013 jako niepełny okres sprawozdawczy) można stwierdzić zbliżone z roku na rok proporcje zleceń IVIG między poszczególnymi wskazaniem oraz w obrębie tych samych wskazań zachowane proporcje między IVIG, a plazmaferezą leczniczą (kod świadczenia 5.53.01.0000938). Może to wskazywać na stosowanie stałych kryteriów kwalifikacji pacjentów do omawianych świadczeń przez świadczeniodawców.

W latach 2010 – 2012 wzrosła liczba chorych, u których zlecano IVIG w porównaniu z latami 2008-2009, ale w okresie 2010-2012 utrzymuje się na względnie stałym poziomie. Może to z jednej strony przemawiać za przeszacowaniem wskaźników epidemiologicznych ze strony podmiotu wnioskującego, ale z drugiej strony wymagałoby także oceny dostępności świadczenia z punktu widzenia ustalonych limitów i zasad kontraktowania świadczenia ze strony płatnika publicznego. W niczym jednak nie osłabia to opinii o zasadności włączenia IVIG w chorobach neurologicznych do grupy świadczeń gwarantowanych, co jest istotą zlecenia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 4 maja 2011 r. znak: MZ-OZG-73-23901-11/JC/11 (data wpływu do AOTM 12 maja 2011 r.) dotyczy przygotowania na podstawie np. 31c Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia, jako świadczenia gwarantowanego, w zakresie leczenia szpitalnego, świadczenia: „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIG)”.

Raport skrócony, zawierający analizę problemu decyzyjnego, analizę efektywności klinicznej, przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych oraz analizę wpływu na budżet, uzyskano w ramach postępowania przetargowego.

Problem zdrowotny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy rozpoznania z zakresu schorzeń neurologicznych, w których etiopatogenezie można wyróżnić komponentę immunologiczną.

Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP) jest procesem autoimmunologicznym o charakterze przewlekłym lub nawrotowym, który powoduje demielinizację pni nerwów, korzeni i splotów nerwowych. Ze względu na występowanie zmian zapalnych w nerwach i korzystną odpowiedź na immunoterapię zakłada się autoimmunologiczny charakter procesu. W surowicy chorych występują przeciwciała przeciwko białkom mieliny PO, PZ, PMP-22, przeciw gangliozydom GM1 i LM1, SGPG i przeciw tubulinie. Stwierdza się także zwiększoną liczbę krążących aktywowanych limfocytów T, podwyższone stężenia interleukiny 2 i TNF. Częstość CIDP szacuje się na 1 na 100 000 osób. Odcinkowa demielinizacja jest morfologicznym podłożem objawów klinicznych w większości przypadków, ale w nerwie obserwuje się także zwyrodnienie aksonalne.

Leczenie ma na celu zmniejszenie nasilenia lub stopnia zaawansowania objawów neurologicznych, a co za tym idzie — poprawę sprawności chorego, utrzymanie długotrwałej remisji i zapobieganie

nawrotowi choroby. Terapia rozpoczyna się od podania glikokortykosteroidów (prednizon). W przypadku zaostrzenia choroby wykonywana jest wymiana osocza lub stosowane jest IVIG. W przypadku braku reakcji na leczenie możliwe jest zastosowanie immunomodulacji poprzez podanie azatiopryny lub cyklofosfamidu.

Stwardnienie rozsiane (MS) jest przewlekłą demielinizacyjną chorobą OUN o nieznannej etiologii. Choroba objawia się uszkodzeniem różnych obszarów ośrodkowego układu nerwowego w różnym czasie. Najczęstszymi objawami początkowymi są: zaburzenia czucia w obrębie ≥ 1 kończyny (u 33%), zaburzenia równowagi i chodu (18%), utrata wzroku w jednym oku (17%), podwójne widzenie (13%). Wskaźnik rozpowszechnienia zależy od szerokości geograficznej. Największy wskaźnik zapadalności występuje w Europie Środkowej i Północnej: 40-75/100 000 osób.

Przebieg MS jest zmienny, u ok. 25 % chorych postępuje stosunkowo łagodnie. Można wyróżnić 4 postacie choroby pod względem przebiegu naturalnego:

- nawracająco-zwalniająca (przebiega z rzutami),
- wtórnie postępująca (początkowo występują rzuty, następnie stałe pogarszanie stanu neurologicznego),
- pierwotnie postępująca (od początku następuje stopniowe pogarszanie stanu neurologicznego),
- postępująca z nakładającymi się rzutami (narastające od początku ubytki nerwowe, zdarzają się rzuty).

Rzutem MS jest wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, który trwa ≥ 24 h i powoduje pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 1 punkt w skali EDSS.

Rokowania w MS mają charakter zmienny i niepewny. Najlepsze występują u chorych z przemijającymi i mało nasilonymi objawami początkowymi i dużym odstępem czasu między kolejnymi objawami.

W postaci pierwotnie i wtórnie postępującej rokowanie jest niepomyślne. U pacjentów, u których występuje rzut MS, poprawa jest osiągana u 85% chorych wykazujących przebieg nawracająco-zwalniająco i u 50% chorych w postępującej fazie choroby. Czynniki wpływające na pogorszenie rokowania są: płeć męska, wiek zachorowania (po 40 r.ż.), wystąpienie jako pierwszych objawów ruchowych, przewlekłe występująca postać choroby, znacząca liczba rzutów w ciągu pierwszych 2 lat choroby.

Nie jest możliwe przyczynowe leczenie z uwagi na nieznaną etiologię choroby. Leczenie obejmuje 3 typy terapii: leczenie objawowe – ma na celu złagodzenie objawów choroby, leczenie rzutu choroby – jest ukierunkowane na złagodzenie jego następstw oraz leczenie modyfikujące naturalny przebieg choroby.

Miastenia/zespoły miasteniczne. Miastenia jest nabytą chorobą autoimmunologiczną związaną z występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego tj. receptorowi acetylocholino (AChR) oraz receptorowej kinazie tyrozyny swoistej dla mięśni. Z badań epidemiologicznych wynika, że miastenia jest chorobą występującą z częstością 10–15 osób na 100 000 populacji. W Polsce najprawdopodobniej choruje około 5000 osób i co roku przybywa 200 nowych chorych.

Miastenia może przebiegać z samoistnymi rzutami i remisjami. Istnieje możliwość wystąpienia przełomów miastenicznych, a podczas terapii inhibitorami cholinoesterazy – przełom cholinergiczny. Występują 4 stadia choroby pod względem umiejscowienia niedowładu mięśni i nasilenie objawów: I miastenia oczna, IIA łagodna postać uogólniona (łatwo poddaje się leczeniu), IIB umiarkowana postać uogólniona (słaba odpowiedź na leczenie), III ostro przebiegająca postać miastonii z zaburzeniami oddechowymi (słaba odpowiedź na leki), IV późna, ciężka postać miastonii (przejście do stadium IV trwa ok. 2 lata).

Natomiast zespoły miasteniczne można podzielić na wrodzone oraz nabyte, do których należy zespół miasteniczny Lamberta-Eatona (LEMS). Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona jest chorobą autoimmunologiczną wywołaną przez autoprzeciwciała skierowane przeciwko zależnym od napięcia kanałom wapniowym w błonie presynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego. LEMS występuje 20

krotnie rzadziej niż miastenia. W 50-60 % przypadków występuje w przebiegu choroby nowotworu złośliwego.

Ogólne zalecenia dotyczące leczenia miastonii obejmują leczenie współistniejących chorób autoimmunologicznych i zakażeń oraz unikanie nadmiernego wysiłku fizycznego. W przypadku niewielkich ogniskowych lub uogólnionych objawów stosowane są inhibitory ChE (pirydstygmina, neostygmina, ambenonium, distygmina), których mechanizm działania polega na zwalnianiu rozkładu acetylocholino. W przypadku przełomu miastenicznego, czyli ciężkiego zaostrzenia objawów miastonii z objawami niewydolności oddechowej, leczenie polega na ustaleniu i eliminacji czynnika powodującego przełom. Jedną z głównych przyczyn jest zakażenie układu oddechowego. Leczenie przełomu obejmuje wymianę osocza (3-6 zabiegów co drugi dzień) lub IVIG 0,4g/kg mc przez 5 kolejnych dni), metyloprednizolon 500-1000 mg/d przez 3 dni, a następnie prednizon 1 mg/kg mc. Nie należy stosować inhibitorów ChE. W sytuacjach koniecznych stosowane jest leczenie objawowe niewydolności oddechowej. W przypadku przełomu cholinergicznego terapia jest zbieżna ze stosowaną w przełomie miastenicznym.

Zapalenie skórno-mięśniowe (DM)/zapalenie wielomięśniowe (PM). Zapalenie wielomięśniowe jest nabytym idiopatycznym przewlekłym zapaleniem mięśni. Zapalenie skórno-mięśniowe stanowi postać zapalenia mięśni z dodatkowym zapaleniem skóry. Wskaźnik chorobowości dla DM/PM szacuje się na około 1 /100 000.

Objawy kliniczne w obu schorzeniach obejmują; objawy ogólne, zajęcie mięśni (w tym osłabienie mięśni oddechowych), zmiany skórne w DM są powiązane z zajęciem mięśni, mogą występować przed zapaleniem mięśni jak również samodzielnie, zmiany w sercu i płucach, układzie pokarmowym oraz w stawach, a także zwąpnienia.

W przypadku prawidłowego leczenia, odsetek przeżyć 1-rocznych jest równy 95-97%, 5-letnich 88-93%, 10-letnich 83-88%. Negatywny wpływ na rokowania mają: starszy wiek, współwystępowanie nowotworu złośliwego, zajęcie narządów wewnętrznych oraz obecność przeciwciał anti-SRP.

Leczenie DM i PM zwykle ma charakter objawowy i obejmuje podanie glikokortykosteroidów, często w skojarzeniu z metotreksatem, terapię immunomodulującą, immunosupresyjną, podanie IVIG.

Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN) objawia się przewlekłym postępującym niedowładem i zanikiem mięśni (zwłaszcza odsiebnych) przede wszystkim w kończynach górnych oraz przetrwałym, częściowym lub całkowitym blokiem przewodzenia we włóknach ruchowych. Początek objawów występują najczęściej między 20 a 50 r.ż., mężczyźni chorują częściej niż kobiety.

Rozpoznanie MMN głównie opiera się o wyniki badania elektrofizjologicznego, pozwalającego stwierdzić wielogniskowy częściowy blok przewodzenia we włóknach ruchowych nerwu, w jego odcinkach nienarażonych na ucisk. Blok przewodzenia w MMN znajduje się we włóknach ruchowych, poza miejscami cieśni anatomicznych, ma charakter zlokalizowany i utrwalony. Za podłożem autoimmunologicznym MMN przemawiają: dobra odpowiedź na leczenie immunoglobulinami oraz obecność przeciwciał IgM przeciwko gangliozydowi GM1 stwierdzanych u części chorych. IgM anti-GM1 w zależności od metodologii wykrywa się w surowicy u od 20% do 85% chorych z MMN.

Leczenie z wyboru w MMN stanowią immunoglobuliny dożyłne (IVIG). Leczenie IVIG łagodzi objawy i spowalnia postęp choroby, ale nie prowadzi do wyleczenia MMN. Podawanie IVIG zaleca się u wszystkich chorych z MMN z istotną niepełnosprawnością. Dawka początkowa wynosi 2g/kg mc/cykl w ciągu 2-5 dni. Gdy pojawi się odpowiedź na leczenie w postaci wyraźnego zmniejszenia niedowładów, zaleca się terapię podtrzymującą. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 1g/kg mc co 2-4 tyg. lub 2 g/kg mc co 1-2 miesiące. W praktyce klinicznej dawki te dobierane są indywidualnie. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo leczenie pozostaje bezpieczne i skuteczne. Nie jest zalecana terapia kortykosteroidami oraz plazmaferezą, gdyż mogą zaostrzyć objawy choroby.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ocenianą interwencją stanowi przetoczenie immunoglobulin w terapii chorób neurologicznych o podłożu autoimmunologicznym. Obecnie świadczenie przetoczenia IVIG może być zidentyfikowane poprzez kod procedury 5.53.01.0001401 rozliczanej w ramach świadczenia „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin”, znajdującego się w „Katalogu świadczeń do sumowania” oraz kodu

5.52.01.0001464 (hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin).

W związku ze zmianą zapisu w Zarządzeniu Nr 69/2009/DSOZ Prezesa NFZ z dn. 03.11.2009 r. (data zmiany 2010 r.) o możliwości leczenia immunoglobulinami jedynie „zgodnie z charakterystyką produktu” obecnie możliwe jest leczenie wybranych jednostek chorobowych. Uwzględniając charakterystyki produktów leczniczych obecnych na rynku polskim immunoglobulin podawanych dożylnie leczenie za pomocą IVIG może być finansowane w CIDP, MMN, GBS, MG, LEMS. Poza obszarem finansowania pozostają wskazania: MS, PM1, DM1.

Immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIG) są preparatami terapeutycznymi zawierającymi poliklonalne immunoglobuliny, które otrzymywane są z ludzkiej surowicy. Preparaty IVIG składają się głównie z 2 podklas immunoglobulin IgG1 i IgG2 oraz z niewielkiej ilości IgG4 o IG3, mogą zawierać także śladowe ilości IgA. Preparaty IVIG zawierają proporcjonalny do wartości u zdrowych ludzi rozkład podklas IgG, których okres półtrwania warunkuje ich aktywność po podaniu dożylnym i utrzymuje się od około 21 dni 28 dni. Ta zależność wpływa na odstępy pomiędzy kolejnymi przetoczeniami IVIG.

W chorobach neurologicznych wskazaniem do leczenia dożylnymi dawkami immunoglobulin jest uszkodzenie neuronów w wyniku nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej na czynnik patologiczny oraz autoagresja. Korzystne właściwości leczenia preparatami immunoglobulin wynikają między innymi z ich specyficznych właściwości: hamowania namnażania bakterii, neutralizacji toksyn, udziału w procesie fagocytozy, reakcjach zależnych od układu ADCC, regulacji metabolizmu kompleksów immunologicznych, hamowaniu powstawania autoprzeciwciał poprzez wpływ na limfocyty B. IVIG wykazują działanie immunomodulujące poprzez hamowanie różnicowania i dojrzewania komórek dendrytycznych, wzrostu ekspresji HLA i cząsteczek kostymulujących, ograniczanie aktywacji cytokin oraz cytotoksyczność zależnej od przeciwciał.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie aktualnej praktyki klinicznej oraz wytycznych nie można jednoznacznie ustalić alternatywnych technologii stosowanych w poszczególnych wskazaniach. Terapia pacjentów zależy stanu ogólnego chorego, czasu trwania choroby, rokowań oraz wcześniejszego sposobu leczenia oraz odpowiedzi na leczenie. Należy mieć także na uwadze, iż zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego świadczenie IVIG będzie udzielane pacjentom w określonym stanie klinicznym tj;

- przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)- niesprawność ruchowa w skali Huysa 3-6 pkt lub w skali INCAT 2-9 pkt,
- wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN) – niesprawność ruchowa,
- miastenia – narastanie zaburzeń oddechowych wymagających mechanicznej wentylacji lub narastający zespół opuszkowy,
- zespół miasteniczny/Zespół Eatona-Lamberta (LEMS) – narastanie zaburzeń oddechowych wymagających mechanicznej wentylacji lub narastający zespół opuszkowy;
- zapalenie wielomięśniowe/zapalenie skórno-mięśniowe – nieskuteczne leczenie kortykosteroidami (terapia 2. rzutu);
- stwardnienie rozsiane - postać rzutowo-remitująca (RRMS) – przeciwwskazania do leczenia immunomodulującego lub kortykoterapii, wystąpienie rzutu w okresie ciąży lub połogu.

Najczęściej wymienianą terapią we wszystkich wskazaniach jest podanie glikokortykosteroidów, leczenie immunomodulujące czy immunosupresyjne. Podanie IVIG obok plazmaferezy wymieniane jest, jako alternatywa we wszystkich wskazaniach, natomiast w przypadku MMN stanowi jedyny skuteczny rodzaj terapii.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Do analizy klinicznej włączono badania o najwyższym dostępnym poziomie wiarygodności, w których oceniano istotnych klinicznie punkty końcowe.

Przeprowadzona ocena efektywności klinicznej, na podstawie 4 randomizowanych badań klinicznych, porównujących IVIG z placebo wśród pacjentów z MMN wykazała istotne statycznie różnice na korzyść IVIG w zmianie liczby punktów w skali MRC (Medical Research Council scale) względem wartości wyjściowych oraz w ocenie niepełnosprawności w skali NDS (Neurologic Disability Score) względem wartości wyjściowych.

Ponadto odnotowano różnice istotne statycznie między interwencjami w częstości występowania poprawy siły mięśni na korzyść IVIG. Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych, a te które zidentyfikowano (m.in. wysypka, gorączka, dreszcze, bóle głowy) były łagodne oraz miały charakter przejściowy.

W populacji pacjentów z DM/PM przeprowadzona analiza w oparciu o 2 badania randomizowane typu cross over porównujące IVIG z placebo wykazała, że terapia IVIG poprawiała stan chorego.

U pacjentów przyjmujących IVIG zaobserwowano poprawę siły mięśni mierzoną w skali MRC oraz poprawę objawów nerwowo-mięśniowych, a także poprawę w skali ADL mierzącej zdolność do wykonywania codziennych aktywności. Poprawy nie zaobserwowano, u żadnego pacjenta przyjmującego placebo. Działania niepożądane obserwowano u około 42,3%, w większości o przebiegu łagodnym lub umiarkowanym.

W ocenie skuteczności IVIG w terapii miastonii wykorzystano 2 randomizowane badania kliniczne porównujące IVIG z plazmaferezą. W żadnym z analizowanych punktów końcowych nie uzyskano istotnych statycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami. Jedynie u pacjentów z ciężką postacią choroby (wysoka punktacja w skali QMGs), u których stwierdzono przeciwciała wystąpiła znacząca odpowiedź na leczenie. Wśród pacjentów przyjmujących IVIG najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były nudności i wymioty oraz bóle głowy.

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej wśród pacjentów z CIDP, w której porównywano IVIG z plazmaferezą (1 badanie) oraz IVIG z glikokortykosteroidami (2 badania) nie wykazała istotnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w poprawie efektu leczenia, jednak odnotowano istotną statycznie poprawę względem wartości wyjściowych ocenianą zarówno w skali NDS i NDS-W w grupie IVIG i plazmaferezy. Odnotowano także nieznaczną różnicę na korzyść IVIG w poprawie efektów terapii mierzonych w skali INCAT Disability Scale oraz w częstości rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności leczenia, wystąpienia działań niepożądanych oraz nietolerancji leku. Ból głowy i niestrawność były najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zarówno w grupie IVIG jak i w przypadku komparatorów. W jednym z badań odnotowano istotnie większą częstotliwość występowania działań niepożądanych w grupie przyjmującej prednizon w porównaniu do IVIG.

W analizie oceniającej efektywność kliniczną leczenia immunoglobulinami w stwardnieniu rozsianym – postaci rzutowo-remitująca, zidentyfikowano 4 randomizowane badania kliniczne PL, na podstawie których przeprowadzono metaanalizę wyników. Uzyskane wyniki wykazały na niewielką, ale znamioną statycznie korzyść ze stosowania leczenia IVIG wyrażoną rocznym wskaźnikiem rzutów (ARR). Ponadto terapia z użyciem IVIG była generalnie dobrze tolerowana przez pacjentów z RRMS.

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono także przeglądy wtórne dla każdego ze wskazań. Wnioski powyższych opracowań są spójne z wynikami RCT i wskazują, że:

- w przypadku CIDP na podstawie dwóch przeglądów (Eftimov 2011, Gaebel 2010) można stwierdzić,
- iż IVIG jest statycznie skuteczniejszy niż placebo w redukcji niepełnosprawności, a skuteczność IVIG jest porównywalna do plazmaferezy oraz prednizonu,
- w miopatiach zapalnych (DM, WM) wyniki odnalezionych przeglądów (Gordon 2012, Wang 2012) wskazują, iż IVIG jest skuteczne w leczeniu dorosłych pacjentów z PM/DM. IVIG zalecane w szczególności u pacjentów z nawrotem, szybko postępującą chorobą lub o ostrym przebiegu oraz pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami,
- wyniki przeglądu Gajdos 2012 wskazują na wyższą skuteczność IVIG względem placebo w leczeniu przełomu miastenicznego oraz porównywalną skuteczność względem technologii komparatywnych: plazmaferezy oraz metyloprednizonem. Nie odnaleziono dowodów na skuteczność IVIG u pacjentów z przewlekłą postacią miastonii,

- dla LEMS odnaleziono 1 badanie RCT wykazujące odpowiedź na terapię IVIG po 8 tygodniach (Keogh 2011),
- zgodnie z przeglądem van Schaik 2009 nie wykazano i.s. różnic na korzyść IVIG w przebiegu MMN,
- IVIG posiada udowodnioną skuteczność w prewencji rzutów MS u pacjentów z postacią reemitująco-nawracającą. nie wykazano natomiast skuteczności IVIG u pacjentów z postacią progresywną (Gray 2010).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w trakcie terapii IVIG należą bóle głowy, często nudności wymioty, pokrzywka wysypka. Na stronie FDA odnaleziono informacje, iż do najczęściej raportowanych działań niepożądanych (lata 2004-2013) należą gorączka, neutropenia oraz dreszcze.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania źródeł informacji medycznej odnaleziono 2 analizy ekonomiczne dotyczące populacji pacjentów z CIDP: CATH 2009 raport w sprawie opłacalności stosowania IVIG oraz analiza *McCrone 2003*. W obu analizach zestawiono koszty oraz efekty zdrowotne leczenia glikokortykosteroidami vs IVIG.

Raport CATH 2009 wykazał, iż z perspektywy płatnika publicznego terapia IVIG wiąże się z dodatkowymi kosztami, a koszt inkrementalny wynosi 102,747\$. W przypadku zastosowania IVIG oraz kortykosteroidów uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 3,970 i 3,783 za QALY. Natomiast wartość ICER dla porównania IVIG vs kortykosteroidy oszacowano na \$549,449/QALY. W pracy *McCrone 2003* nie wykazano i.s. różnicy między IVIG a leczeniem opcjonalnym. Przy wykorzystaniu techniki koszty-korzyści wykazano, że prawdopodobieństwo, iż IVIG jest efektywne kosztowo w porównaniu z prednizonem wynosiło 0,5 lub powyżej tylko wtedy, gdy koszt za QALY wynosi ponad € 250 000.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W Karcie Problemu Zdrowotnego średnie koszty leczenia IVIG na pacjenta, przy założeniu, że 1400 chorych rocznie będzie wymagało zastosowania tej procedury wyniesie ok. 28 mln PLN. Natomiast przy założeniu, iż ok. 200 chorych będzie wymagać kolejnego cyklu leczenia 32 mln PLN. Średni koszt leczenia jednego pacjenta wyceniono na ok. 20 000 PLN.

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych przetoczenia immunoglobulin w chorobach neurologicznych w zakresie zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego jak i poza wskazaniami rejestracyjnymi w 2 letnim horyzoncie czasowym (2014-2015).

W ramach analizy oszacowano na podstawie opinii ekspertów wielkość populacji docelowej oraz koszty leczenia IVIG w ramach nowego świadczenia „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”. Wycenę punktową świadczenia przyjęto zgodnie z wyceną obecnie finansowanego świadczenia „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin”, kod procedury 5.53.01.0001401 (wycena 6 pkt X 52 PLN za mg substancji). W analizie kosztów wzięto pod uwagę średnią prognozowaną liczbę infuzji IVIG dla każdego wskazania oraz średnie zużycie immunoglobulin na pacjenta. Uwzględniono także koszty hospitalizacji wynikające z podania IVIG w warunkach szpitalnych oraz udzielenia świadczenia alternatywnego - plazmaferezy. Zgodnie z danymi NFZ świadczenie plazmafereza dla wskazań neurologicznych identyfikowane jest przez kody: 5.53.01.0000938- plazmafereza lecznicza (katalog świadczeń do sumowania) oraz 5.52.01.0000938 – plazmafereza z hospitalizacją znajdująca się w katalogu świadczeń odrębnych. Wszystkie uwzględnione koszty przedstawiono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ).

W analizie założono 2 scenariusze: istniejący, w którym zgodnie z obecnie obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ leczenie immunoglobulinami w chorobach neurologicznych jest finansowe zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. Uwzględniając łącznie charakterystykę produktów różnych immunoglobulin leczenie jest refundowane w CIDP, GBS, MMN, MG oraz MS. W scenariuszu

nowym założono, iż leczenie przetoczeniami immunoglobulin jest dostępne we wszystkich analizowanych jednostkach chorobowych oraz, że zachodzi konkurencja między dwoma świadczeniami plazmaferezą oraz IVIG, która w przypadku poszczególnych wskazań doprowadzi do określonego na podstawie opinii ekspertów przejęcia pacjentów poddawanych plazmaferezie przez IVIG.

Roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, w kolejnych latach analizy w scenariuszu istniejącym oszacowano na 9 804 033 , w tym koszt IVIG wyniesie 7 770 636 PLN w horyzoncie roku. Natomiast w scenariuszu nowym w kolejnych 2 latach koszt leczenia pacjentów prognozowany jest na 21 353 418 PLN. W powyższej sumie koszt terapii IVIG wyniesie 20 642 439 PLN. Dodatkowy koszt inkrementalny z tytułu objęcia finansowaniem wszystkich wnioskowanych wskazań w kolejnych latach analizy szacuje się na 11 549 385 PLN rocznie i wynika on przede wszystkim ze zwiększonych nakładów na finansowania IVIG.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 3 zagraniczne rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania IVIG w schorzeniach neurologicznych powstałe w oparciu o dowody naukowe o najwyższej dostępnej wiarygodności oraz opinie ekspertów:

- European Federation of Neurological Societies (EFNS 2008 r.),
- American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostics Medicine (AANEM 2009 r.),
- American Academy of Neurology (AAN 2012 r.),

dotyczące stosowania immunoglobulin podawanych dożylnie w leczeniu chorób nerwowo – mięśniowych.

Odnaleziono również stanowisko polskiej grupy ekspertów dotyczące stosowania dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego (Stępień i wsp. 2011) opartej na wytycznych EFNS 2008 i AANEM 2009.

Wszystkie wytyczne rekomendują terapię IVIG w przypadku CIDP, MS, MG, LEMS, MMN, DM, PM.

Dla pacjentów z MS zgodnie z zaleceniami EFNS stosowanie IVIG jest rekomendowane, jako leczenie drugiego rzutu w nawracająco - zwalniającej postaci MS. Ponadto IVIG wciąż mogą być rozpatrywane, jako terapia drugiego lub trzeciego rzutu w postaci nawracająco – zwalniającej MS, jeśli standardowa terapia lekami immunomodulującymi jest źle tolerowana z powodu działań niepożądanych, lub występowania chorób współistniejących (poziom B) oraz u kobiet ciężarnych, u których inne terapia nie może być zastosowana. Nie jest zalecane stosowanie IVIG w postaci wtórnie – postępującej (siła zalecenia A), ani w leczeniu rzutów choroby, jako uzupełnienia terapii metyloprednizolonem (siła zalecenia B). Nie ma również wystarczających dowodów, aby zalecić stosowanie IVIG u chorych z odosobnionym zespołem klinicznym oraz w pierwotnie postępującej postaci MS.

Dla CIDP wytyczne wskazują, iż IVIG jest skuteczną metodą postępowania (siła zaleceń A). EFNS utrzymuje dodatkowo, że IVIG należy do leczenia z wyboru w postaci ruchowo-czuciowej. Leczenie IVIG jest porównywalne ze stosowaniem glikokortykosteroidów w dawce 1 mg/kgm.c. lub 60 mg dziennie.

W postaci czysto ruchowej CIDP leczeniem z wyboru powinny być IVIG (wskazanie dobrej praktyki).

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami EFNS zastosowanie IVIG stanowi terapię w I rzucie zalecaną w MMN (siła zalecenia A). Podobnie AANEM oraz AAN wykazują wysoki stopień wiarygodności dowodów na podstawie, których wydano pozytywna rekomendacje dla IVIG.

Wytyczne względem MG wskazują na skuteczność IVIG w leczeniu objawów choroby średnim lub dużym natężeniu. Nie ma natomiast dowodów na skuteczność IVIG w leczeniu przewlekłym MG. Według zaleceń EFNS podawanie IVIG jest skuteczne w leczeniu przełomu miastenicznego i w celu uzyskania krótkoterminowej poprawy choroby o ciężkim przebiegu (siła zalecenia IA). Skuteczność IVIG jest zbliżona do skuteczności plazmaferezy.

W przypadku LEMS należy podjąć leczenie IVIG szczególnie w przypadku wystąpienia etiologii paranowotworowej (zasada dobrej praktyki).

W pozostałych wskazaniach tj. DM/PD Aktualne zalecenia EFNS wskazują na IVIG, jako terapię, która może być brana pod uwagę u chorych z zapaleniem wielomięśniowym, którzy nie uzyskali zadowalającej poprawy po leczeniu immunosupresyjnym (siła zalecenia C). Według zaleceń EFNS, IVIG należy uznać za leczenie drugiego wyboru w połączeniu z prednizonem u chorych z DM, którzy nie odpowiadają wystarczająco dobrze na przewlekłe podawanie prednizonu (siła zalecenia B). IVIG są zalecane w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi w celu obniżenia podtrzymującej dawki kortykosteroidów (siła zalecenia C). Stosowanie IVIG w monoterapii, nie jest obecnie zalecane (zasada dobrej praktyki).

W ciężkim przebiegu DM z objawami zagrażającymi życiu, IVIG mogą zostać użyte, jako lek z wyboru z lekami immunosupresyjnymi (zasada dobrej praktyki).

W ramach niniejszej analizy nie odnaleziono bezpośrednio informacji dotyczących finansowania IVIG w chorobach neurologicznych. W przypadku decyzji w innych krajach odnaleziono jedynie informację o refundacji immunoglobulin w Open Drug Database (niemieckojęzyczna część Szwajcarii).

Wszyscy eksperci wypowiedzieli się pozytywnie co do zasadności finansowania ze środków publicznych świadczenia IVIG w chorobach neurologicznych. Argumentami za finansowaniem były: skuteczność i akceptowalne bezpieczeństwo terapii oraz brak innych opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Należy zwrócić uwagę na heterogeniczność ocenianych wskazań pod względem objawów. Ponadto jeden ekspert postuluje o uwzględnienie nowych wskazań stosowania IVIG tj: zapalenie limbiczne mózgu oraz zespół Devica.

W swoich opiniach, eksperci kliniczni zwrócili uwagę na kwestie odnoszące się do opisu i warunków realizacji świadczenia. Główne uwagi dotyczyły nieprecyzyjnego opisu populacji docelowej oraz kryteriów kwalifikacji do leczenia.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 c ust. 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-430-12-2011, Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIG), listopad 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.