

***Privigen<sup>®</sup>***  
***(immunoglobulina ludzka normalna)***

***Analiza kliniczna***

**Wersja 1.0**

**Kraków 2014**

**Wykonawca:**

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

**Autorzy:**

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

\* - autor do korespondencji: [Redacted]

**Konflikt interesów:**

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę CSL Behring sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

**Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 03 czerwca 2014 r.**

## Spis treści

Wykaz skrótów .....	5
Streszczenie .....	7
1. Analiza kliniczna .....	9
1.1. Cel opracowania .....	10
1.2. Metodyka .....	10
1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	10
1.2.2. Ocena bezpieczeństwa .....	19
1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	19
1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych.....	19
1.2.5. Analiza statystyczna.....	20
1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych .....	21
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	24
1.4.1. Aktualizacja wyszukiwania .....	26
1.5. Badania bez randomizacji.....	27
1.5.1. Opis metodyki włączonych badań.....	27
1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji .....	28
1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	30
1.5.4. Skuteczność kliniczna .....	31
1.5.5. Bezpieczeństwo .....	35
1.6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego...	38
1.7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA .....	41
1.8. Badania w toku .....	43
1.9. Wyniki.....	44
1.10. Dyskusja.....	46
1.11. Ograniczenia przeprowadzonej analizie.....	48
1.12. Wnioski .....	49
2. Piśmiennictwo .....	50
3. Załączniki .....	53
3.1. Opis skal wykorzystanych w raporcie .....	54
3.1.1. Skala Jadad .....	54
3.1.2. Skala NICE .....	54

3.1.3.	Skala NOS ( <i>New Ottawa Scale</i> ).....	54
3.1.4.	Skala niepełnosprawności INCAT .....	57
3.1.5.	Dopasowana skala oceny siły mięśni MRC .....	58
3.2.	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	59
3.3.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń.....	59
3.4.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń – aktualizacja wyszukiwania .....	71
3.5.	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów.....	71
3.6.	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend .....	72
3.7.	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu .....	77
3.8.	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	79
3.9.	Spis tabel .....	80
3.10.	Spis wykresów .....	81

## Wykaz skrótów

AEs	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
anty-MAG	przeciwciała przeciwgangliozydowe, przeciwciała klasy IgM skierowane przeciwko glikoproteinie związanej z osłonką mielinową (z ang. <i>Antibodies to Myelin-Associated Glycoprotein</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
CIDP	przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (z ang. <i>Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy</i> )
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMG	elektromiografia
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FDA	<i>Food And Drug Administration</i>
GBS	Zespół Guillaina- Barrégo (z ang. <i>Guillain-Barré syndrome</i> )
GCP	<i>Good Clinical Practise</i>
GGN	górną granicą normy
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IS	istotne statystycznie
ITP	pierwotna małopłytkowość immunologiczna
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
IQR	rozstęp międzykwartylowy, odstęp międzykwartylowy, zakres międzykwartylowy (z ang. <i>Interquartile Range, 25%-75% quantile</i> )
IVIG	immunoglobulina podawana dożylnie (z ang. <i>Intravenous Immunoglobulin</i> )
mc.	masa ciała
MD	ważona różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )
MG	Miastenia (z ang. <i>Myasthenia gravis</i> )
MGUS	gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (z ang. <i>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance</i> )
MMN-CB	wielogniskowa neuropatia ruchowa z blokiem przewodzenia (z ang. <i>Multifocal Motor Neuropathy with Conduction Block</i> )
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Harm</i> )
NNT	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Treat</i> )
NOS	<i>the Newcastle-Ottawa Scale</i>
NS	nieistotne statystycznie
OB	odczyn Biernackiego, wskaźnik opadania erytrocytów
OR	iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )
PE	plazmafereza (z ang. <i>Plasma Exchange</i> )
PICOS	<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>

<b>PID</b>	zespoły pierwotnego niedoboru odporności
<b>PP</b>	<i>Per-protocol</i>
<b>RB</b>	korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RR</b>	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
<b>SAEs</b>	poważne działania niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )
<b>SE</b>	błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WMD</b>	średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i> )

## Streszczenie

### Cel

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa immunoglobuliny ludzkiej dożylniej, produkt Privigen®, w populacji chorych na zespół Guillaina-Barrégo (GBS, z ang. *Guillain-Barré syndrome*) lub przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (CIDP, z ang. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*).

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wersja 2.1, Rozporządzeniu 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 oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0.

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny zastosowania produktu Privigen.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją i bez randomizacji, w tym obserwacyjne, bez względu na obecność grupy kontrolnej, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Ze względu na spodziewaną małą liczbę publikacji (docelowe jednostki chorobowe należą do grupy chorób sierocych) dodatkowo w ramach przeglądu doniesień konferencyjnych poszukiwano badań nie opublikowanych w postaci pełnotekstowej, oceniających Privigen w docelowych populacjach.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej

Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

### Wyniki

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych mających za cel ocenę skuteczności i bezpieczeństwa produktu Privigen® w docelowej populacji. Do raportu włączono 2 aktualne przeglądy systematyczne analizujące efektywność ludzkich immunoglobulin dożylnych (IVIG): *Eftimov 2013*, analiza w populacji CIDP i *Hughes 2012* – analiza u chorych na GBS. Ogółem w obydwu analizach wykazano istotną korzyść ze stosowania IVIG zarówno u chorych na CIDP, jak i GBS.

#### Badania bez randomizacji i grupy kontrolnej – leczenie chorych na CIDP produktem Privigen®

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie spełniające kryteria włączenia – *PRIMA* (publikacja *Léger 2013*). Była to prospektywna, wieloośrodkowa próba kliniczna, w której oceniano efektywność i bezpieczeństwo produktu Privigen® (ludzka immunoglobulina dożylna) u chorych na przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (CIDP, z ang. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*). Do badania włączono 28 chorych, 15 (53,6%) z nich nie było wcześniej leczonych IVIG, a pozostali (n = 13, 46,4%) otrzymywali wcześniej IVIG. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa wykonana była w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jeden wlew leku.

#### Podawanie produktu Privigen® chorym na CIDP charakteryzuje się:

- odsetkiem odpowiedzi na końcu okresu obserwacji rzędu 60,7% (95% CI: 42,41%; 76,43%) w populacji ITT (63,6% dla populacji *per-protocol*);
- uzyskaniem istotnej poprawy wyniku dopasowanej skali INCAT średnio o **-1,3 (95% CI: -2,0; -0,5) punktu**; zmiana z mediany 3,5 (IQR: 3,0; 4,5) punktu na początku do 2,5 (IQR: 1,0; 3,0) punktu na końcu okresu obserwacji;
- istotnym zwiększeniem maksymalnej siły uścisku w dominującej ręce średnio o **14,0 (95% CI: 0,79; 27,46) kPa**; zmiana z 66,7 (SD: 37,24)

kPa na początku obserwacji do 80,9 (SD: 31,06) kPa na końcu;

- znamienne poprawę siły mięśni ocenianą w skali MRC – średnia zmiana o **6,5 (95% CI: 4,0; 9,5) punktu**; mediana wyniku zwiększyła się z 67,0 (IQR: 61,5; 72,0) punktów na początku badania do 75,5 (IQR: 71,5; 79,5) punktów na końcu obserwacji.

#### Analiza bezpieczeństwa stosowania produktu Privigen® u chorych na CIDP:

- raportowano 108 AEs u 22 chorych (78,6%), częstość 0,417 AEs/wlew;
- 95 AEs (88,0%) miało łagodne do umiarkowanego nasilenie i ustąpiło przed zakończeniem badania;
- najczęstsze AEs: ból głowy (32,1% chorych, 0,077/wlew), ból w kończynach (21,4% chorych, 0,027/wlew), nadciśnienie tętnicze (14,3% chorych, 0,023/wlew), astenia (14,3% chorych, 0,015/wlew) i leukopenia (14,3% chorych, 0,015/wlew);
- 49 AEs u 17 chorych (60,7%) uznano za prawdopodobnie związane ze stosowanym lekiem (0,189 AEs/wlew);
- stwierdzono 4 poważne (*serious*) AEs u 4 chorych (14,3%), częstość 0,015 SAEs/wlew;
- w trakcie badania nie wystąpił żaden zgon.

#### Wnioski

Produkt Privigen® należy do grupy preparatów ludzkich dożylnych immunoglobulin (IVIg) stosowanych w zespole Guillaina-Barrégo (GBS) oraz przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP). Choroby te znajdują się na liście chorób sierocych, podobnie produkt Privigen zaliczany jest do leków sierocych.



# Analiza kliniczna

Rozdział

I

## 1.1. Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa immunoglobuliny ludzkiej dożyłnej, produkt Privigen®, w populacji chorych na zespół Guillaina-Barrégo (GBS, z ang. *Guillain-Barré syndrome*) lub przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (CIDP, z ang. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*).

## 1.2. Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), Rozporządzeniu 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 na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

### 1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (P.K., Ł.K.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

#### 1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTM, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov; Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research*).

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (data ostatniego wyszukiwania – 8.04.2014 r.):

- *North American Neuro-Ophthalmology Society (NANOS)* – z lat 2009-2013,
- *American Neurological Association (ANA)* – z lat 2010-2013,
- *12<sup>th</sup> International Conference on Myasthenia Gravis and Related Disorders, Poster Sessions* – 2012 r.,
- *European Myasthenia Gravis Association (EuMGA)* – z lat 2013-2014,
- *The International Inflammatory Neuropathy Consortium* – z lat 1999-2009,
- *American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM)* – 2013 r.,
- *American Academy of Neurology (AAN)* – z lat 2012-2014,
- *European Federation of Neurological Societies (EFNS)* – z lat 2010-2012.

#### **1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych**

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje pierwotnych badań klinicznych dotyczących ocenianej technologii medycznej, badania z randomizacją, jak i próby kliniczne obserwacyjne, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu (rozdział 3.6. ).

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	"intravenous gammaglobulin"[tw]
2	"immunoglobulins, intravenous"[mh]
3	ivig[tw]
4	"intravenous immune globulin"[tw]
5	"intravenous immunoglobulin"[tw]
6	sandoglobulin[tw]
7	privigen[tw]
8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
9	"Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy"[all]
10	CIDP[all]
11	"Guillain-Barre syndrome"[all]
12	"Guillain-Barre"[tw]
13	myasthenia[tw]
14	"myasthenia gravis"[all]
15	(#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)
16	randomized controlled trial[pt]
17	random allocation[mh]
18	random*[tiab]
19	controlled[tiab]
20	clinical trial[pt]
21	clinical trials[mh]
22	(clinical[tiab] AND trial[tiab])
23	trial[ti]
24	validation studies[pt]
25	evaluation studies[pt]
26	drug evaluation[mh]
27	drug therapy, combination[mh]
28	(#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27)

Nr	Kwerendy
29	((#8 AND #28) OR (#6 OR #7)) AND #15)

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'intravenous gammaglobulin' AND [embase]/lim
2	ivig AND [embase]/lim
3	'intravenous immune globulin' AND [embase]/lim
4	'intravenous immunoglobulins' AND [embase]/lim
5	'intravenous immunoglobulin' AND [embase]/lim
6	'sandoglobulin' AND [embase]/lim
7	'privigen' AND [embase]/lim
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	'chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy'/de AND [embase]/lim
10	cidp AND [embase]/lim
11	'guillain barre syndrome'/de AND [embase]/lim
12	'guillain-barre' AND [embase]/lim
13	'myasthenia gravis'/de AND [embase]/lim
14	myasthenia AND [embase]/lim
15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
16	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
17	random*:ab,ti AND [embase]/lim
18	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
19	randomization:de AND [embase]/lim
20	'clinical trial'/exp AND [embase]/lim
21	'clinical trial'/de AND [embase]/lim
22	clinical:ab,ti AND trial:ab,ti AND [embase]/lim
23	trial:ti AND [embase]/lim
24	'validation study':de AND [embase]/lim
25	'evaluation study'/exp AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
26	'drug evaluation'/exp AND [embase]/lim
27	'combination drug therapy'/exp AND [embase]/lim
28	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27
29	#8 AND #15 AND #28

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	"intravenous gammaglobulin"
2	ivig
3	'intravenous immune globulin'
4	'intravenous immunoglobulins'
5	'intravenous immunoglobulin'
6	'sandoglobulin'
7	'privigen'
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
9	'chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy'
10	cidp
11	'guillain-barre'
12	myasthenia
13	#9 or #10 or #11 or #12
14	#8 and #13

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 20 lutego 2014 roku. Aktualizacja wyszukiwania do 3 czerwca 2014 r.

### 1.2.1.3. Aktualizacja wyszukiwania badań pierwotnych

Celem aktualizacji wyszukiwania po zakończeniu opisu głównej części raportu za pomocą przedstawionych powyżej kwerend wykonano ponowne wyszukiwanie w bazach informacji medycznych poszukując nowych publikacji, które mogły pojawić się w okresie od przeprowadzenia poprzedniego wyszukiwania. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 3.06.2014 roku.

#### 1.2.1.4. Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (Aestimo APD 2014). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – chorzy na zespół Guillaina-Barrégo (GBS, z ang. *Guillain-Barré syndrome*) lub przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (CIDP, z ang. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*), bez ograniczeń wiekowych;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – ludzka dożylna immunoglobulina – produkt Privigen®, podawany w dawce 2 g/kg mc. w ciągu 2-5 dni;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – nie wymagany;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – odpowiedź na leczenie, zmniejszenie nasilenia objawów, poprawa stanu klinicznego, jakość życia chorych, bezpieczeństwo terapii.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją i badania bez randomizacji, w tym obserwacyjne, bez względu na obecność grupy kontrolnej, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Ze względu na spodziewaną małą liczbę publikacji (docelowe jednostki chorobowe należą do grupy chorób sierocych) dodatkowo w ramach przeglądu doniesień konferencyjnych poszukiwano badań nie opublikowanych w postaci pełnotekstowej, oceniających Privigen w docelowych populacjach.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych, natomiast stosowano językowe – uwzględniono jedynie prace opublikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

#### 1.2.1.5. Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTM:

- *Cochrane Library*,
  - *The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)*,
  - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)*,
  - *Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)*;
- *The Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
  - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*,
  - *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*,
  - *Health Technology Assessment (HTA) Database*,
  - *Ongoing Reviews Database*;
- *Embase*;
- *MEDLINE* przez *Pubmed*.

#### 1.2.1.6. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Strategie wyszukiwania badań wtórnych, zastosowane w każdej z przeszukiwanych baz danych, przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	"intravenous gammaglobulin"[tw]
2	"immunoglobulins, intravenous"[mh]
3	ivig[tw]
4	"intravenous immune globulin"[tw]
5	"intravenous immunoglobulin"[tw]
6	sandoglobulin[tw]
7	privigen[tw]
8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)
9	"Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy"[all]
10	CIDP[all]
11	"Guillain-Barre syndrome"[all]
12	"Guillain-Barre"[tw]
13	myasthenia[tw]
14	"myasthenia gravis"[all]



Nr	Kwerendy
15	(#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)
16	meta-analysis[ptyp]
17	systematic[sb]
18	(#16 OR #17)
19	(#8 AND #15 AND #18)

Tabela 5. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'intravenous gammaglobulin' AND [embase]/lim
2	ivig AND [embase]/lim
3	'intravenous immune globulin' AND [embase]/lim
4	'intravenous immunoglobulins' AND [embase]/lim
5	'intravenous immunoglobulin' AND [embase]/lim
6	'sandoglobulin' AND [embase]/lim
7	'privigen' AND [embase]/lim
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	'chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy'/de AND [embase]/lim
10	cidp AND [embase]/lim
11	'guillain barre syndrome'/de AND [embase]/lim
12	'guillain-barre' AND [embase]/lim
13	'myasthenia gravis'/de AND [embase]/lim
14	myasthenia AND [embase]/lim
15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
16	[meta analysis]/lim AND [embase]/lim
17	[systematic review]/lim AND [embase]/lim
18	#16 OR #17
19	#8 AND #15 AND #18

Tabela 6. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	"intravenous gammaglobulin" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
2	ivig in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
3	'intravenous immune globulin' in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
4	'intravenous immunoglobulins' in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
5	'intravenous immunoglobulin' in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
6	'sandoglobulin' in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
7	'privigen' in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
9	'chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy' in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
10	cidp in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
11	'guillain-barre' in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
12	myasthenia in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
13	#9 or #10 or #11 or #12 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
14	#8 and #13 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 20 lutego 2014 roku. Aktualizacja wyszukiwania do 3 czerwca 2014 r.

#### 1.2.1.7. Aktualizacja wyszukiwania opracowań wtórnych

Celem aktualizacji wyszukiwania po zakończeniu opisu głównej części raportu za pomocą przedstawionych powyżej kwerend wykonano ponowne wyszukiwanie w bazach informacji medycznych poszukując nowych publikacji, które mogły pojawić się w okresie od przeprowadzenia poprzedniego wyszukiwania. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 3.06.2014 roku.

#### 1.2.1.8. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu Privigen® (immunoglobulina ludzka dożylna), pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich

syntezy (Cook 1997). Ze względu na datę publikacji dostępnych prób klinicznych dotyczących produktu Privigen (2013 r.), celem włączania tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania wtórne opublikowane w czasie ostatnich 3 lat (od 2012 r.). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

### 1.2.2. Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i bez. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych. Uwzględniano także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

### 1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (P.K, Ł.K.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.). Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (GRADE 2008).

### 1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (Jadad 1996). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (NICE 2012), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (Wells 2012). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTM (AOTM 2010).

### 1.2.5. Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD). Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki (oceny badań), zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Wyniki, gdy było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2011). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.7.9 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

### 1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych (do 20 lutego 2014 roku) w zalecanych bazach informacji medycznej uzyskano łącznie 161 trafień (Pubmed 91, Embase 24, Cochrane 46). Poszukiwano przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dożylniej immunoglobuliny – produkt Privigen® we wnioskowanej populacji – u chorych na zespół Guillaina-Barrégo (GBS, z ang. *Guillain-Barré syndrome*) lub przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (CIDP, z ang. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*). Wprowadzono ograniczenie czasowe – najnowsze przeglądy opublikowane od 2012 roku (gdyż pierwotne badanie kliniczne uwzględnione w niniejszym raporcie było opublikowane w 2013 roku). Do analizy w pełnym tekście włączono 5 publikacji. Ponieważ w żadnej publikacji nie oceniano bezpośrednio produktu Privigen, włączono opracowania wtórne analizujące ogółem efektywność dożylnych immunoglobulin. Ostatecznie włączono dwa przeglądy systematyczne: *Eftimov 2013*, w którym analizowano efektywność dożylnych immunoglobulin w populacji chorych na CIDP i *Hughes 2012* – analiza IVIG w populacji chorych na GBS.

W przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania opracowań wtórnych (do 3 czerwca 2014 r.) uzyskano 160 trafień (Pubmed 90, Embase 24, Cochrane 46), w tym 159 stanowiły duplikaty do poprzednio zidentyfikowanych rekordów. Jedna nowa publikacja była przeglądem systematycznym, ale dotyczącym nieodpowiedniej populacji (toczeń rumieniowaty), więc nie była analizowana w pełnym tekście.

Szczegółowe przyczyny wykluczeń pozostałych analizowanych badań wtórnych zamieszczono w załączniku, rozdział 3.4.

Tabela 7. Opis badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej produktu Privigen®.

Przeгляд systematyczny	<i>Eftimov 2013</i>	<i>Hughes 2012</i>
<b>Cel badania</b>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa IVIG w populacji chorych na CIDP	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa IVIG w populacji chorych na GBS
<b>Metodyka badania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przeгляд systematyczny</u> (MEDLINE; EMBASE; CENTRAL; Cochrane Neuromuscular Disease Group Specialized Register)</li> <li>• <u>Interwencja</u>: IVIG w jakiegokolwiek dawce w porównaniu do placebo (PBO), plazmaferezy (PE), kortykosteroidów</li> <li>• <u>Populacja</u>: chorzy na CIDP (rozpoznanie lub podejrzenie)</li> <li>• <u>Rodzaj badania</u>: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przeгляд systematyczny</u> (Cochrane Neuromuscular Disease Group Specialized Register; CENTRAL; MEDLINE; EMBASE)</li> <li>• <u>Interwencja</u>: IVIG (w monoterapii lub w skojarzeniu) w porównaniu z brakiem leczenia, placebo (PBO), plazmaferezą (PE) lub innymi terapiami immunomodulującymi</li> <li>• <u>Populacja</u>: chorzy na GBS, dorośli i dzieci</li> <li>• <u>Rodzaj badania</u>: RCT i quasi-RCT</li> </ul>
<b>Włączone badania</b>	Do przeglądu włączono 8 badań RCT oceniających 332 chorych na CIDP (badania oznaczone numerami 24, 43, 53, 54, 85, 89, 110, 113, których referencje wraz z przyczynami wykluczeń z niniejszego raportu znajdują się w rozdziale	Do przeglądu włączono 12 badań RCT oceniających 623 chorych na GBS (badania oznaczone numerami 9, 21, 26, 40, 46 [+ publikacje 48, 49], 55, 68, 83, 99, których referencje wraz z przyczynami wykluczeń z niniejszego raportu znajdują się w rozdziale 3.3. oraz

Przegląd systematyczny	<i>Eftimov 2013</i>	<i>Hughes 2012</i>
<p><b>Najważniejsze wyniki</b></p>	<p>3.3. ), w żadnym z nich produkt Privigen nie stanowił ocenianej interwencji.</p> <p><b>CIDP; IVIG vs PBO (5 badań):</b> Częstość istotnej statystycznie poprawy niepełnosprawności (w czasie do 1 mies. po leczeniu IVIG) wg skali użytej w badaniu (różne skale): <b>RB = 2,40 (95% CI: 1,72; 3,36).</b></p> <p>Częstość poprawy o ≥ 1 stopień w skali Rankin’a (3 badania): <b>RB = 2,40 (95% CI: 0,98; 5,83).</b></p> <p>Długoterminowa ocena (1 badanie): IVIG istotnie bardziej niż placebo zmniejsza niepełnosprawność chorych w czasie 24 i 48 tyg.</p> <p><b>CIDP; IVIG vs aktywny komparator:</b> brak istotnych różnic w ocenie stopnia niepełnosprawności w porównaniu IVIG a PE, prednizolonem i metyloprednizolonem.</p> <p><b>Analiza bezpieczeństwa:</b> brak istotnych statystycznie różnic w częstości AEs pomiędzy IVIG a placebo i steroidami. Łagodne i przemijające AEs odnotowano u 49% chorych leczonych IVIG, a poważne (<i>serious</i>) AEs u 6% (podobny odsetek dla PE i kortykosteroidów).</p> <p>Częstość SAEs (IVIG vs PBO): <b>RR = 0,82 (95% CI: 0,36; 1,87).</b></p>	<p>badania <i>Wang 2001</i> opublikowane w języku chińskim i <i>Nomura 2011</i>, w którym oceniano IVIG Teijin brand), w żadnym z nich produkt Privigen nie stanowił ocenianej interwencji.</p> <p><b>GBS; IVIG vs PE</b></p> <p>Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w poprawie stopnia niepełnosprawności: MD = 0,02 (95% CI: -0,20; 0,25).</p> <p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w pozostałych analizowanych punktach końcowych.</p> <p>IVIG w porównaniu do braku leczenia (<i>supportive care</i>) istotnie skraca czas dojścia do siebie (<i>recovery</i>).</p> <p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania AEs: RR = 0,84 (95% CI: 0,54; 1,30), ale częstość przerwania terapii była istotnie mniejsza dla IVIG niż PE: <b>RR = 0,14 (95% CI: 0,05; 0,36).</b></p> <p>W małych badaniach prowadzonych w populacji dzieci zaobserwowano trend wskazujący na większą korzyść ze stosowania dużej dawki (<i>high-dose</i>) IVIG ni małej dawki (<i>low-dose</i>) i brak różnic kiedy standardowa dawka podawana była w czasie 2 vs 5 dni.</p>
<p><b>Wnioski</b></p>	<p>Immunoglobulina dożylna zmniejsza niepełnosprawność wynikającą z CIDP w okresie do 24 tygodni leczenia, a w porównaniu z placebo nawet do 48 tygodni. Krótszy schemat terapii wykazuje podobną skuteczność do plazmaferezy i stosowanego doustnie prednizolonu.</p> <p>Konieczne jest wykonanie kolejnych badań w celu porównania długookresowej skuteczności immunoglobulin, plazmaferezy oraz kortykosteroidów.</p>	<p>Dowody umiarkowanej jakości pokazują, że stosowanie IVIG u dorosłych zwiększa szybkość poprawy stanu zdrowia w ciężkich przypadkach GBS. Potrzeba więcej badań, aby ustalić najlepszą dawkę IVIG stosowaną u dorosłych i dzieci.</p> <p>Częstość występowania działań niepożądanych nie wykazuje istotnych statystycznie różnic, ale leczenie IVIG było znamienne częściej ukończone w porównaniu do PE.</p>
<p><b>Źródło finansowania</b></p>	<p>bd.</p>	<p>Finansowane przez środki wewnętrzne uczelni i ze źródeł zewnętrznych; zgłoszono konflikt interesów.</p>

We włączonych przeglądach systematycznych analizowano skuteczność i bezpieczeństwo dożylnych immunoglobulin w populacji chorych na GBS (*Hughes 2012*) i CIDP (*Eftimov 2013*). Autorzy opracowań do analizy włączyli wyłącznie badania z randomizacją (lub pseudorandomizacją). W niniejszym raporcie włączono jedną próbę kliniczną (badanie *PRIMA*) oceniające efektywność produktu Privigen w populacji chorych na CIDP – była to próba kliniczna bez randomizacji i grupy kontrolnej, w związku z czym nie spełniała kryteriów włączenia przyjętych w powyższych przeglądach i nie została w nich uwzględniona.

Autorzy przeglądu *Eftimov 2013* do analizy włączyli 8 badań RCT, jednak w każdym z nich interwencją stanowiła inna niż Privigen dożylna immunoglobulina. Podobnie, w przeglądzie *Hughes 2012* uwzględniono 12 badań RCT oceniających inne dożylne immunoglobuliny. Ogółem w obydwu analizach wykazano istotną korzyść ze stosowania IVIG zarówno u chorych na CIDP, jak i GBS. U dorosłych chorych na ciężką postać GBS terapia IVIG jest podobnie skuteczna jak wykonanie plazmaferezy, przy zachowaniu podobnego profilu bezpieczeństwa (podobna częstość działań niepożądanych). Jednocześnie wykazano, że prawdopodobieństwo ukończenia pełnej terapii IVIG jest istotnie większe niż dla plazmaferezy. IVIG jest również skuteczna w terapii dzieci, przyspiesza wyleczenie i ustąpienie objawów. Autorzy zaznaczają jednak, że potrzeba jest więcej badań prowadzonych w populacji chorych z łagodną postacią GBS i u chorych, u których terapię rozpoczyna się w czasie dłuższym niż 2 tygodnie od wystąpienia objawów. Stosowanie IVIG u chorych na CIDP zmniejsza niepełnosprawność pacjentów w czasie istotnie krótszym w porównaniu do placebo. IVIG ma podobną skuteczność do plazmaferezy, prednizolonu i metyloprednizolonu w czasie 2 do 6 tygodni. Skuteczność IVIG utrzymuje się w czasie (do 24 a nawet 48 tygodni), ale potrzeba jest badań porównujących IVIG z innymi terapiami w długim okresie obserwacji oraz analiz ekonomicznych porównujących koszt terapii.

#### 1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania (do 20 lutego 2014 roku) w zalecanych bazach informacji medycznej uzyskano łącznie 1064 trafienia (Pubmed 440, Embase 505, Cochrane 119). Wśród tych rekordów zidentyfikowano 309 duplikatów. Pozostałe 755 publikacji analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń.

Analiza tytułów i streszczeń odnalezionych rekordów umożliwiła wykluczenie 630 publikacji, 2 wykluczono z powodu uwzględnienia nieodpowiedniej populacji, 42 z powodu zastosowania nieodpowiedniej interwencji oraz 58 publikacji prezentujących badania o nieodpowiedniej metodyce. Ponadto wykluczono 408 opracowań wtórnych (przeglądy, monografie, notki wydawnicze, doniesienia prasowe), 89 abstraktów z doniesień konferencyjnych oraz 31 publikacji wydanych w innym języku niż uwzględniane w analizie (polski, angielski, francuski, niemiecki). Wykres 1 prezentuje szczegółowy proces wyszukiwania badań klinicznych.

Do analizy w postaci pełnych tekstów zakwalifikowano 126 publikacji, spośród których w dalszej kolejności wykluczono 125 pozycji: 108 z nieodpowiednią interwencją, 3 oceniające nieodpowiednią populację, 5 publikacji opisujących badanie o nieodpowiedniej metodyce oraz 3, w których nie opisywano poszukiwanych punktów końcowych, a także 5 opracowań wtórnych. Dokładne przyczyny wykluczeń poszczególnych publikacji analizowanych w pełnym tekście zamieszczono w rozdziale 3.3.

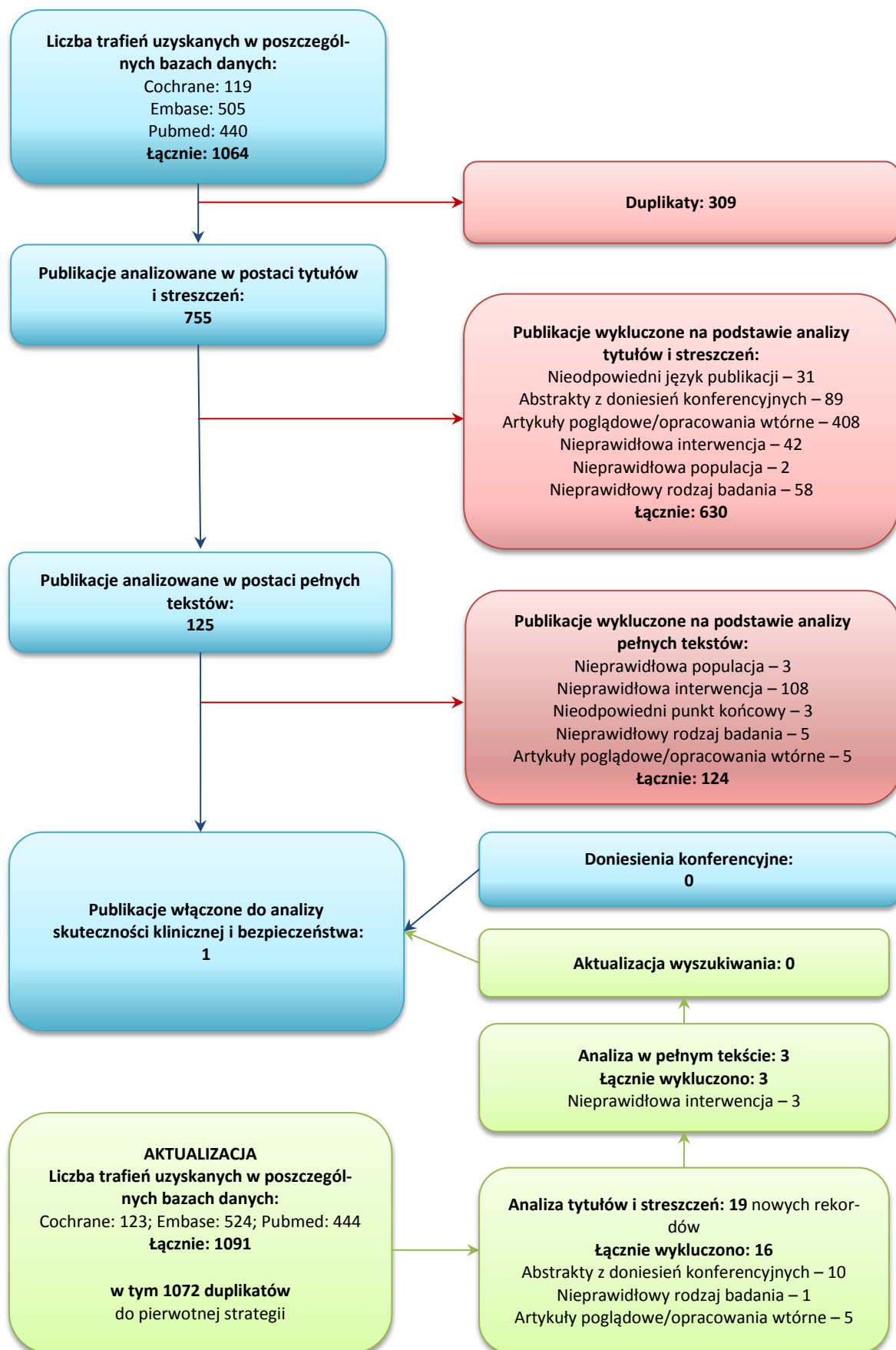
Ostatecznie do niniejszego raportu włączono jedną publikację – *Léger 2013*, przedstawiającą wyniki badania klinicznego bez grupy kontrolnej *PRIMA*, w którym oceniano efektywność produktu Privigen® w populacji chorych na CIDP.

Nie odnaleziono żadnych doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe wyniki do badania *PRIMA*, ani prób klinicznych opublikowanych w postaci doniesień konferencyjnych oceniających produkt Privigen® w populacji chorych na GBS lub CIDP.

Współczynnik zgodności między analitykami kappa wyniósł 0,94.



Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



#### 1.4.1. Aktualizacja wyszukiwania

Po zakończeniu opisu głównej części raportu w bazach informacji medycznej przeprowadzono aktualizację wyszukiwania badań pierwotnych (do dnia 3 czerwca 2014 r.). Łącznie uzyskano 1091 rekordów, w tym 1072 stanowiły duplikaty do rekordów zidentyfikowanych w poprzednim wyszukiwaniu. Na poziomie analizy tytułów i streszczeń wykluczono ponadto 10 abstraktów konferencyjnych, 1 publikację o niewłaściwej metodyce oraz 5 opracowań wtórnych. Do analizy w pełnym tekście włączono 3 publikacje – żadna z nich nie spełniła kryteriów włączenia do niniejszego raportu: dwie zostały wykluczone z uwagi na brak informacji o rodzaju stosowanej immunoglobuliny dożylniej, natomiast w trzeciej chorzy otrzymywali immunoglobulinę Gammagard (szczegółowe przyczyny wykluczenia wraz z referencjami znajdują się w rozdziale 3.4. ).

## 1.5. Badania bez randomizacji

### 1.5.1. Opis metodyki włączonych badań

Zidentyfikowano jedną prospektywną, wieloośrodkową próbę kliniczną III fazy, *PRIMA* (publikacja Léger 2013), zaprojektowaną celem oceny efektywności i bezpieczeństwa produktu Privigen® (ludzka immunoglobulina dożylna) u chorych na przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (CIDP, z ang. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*). W badaniu włączono 28 chorych, spośród których 15 (53,6%) nie było wcześniej leczonych IVIG, a pozostali (n = 13, 46,4%) otrzymywali ustaloną dawkę IVIG w czasie poprzednich 6 miesięcy.

Badanie prowadzono w 13 ośrodkach, w Belgii, Finlandii, Francji, Niemczech i Polsce. Próba była finansowana przez CSL Behring AG, Berne, Switzerland. Badanie prowadzono od grudnia 2010 do listopada 2011 r., okres obserwacji wyniósł do 25 tygodni.

Tabela 8. Charakterystyka metodyki badania *PRIMA* bez grupy kontrolnej włączonego do oceny efektywności produktu Privigen®.

Rodzaj badania	Liczba pacjentów	Okres obserwacji	Ocena wg NICE	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
prospektywne badanie kliniczne III fazy, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia	28	do 25 tygodni; badanie prowadzono od grudnia 2010 do listopada 2011	7/8	IVA	13 (Belgia, Finlandia, Francja, Niemcy, Polska)	CSL Behring AG, Berne, Switzerland

Głównym punktem badania *PRIMA* był odsetek odpowiedzi na końcu leczenia. Punkty końcowe oceniane w badaniu wybrano na podstawie rekomendacji z poprzednich badań klinicznych. Ze względów etycznych (na podstawie wniosków próby *ICE* [Hughes 2008]), badanie zaprojektowano jako próbę jednoramienną z odgórnie założonym kryterium wystąpienia sukcesu (*predefined success criterion*) (gdy dolny przedział dwustronnego 95% CI dla oceny częstości odpowiedzi w dopasowanej skali IN-CAT był > 35%). Wielkość próby oszacowano na podstawie założonego kryterium wystąpienia sukcesu. Zaplanowano włączenie 30 chorych, tak aby przynajmniej 20 chorych zostało poddanych ocenie.

Autorzy próby poddali skryningowi 31 chorych na CIDP (Tabela 9), spośród nich włączono 28 pacjentów. Trzech chorych nie spełniło kryteriów selekcji, w tym u jednego nie stwierdzono pogorszenia w ocenie skali IN-CAT w trakcie okresu wypłukiwania leku (*washout period*). Dawkę inicjującą (*induction dose*) podano u 28 chorych, u dwóch z nich wystąpiła poważna hemoliza, która doprowadziła do zakończenia terapii i leczenie podtrzymujące (*maintenance dosage*) kontynuowano u 26 chorych. Jeden chory nie ukończył badania z powodu niewystarczającej odpowiedzi. Ogółem 25 chorych (89%) ukończyło badanie w całości.

Tabela 9. Przeptyw chorych w badaniu PRIMA.

Skryning	Włączenie do badania	Podanie dawki inicjującej	Podanie dawki podtrzymującej	Ukończenie badania
31	28	28	26	25
Niespełnienie kryteriów skryningu: n = 3		Zakończenie leczenia z powodu SAEs (hemoliza): n = 2	Zakończenie leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi: n = 1	

## 1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji

### 1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu PRIMA uczestniczyli dorośli chorzy na CIDP, zdefiniowaną według wytycznych EFNS/PNS. Wykluczano pacjentów z innymi chorobami o podobnych objawach, m.in. chorych na wieloogniskową neuropatię ruchową z blokiem przewodzenia, gammopatię monoklonalną o nieokreślonym znaczeniu z przeciwciałami IgM anty-MAG, czy nabytą dystalną, symetryczną neuropatię demielinizacyjną.

W badaniu mogli uczestniczyć zarówno pacjenci nie leczeni wcześniej dożylnymi immunoglobulinami, jak i chorzy stosujący IVIG (kryteria dotyczące wcześniejszej terapii IVIG zawiera Tabela 10). Wykluczano natomiast pacjentów, którzy w czasie 3 miesięcy przed włączeniem mieli wykonaną plazmaferezę, w okresie poprzedzających 6 miesięcy stosowali leki immunomodulujące inne niż kortykosteroidy, metotreksat lub azatioprynę albo stosowali rytuksymab w czasie roku poprzedzającego badanie.

Wykluczano również chorych z nieprawidłowymi wartościami parametrów laboratoryjnych.

Tabela 10. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności produktu Privigen®; badanie PRIMA.

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Jednostka chorobowa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie lub podejrzenie CIDP, zdefiniowana wg wytycznych EFNS/PNS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie MMN-CB (wieloogniskowa neuropatia ruchowa z blokiem przewodzenia), MGUS (gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu) z przeciwciałami IgM anty-MAG, nabyta dystalna, symetryczna neuropatia demielinizacyjna (<i>distal acquired demyelinating symmetric neuropathy</i>) lub jakakolwiek choroba z podobnymi objawami, lub choroba, która może zakłócać leczenie lub wyniki ocenianych w badaniu punktów końcowych</li> </ul>
<b>Wcześniejsze leczenie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze leczenie IVIG lub jego brak</li> <li>chorych klasyfikowano jako nieleczonych IVIG (<i>IVIG-naive</i>), jeśli mieli nowo zdiagnozowaną CIDP, która rozwinęła się w czasie 2 miesięcy lub jeśli leczenie było przerwane na <math>\geq 1</math> rok, z progresją choroby, która uległa pogorszeniu w czasie <math>\geq 2</math> miesięcy przed włączeniem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>plazmafereza w czasie 3 miesięcy przed włączeniem</li> <li>stosowanie leków immunomodulujących innych niż kortykosteroidy, metotreksat, azatiopryna w czasie 6 miesięcy przed włączeniem lub stosowanie rytuksymab w czasie poprzednich 12 miesięcy</li> </ul>

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Dodatkowe kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>skryningowi byli poddawani chorzy leczeni w czasie poprzednich 6 miesięcy ustaloną dawką IVIG (max zmienność dawkowania 20%) w stałym cyklu o długości 2-6 tygodni (max zmienność długości cyklu 5 dni)</li> <li>chorzy wcześniej leczeni IVIG byli włączani do badania, jeśli wynik dopasowanej skali INAT pogorszył się o <math>\geq 1</math> punkt w czasie okresu wypłukiwania leku (<i>washout</i>) trwającym do 10 tygodni („dopasowana” skala wykluczała zmiany z 0 do 1 punktu i odwrotnie, wynikające z oceny górnej kończyny)</li> <li>pacjenci obojga płci</li> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>stężenie kreatyniny <math>&gt; 1,5 \times</math> GGN</li> <li>aktywność dehydrogenazy mleczanowej <math>&gt; 1,5 \times</math> GGN</li> <li>stężenie białka C-reaktywnego <math>&gt; 60</math> mg/dl</li> <li>stężenie hemoglobiny <math>&lt; 10</math> g/dl</li> </ul> </li> </ul>

### 1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu *PRIMA* uczestniczyło 28 chorych na CIDP, z czego 64,3% stanowili mężczyźni. Włączono dorosłych chorych o medianie wieku 58 lat, zakres od 22 do 79 lat. Trzynastu chorych (46,4%) było wcześniej leczonych IVIG, a 15 (53,6%) nie otrzymywało IVIG. U największego odsetka chorych (42,9%) czas od zdiagnozowania CIDP do włączenia do badania wynosił 2-10 lat, u 32,1% choroba była zdiagnozowana w czasie krótszym lub równym 1 rok. Szczegółową wyjściową charakterystykę kliniczną i demograficzną włączonych pacjentów zawiera poniższa tabela.

Tabela 11. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu *PRIMA* włączonym do oceny efektywności produktu Privigen®.

Liczba ocenianych chorych		N = 28
Liczba mężczyzn (%)		18 (64,3%)
Mediana wieku (zakres) [lata]		58 (22-79)
Mediana masy ciała (zakres) [kg]		83 (50-118)
Mediana wskaźnika BMI (zakres) [kg/m <sup>2</sup> ]		27,9 (18-36)
Mediana wysokości ciała (zakres) [cm]		172 (158-195)
Czas trwania CIDP, n (%)	$\leq 1$ roku	9 (32,1%)
	$> 1$ i $\leq 2$ lata	4 (14,3%)
	$> 2$ i $\leq 10$ lat	12 (42,9%)
	$> 10$ lat	3 (10,7%)

	Liczba ocenianych chorych	N = 28
Wyściowa charakterystyka choroby	Mediana wyniku skali INCAT (25%-75% IQR)	3,5 (3,0-4,5)
	Max siła uścisku, średnia (SD) [kPa]	66,7 (37,24)
	Mediana wyniku MRC (25%-75% IQR)	67,0 (61,5-72,0)
	Stężenie IgG w surowicy, średnia (SD) [mg/dl]	1259,5 (377,47)

### 1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *PRIMA* oceniano efektywność i bezpieczeństwo stosowania ludzkiej, dożylniej immunoglobuliny – produktu Privigen®. Leczenie rozpoczynano od podania dawki inicjującej (*induction period*) – 2 g/kg masy ciała przez 2-5 dni. Następnie, jeśli nie wystąpiły przeciwwskazania, kontynuowano terapię podając do 7 dawek podtrzymujących (*maintenance period*) – 1 g/kg masy ciała w odstępach 3-tygodniowych. Dopuszczano redukcję dawkowania, gdy wystąpiły medyczne wskazania.

U chorych leczonych wcześniej IVIG, przed rozpoczęciem terapii produktem Privigen®, wprowadzano okres wyplukiwania leku (do 10 tygodni), w którym wstrzymywano podawanie IVIG, aż do stwierdzenia pogorszenia objawów choroby. Następnie wprowadzano terapię produktem Privigen® (tylko u jednego pacjenta nie stwierdzono pogorszenia choroby w okresie wyplukiwania IVIG – pacjent ten nie został włączony do badania).

W badaniu dopuszczano podawanie kortykosteroidów, metotreksatu, azatiopryny w leczeniu CIDP, jeśli dawkowanie i częstość podawania była ustalona w czasie 3 miesięcy przed włączeniem i w trakcie badania.

Tabela 12. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności produktu Privigen®; badanie *PRIMA*.

Interwencja	Dodatkowe leczenie
<p><u>produkt Privigen®</u>: dożylna ludzka immunoglobulina (IVIG), roztwór 10%, stabilizowany za pomocą L-proliny.</p> <p><u>Dawka indukcyjna</u> 2 g/kg mc. podawana w czasie 2 do 5 dni, potem do 7 <u>dawek podtrzymujących</u> 1 g/kg mc. w 3-tygodniowych interwałach.</p> <p>Przy medycznych wskazaniach dopuszczano redukcję dawki. Dopuszczony wlew w zakresie od 0,5 mg/kg/min. do 8,0 mg/kg/min.</p> <p><u>W podgrupie chorych leczonych wcześniej IVIG</u> przed wprowadzeniem produktu Privigen® wstrzymywano stosowanie IVIG do 10 tygodni, aż do stwierdzenia pogorszenia choroby (o ≥ 1 punkt</p>	<p><u>dopuszczano</u> podawanie kortykosteroidów, metotreksatu, azatiopryny w leczeniu CIDP, jeśli dawkowanie i częstość podawania była ustalona w czasie 3 miesięcy przed włączeniem i w trakcie badania</p>

## Interwencja

## Dodatkowe leczenie

w dopasowanej skali INCAT).

Wszyscy chorzy otrzymali dodatkowe leczenie w trakcie badania *PRIMA*. Najczęściej stosowane były leki przeciwbólowe (60,7%), leki na zaburzenie kwasowości (39,3%), leki działające na układ renina-angiotensyna (39,3%), niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i leki przeciwreumatyczne (39,3%). Pięciu chorych (17,9%) otrzymało systemowe kortykosteroidy, a dwóch chorych (7,1%) azatioprynę celem immunosupresji.

W pierwszym okresie badania dawkę inicjującą (2 g/kg mc.) otrzymało w ciągu 2 dni 21 chorych (75,0%), w ciągu 3 dni 2 chorych (7,1%), a w czasie 5 dni 5 (17,9%). Całkowita dawka 2 g/kg mc. była podzielona na równe dzienne części. W czasie stosowania dawki podtrzymującej 24 chorych (85,7%) otrzymało wszystkie 7 zaplanowanych wlewów leku w pojedynczym dniu, a jeden chory otrzymywał je w czasie 2 kolejnych dni. Średnia szybkość indywidualnej infuzji wynosiła 5,89 (zakres: 1,48-8,36) mg/kg/min.

#### 1.5.4. Skuteczność kliniczna

W badaniu *PRIMA* analizę skuteczności wykonano w populacji ITT (*intention-to-treat*), stanowili ją wszyscy chorzy (FAS, z ang. *full analysis set*), którzy otrzymali przynajmniej 1 wlew leku. Dodatkowo przeprowadzono analizę w populacji *per-protocol* (PP), na którą składali się chorzy z populacji FAS bez jakichkolwiek poważnych niezgodności z protokołem badania. Autorzy oceniali odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie, a także poprawę funkcjonowania chorych na CIDP (ocena siły mięśni, stopnia niepełnosprawności przy pomocy odpowiednio dobranych skal, które szczegółowo opisano w załączniku, rozdział 3.1. ).

##### 1.5.4.1. Odsetek odpowiedzi

Głównym punktem końcowym w badaniu *PRIMA* był odsetek odpowiedzi na końcu leczenia, definiowany jako odsetek chorych uzyskujących kliniczną poprawę, ocenianą jako zmniejszenie wyniku dopasowanej skali INCAT o  $\geq 1$  punkt. Dopasowanie skali INCAT wykluczało zmiany wyniku z 0 do 1 punktu i odwrotnie, dla oceny górnej kończyny. W badaniu przedstawiono również analizę w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszego stosowania immunoglobulin dożylnych (IVIG). Dane dotyczące tego punktu końcowego zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 13. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie produktem Privigen®; badanie PRIMA.

Podgrupa	N	n	% (Wilson-Score 95% CI)
Populacja ogólna (ITT)	28	17	60,7% (42,41%; 76,43%)
Populacja ogólna ( <i>per-protocol</i> )	22	14	63,6% (42,95%; 80,27%)
Chorzy leczeni wcześniej IVIG (ITT)	13	10	76,9% (49,7%; 91,8%)
Chorzy nieleczeni wcześniej IVIG (ITT)	15	7	46,7% (24,8%; 69,9%)

### Populacja ogólna

Odpowiedź na leczenie produktem Privigen® stwierdzono u 60,7% (n = 17) chorych z populacji ogólnej (analiza ITT). Podobny wynik uzyskano w analizie *per-protocol*, odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 63,6%.

### Czas do pierwszego stwierdzenia odpowiedzi na leczenie

Spośród 28 chorych poddanych leczeniu u 18 (64,3% [95% CI: 46,5%; 82,0%]) przynajmniej jeden raz stwierdzono odpowiedź na leczenie. Połowa pacjentów (9/18) wykazała odpowiedź na leczenie po otrzymaniu dawki inicjującej (ocena w 4. tygodniu), a u siedmiu innych chorych odpowiedź wystąpiła do 10. tygodnia. Jeden pacjent wykazywał odpowiedź na leczenie w 19. i 22. tygodniu, ale na końcu okresu obserwacji (25. tydzień) nie stwierdzono u niego odpowiedzi na leczenie. Z tego powodu pacjenta tego przyporządkowano w analizie głównego punktu końcowego (Tabela 13) jako nie wykazującego odpowiedzi na leczenie produktem Privigen®.

### Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszego stosowania IVIG

W podgrupie pacjentów leczonych wcześniej IVIG odsetek odpowiedzi na leczenie produktem Privigen® był większy niż u chorych nie leczonych wcześniej IVIG, odpowiednio 76,9% vs 46,7%, a odpowiedź na leczenie uzyskiwano szybciej – mediana czasu do pierwszej odpowiedzi na leczenie produktem Privigen® odpowiednio 3 vs 18 tygodni.

#### **1.5.4.2. Zmiana wyniku skali INCAT**

Autorzy badania PRIMA przedstawili dane dotyczące zmiany wyniku 10-punktowej dopasowanej skali INCAT na końcu badania w porównaniu do wartości początkowej. Zmniejszenie wyniku oznacza poprawę. Dane zebrano w tabeli poniżej.



Tabela 14. Zmiana wyniku skali INCAT w trakcie leczenia produktem Privigen®; badanie PRIMA.

Podgrupa	N	Wartość początkowa mediana (IQR) [pkt]	Wartość końcowa mediana (IQR) [pkt]	Średnia dopasowana zmiana wyniku (95% CI)
Populacja ogólna (ITT)	28	3,5 (3,0; 4,5)	2,5 (1,0; 3,0)	<b>-1,3 (-2,0; -0,5); IS</b>
Chorzy leczeni wcześniej IVIG (ITT)	13	4,5 (0,3)^	2,7 (0,4)^	-1,8*
Chorzy nieleczeni wcześniej IVIG (ITT)	15	3,0 (0,25)^	2,0 (0,4)^	-1,0*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytano z wykresu – wyniki w postaci wartości średniej i SE;

IS istotne statystycznie.

### Populacja ogólna

W badaniu PRIMA u chorych na CIDP w trakcie terapii produktem Privigen® wykazano istotną poprawę wyniku dopasowanej skali INCAT. Mediana wyniku zmniejszyła się z 3,5 (IQR: 3,0; 4,5) punktu na początku badania do 2,5 (IQR: 1,0; 3,0) punktu na końcu okresu obserwacji, średnia dopasowana zmiana -1,3 (95% CI: -2,0; -0,5).

### Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszego stosowania IVIG

W obu wyróżnionych podgrupach wykazano poprawę wyniku dopasowanej skali INCAT. U pacjentów leczonych wcześniej IVIG średnia wartość zmieniła się z 4,5 (SE: 0,3) punktu na początku do 2,7 (SE: 0,4) punktu na końcu badania, a w podgrupie chorych nie stosujących wcześniej IVIG zmiany te wyniosły z 3,0 (SE: 0,25) punktu na 2,0 (SE: 0,4) punktu (początek vs koniec).

#### **1.5.4.3. Ocena siły uścisku**

Siła uścisku mierzona była za pomocą wigorimetru, przyrządu składającego się z manometru, gumowej rurki i gumowych kul w trzech różnych rozmiarach. Jednostką siły uścisku był kilopaskal (kPa). Zapisywano największy wynik (*the peak, maximum values*) uzyskany w czasie pomiaru wykonywanego w dominującej ręce. Zwiększenie wyniku oznacza poprawę. Dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Ocena zmiany siły uścisku [kPa] w trakcie leczenia produktem Privigen®; badanie PRIMA.

Podgrupa	N	Wartość początkowa średnia (SD) [kPa]	Wartość końcowa średnia (SD) [kPa]	Średnia zmiana wyniku (95% CI)
Populacja ogólna	28	66,7 (37,24)	80,9 (31,06)	<b>14,0 (0,79; 27,46); IS</b>

W trakcie leczenia produktem Privigen® u pacjentów z CIDP wykazano znamienne poprawę siły mięśni. Siła uścisku, mierzona za pomocą wigorimetru, w ręce dominującej zwiększyła się z 66,7 (SD: 37,24) kPa na początku obserwacji do 80,9 (SD: 31,06) kPa na końcu, z *plateau* po 7. tygodniu.

Autorzy badania oddali, że analiza maksymalnej siły uścisku w ręce nie-dominującej wykazała podobne rezultaty, jednak wyników nie przedstawiono.

#### 1.5.4.4. Zmiana wyniku skali MRC

W badaniu *PRIMA* przedstawiono również zmianę wyniku skali MRC oceniającej siłę mięśni. Zwiększenie wyniku oznacza poprawę. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki.

Tabela 16. Zmiana wyniku skali MRC w trakcie leczenia produktem Privigen®; badanie *PRIMA*.

Podgrupa	N	Wartość początkowa mediana (IQR) [pkt]	Wartość końcowa mediana (IQR) [pkt]	Średnia zmiana wyniku (95% CI)
Populacja ogólna	28	67,0 (61,5; 72,0); 51,3 (4,4) <sup>^</sup>	75,5 (71,5; 79,5); 60,3 (4,45) <sup>^</sup>	<b>6,5 (4,0; 9,5); IS</b>

<sup>^</sup> dane odczytano z wykresu – wyniki w postaci wartości średniej i SE;

IS istotne statystycznie.

U pacjentów z CIDP leczonych produktem Privigen® wykazano istotną poprawę siły mięśni ocenianą w skali MRC. Mediana wyniku zwiększyła się z 67,0 (IQR: 61,5; 72,0) punktów na początku badania do 75,5 (IQR: 71,5; 79,5) punktów na końcu obserwacji, z *plateau* uzyskanym po 10. tygodniu.

#### Czas do pierwszej odpowiedzi w skali MRC

Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi w skali MRC wyniosła 6 tygodni (IQR: 3; 9). Na podstawie całkowitego wyniku MRC można stwierdzić, że 23 z 28 chorych wykazywało odpowiedź na końcu okresu obserwacji, prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi wg oszacowania Kaplan-Meier'a wyniosło 84,8%. Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi w podgrupach chorych nieleczonych wcześniej IVIG i leczonych IVIG wyniosło odpowiednio 86,7% i 81,5% (13 z 15 chorych oraz 10 z 13 chorych).

#### 1.5.4.5. Zmiana stężenia IgG w surowicy

W badaniu *PRIMA* wykonywano również pomiary stężenia IgG w surowicy chorych przed i w trakcie terapii produktem Privigen®. Wyniki przedstawiono dla populacji ogólnej oraz w podgrupach wyróżnionych na podstawie wystąpienia odpowiedzi na leczenie. Wszelkie dostępne dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Zmiana stężenia IgG w surowicy w trakcie leczenia produktem Privigen®; badanie PRIMA.

Podgrupa	N	Wartość początkowa średnia (SD) [mg/dl]	Wartość końcowa średnia (SD) [mg/dl]	Średnia dopasowana zmiana wyniku (SD), (zakres)
Populacja ogólna (ITT)	28	1828,4 (547,7)	3363,5 (880,0)	1574,0 (725,4), (-867; 3392)
Chorzy wykazujący odpowiedź na IVIG	17	1881,3 (583,6)	3592,4 (939,7)	1759,0 (758,8), (-867; 3392)
Chorzy bez odpowiedzi na IVIG	11	1757,8 (490,9)	3081,8 (711,7)	1342,7 (612,2), (84; 2685)

Średnie stężenie IgG w surowicy chorych na CIDP było prawie dwukrotnie większe po leczeniu produktem Privigen® w porównaniu do wartości przed wlewem leku, odpowiednio 3363,5 (SD: 880,0) mg/dl vs 1828,4 (SD: 547,7) mg/dl. Wzrost stężenia IgG był wyższy w grupie chorych z odpowiedzią, chociaż charakteryzował się większą zmiennością u poszczególnych chorych, w porównaniu do grupy bez odpowiedzi.

### 1.5.5. Bezpieczeństwo

W badaniu PRIMA analiza bezpieczeństwa wykonana była w populacji FAS, czyli u chorych, którzy otrzymali przynajmniej jeden wlew leku. W publikacji podano liczby pacjentów z poszczególnymi AEs oraz częstość AEs w przeliczeniu na wlew leku. Przedstawiono dane dotyczące najczęstszych AEs, które wystąpiły u  $\geq 3,5\%$  chorych. Podano również dane o AEs czasowo związanych z leczeniem (czyli takich, które wystąpiły w trakcie wlewu lub w czasie 72 godzin po wlewie IVIG), a także dane o AEs prawdopodobnie związanych z leczeniem. Związek poszczególnych AEs z leczeniem oceniany był przez badaczy. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania produktu Privigen® z badania PRIMA zawiera tabela poniżej.

Tabela 18. Liczba i odsetek chorych z AEs; produkt Privigen®; badanie PRIMA.

AE	AEs ogółem		AEs czasowo związane z leczeniem (72 h)†		AEs (co najmniej) prawdopodobnie związane z leczeniem	
	n chorych (%)	n zdarzeń (częstość/wlew)	n chorych (%)	n zdarzeń (częstość/wlew)	n chorych (%)	n zdarzeń (częstość/wlew)
<b>Liczba chorych/wlewów</b>	<b>28</b>	<b>259</b>	<b>28</b>	<b>259</b>	<b>28</b>	<b>259</b>
AEs ogółem	22 (78,6%)	108 (0,417)	19 (67,9%)	66 (0,255)	17 (60,7%)	49 (0,189)
SAEs	4 (14,3%)^	4 (0,015*)	bd.	bd.	2 (7,1%*)	2 (0,008*)
Ból głowy	9 (32,1%)	20 (0,077)	8 (28,6%)	19 (0,073)	8 (28,6%)	18 (0,069)
Ból w kończynach	6 (21,4%)	7 (0,027)	3 (10,7%)	3 (0,012)	NA	NA
Nadciśnienie tętnicze	4 (14,3%)	6 (0,023)	4 (14,3%)	6 (0,023)	4 (14,3%)	5 (0,019)

AE	AEs ogółem		AEs czasowo związane z leczeniem (72 h) <sup>†</sup>		AEs (co najmniej) prawdopodobnie związane z leczeniem	
	n chorych (%)	n zdarzeń (częstość/wlew)	n chorych (%)	n zdarzeń (częstość/wlew)	n chorych (%)	n zdarzeń (częstość/wlew)
Astenia	4 (14,3%)	4 (0,015)	4 (14,3%)	4 (0,015)	4 (14,3%)	4 (0,015)
Leukopenia	4 (14,3%)	4 (0,015)	0	0	2 (7,1%)	2 (0,008)
Nudności	3 (10,7%)	3 (0,012)	3 (10,7%)	3 (0,012)	3 (10,7%)	3 (0,012)
Ból stawów	2 (7,1%)	3 (0,012)	1 (3,6%)	1 (0,004)	NA	NA
Objawy grypopodobne	2 (7,1%)	2 (0,008)	2 (7,1%)	2 (0,008)	2 (7,1%)	2 (0,008)
Hemoliza	2 (7,1%)	2 (0,008)	2 (7,1%)	2 (0,008)	2 (7,1%)	2 (0,008)
Ból jamy ustnej i gardła	2 (7,1%)	2 (0,008)	1 (3,6%)	1 (0,004)	NA	NA
Siniak	2 (7,1%)	2 (0,008)	0	0	NA	NA
Wysypka	2 (7,1%)	2 (0,008)	0	0	2 (7,1%)	2 (0,008)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>†</sup> AEs, które wystąpiły w trakcie wlewu lub w czasie 72 godzin po wlewie IVIG były uznane za czasowo związane z leczeniem;

<sup>^</sup> w tym 2 przypadki hemolizy w trakcie fazy z dawką indukcyjną związane z leczeniem, obydwa przypadki ustąpiły bez interwencji medycznej po wycofaniu IVIG, nie było konieczności wykonania transfuzji krwi;

NA dane niedostępne.

### AEs ogółem

Ogółem u 22 chorych (78,6%) wystąpiło 108 AEs, częstość AEs wyniosła 0,417 na wlew. Spośród odnotowanych AEs 95 (88,0%) miało łagodne do umiarkowanego nasilenie i ustąpiło przed zakończeniem badania. Najczęstszymi AEs były ból głowy (32,1% chorych, 0,077/wlew), ból w kończynach (21,4% chorych, 0,027/wlew), nadciśnienie tętnicze (14,3% chorych, 0,023/wlew), astenia (14,3% chorych, 0,015/wlew) i leukopenia (14,3% chorych, 0,015/wlew).

### AEs prawdopodobnie związane z leczeniem

U 17 chorych (60,7%) stwierdzono 49 AEs rozważanych jako prawdopodobnie związane ze stosowanym lekiem (0,189/wlew), włączając 27 AEs u 13 chorych (46,4%) w trakcie stosowania dawki inicjującej (0,370/wlew) i 22 AEs u 11 chorych (39,3%) w czasie stosowania dawki podtrzymującej (0,118/wlew). Najczęściej były to ból głowy, nadciśnienie tętnicze i astenia.

### Poważne (*serious*) AEs

Poważne AEs stwierdzono u 4 chorych (14,3%), po jednym zdarzeniu u każdego chorego (0,015/wlew), spośród nich 2 przypadki hemolizy raportowane w czasie stosowania dawki inicjującej uznano za związane z leczeniem. U obydwu chorych przerwano terapię i AEs ustąpiły bez konieczności wykonywania przetoczenia krwi. Dwa pozostałe przypadki SAEs (pogorszenie CIDP, które wystąpi-

to na dzień przed podaniem produktu Privigen® i nasilenie przewlekłego zapalenia uchyłków esicy) nie zostały uznane za związane z leczeniem. Obydwaj chorzy ukończyli badanie w całości zgodnie z protokołem, a SAEs ustąpiły.

W trakcie badania nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

#### Ocena parametrów laboratoryjnych

Analiza hematologiczna nie wykazała jakichkolwiek istotnych zmian w wartościach ocenianych parametrów. Leukopenia wystąpiła u 4 chorych (14,3%), u dwóch (7,1%) z nich leukopenię uznano za prawdopodobnie związaną z leczeniem. U jednego chorego (3,6%) odnotowano umiarkowaną hiperbilirubinemię, która nie została uznana za związana z leczeniem. Wszystkie zaburzenia parametrów laboratoryjnych ustąpiły przed zakończeniem okresu obserwacji.

## 1.6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Niekiedy mogą wystąpić działania niepożądane, jak dreszcze, zawroty i ból głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, zmniejszenie ciśnienia krwi oraz umiarkowany ból krzyża.

W rzadkich przypadkach immunoglobulina ludzka normalna może wywołać nagłe zmniejszenie ciśnienia krwi, a w pojedynczych przypadkach wstrząs anafilaktyczny, nawet jeżeli po poprzednim podaniu produktu pacjent nie wykazywał nadwrażliwości.

Po podaniu immunoglobuliny ludzkiej normalnej obserwowano przypadki przemijającego aseptycznego zapalenia opon mózgowych i rzadkie przypadki przemijających reakcji skórnych.

Obserwowano przemijające reakcje hemolityczne podczas leczenia immunomodulującego, szczególnie u pacjentów z grupą krwi inną niż 0. Po leczeniu dużymi dawkami immunoglobuliny dożylniej niedokrwistość hemolityczna wymagająca transfuzji może wystąpić tylko w rzadkich przypadkach.

Obserwowano również zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i/lub ostrą niewydolność nerek.

Bardzo rzadko: Reakcje zakrzepowo-zatorowe, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich.

### **Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

Przeprowadzono 4 badania kliniczne produktu leczniczego Privigen; 2 u pacjentów z PID, 1 u pacjentów z ITP i 1 u pacjentów z CIDP. Do badania podstawowego zakwalifikowano 80 pacjentów z PID, którym podawano produkt Privigen. W tym badaniu 12-miesięczny okres leczenia ukończyło 72 pacjentów. Do badania rozszerzonego zakwalifikowano 55 pacjentów z PID i podawano produkt Privigen. Badania dotyczące ITP i CIDP przeprowadzono odpowiednio u 57 i 28 pacjentów.

Większość działań niepożądanych (ARs, z ang. *Adverse reactions*) obserwowanych w tych 4 badaniach miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. Działania niepożądane obserwowane w tych 4 badaniach zostały przedstawione w tabeli poniżej według Klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Częstości występowania zostały ocenione zgodnie z następującymi kryteriami: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabela 19. Częstość działań niepożądanych w badaniach klinicznych obejmujących Privigen na podstawie ChPL Privigen 2014.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Hemoliza, niedokrwistość, leukopenia, anizocytoza	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy, dyskomfort w głowie, senność, drżenie, ból głowy zatokowy, migrena, zaburzenie czucia	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Często
	Niedociśnienie, uderzenia gorąca, zaburzenia naczyń obwodowych	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, pęcherze w części ustnej gardła, ból podczas oddychania, ucisk w gardle	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty	Często
	Biegunka, ból w nadbrzuszu	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Hiperbilirubinemia	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka, wysypka	Często
	Świąd, zaburzenia skóry, pocenie się w nocy	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Często
	Ból szyi, ból kończyn, sztywność mięśni i stawów, kurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle mięśniowe, osłabienie mięśni	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, dreszcze, zmęczenie, astenia, stan grypopodobny	Często
	Ból w klatce piersiowej, objawy ogólne, hipertermia, ból, ból w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia bilirubiny związanej, zwiększenie stężenia bilirubiny niezwiązanej we krwi, dodatni bezpośredni odczyn Coombsa, dodatni odczyn Coombsa, zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie ciśnienia krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, zmniejszenie ciśnienia krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, podwyższona temperatura ciała, zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Niezbyt często

**Dzieci i młodzież**

Częstość, charakter i ciężkość działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych produktu Privigen u dzieci i młodzieży nie odbiegały od obserwowanych u dorosłych. W zgłoszeniach po wprowadzeniu do obrotu stwierdzono, że odsetek wszystkich przypadków hemolizy w stosunku do wszystkich zgłoszonych zdarzeń niepożądanych występujących u dzieci jest nieznacznie większy niż u dorosłych.



## 1.7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Privigen w populacji chorych na CIDP lub GBS, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Privigen.

W komunikatach bezpieczeństwa, zamieszczanych w systemie AERS (*Adverse Event Reporting System*) prowadzonym przez FDA w celu rejestracji poważnych działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem zaznaczono, że u chorych leczonych produktem Privigen może wystąpić: hemoliza i anemia hemolityczna. Raportowano przypadki ciężkiej niewydolności nerek związanej z hemolizą lub rozsianej koagulacji wewnątrznaczyniowej w wyniku infuzji produktu Privigen. Z rozwojem hemolizy mogą być związane następujące czynniki ryzyka: wysokie dawki ( $\geq 2$  g/kg) w jednym podaniu lub podzielone na kilka dni, grupa krwi inna niż 0, inne cechy indywidualne pacjenta np. aktualny stan zapalny (*underlying inflammatory state*) objawiający się m.in. podwyższonym OB lub zwiększonym poziomem białka C-reaktywnego. Ważne jest ścisłe monitorowanie pacjentów pod względem objawów klinicznych i objawów hemolizy, dlatego należy rozważyć przeprowadzenie badań laboratoryjnych pacjentów należących do grupy podwyższonego ryzyka, w tym stężenia hemoglobiny i hematokrytu przed i około 36-96 godzin po infuzji. Produkt Privigen jest preparatem krwiopochodnym (z krwi ludzkiej). Stosowanie go wiąże się z ryzykiem przenoszenia czynników zakaźnych (np. wirusy, *choroba Creutzfeldta-Jakoba*). Jednak procedury zastosowane w trakcie jego produkcji (dokładna weryfikacja dawców, badanie na obecność niektórych infekcji wirusowych, etapy inaktywacji lub usuwania wirusów w procesie wytwarzania produktu Privigen) zmniejszają to ryzyko (*FDA 2012, FDA 2012a, FDA 2012b*).

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że najczęstszym działaniem niepożądanym jest ból głowy (występujący u ponad 10% pacjentów). Niektóre AEs mogą wystąpić w przypadku szybszego wykonywania wlewu dożylnego, u pacjentów z niskim poziomem immunoglobulin, a także u chorych, którym nie podawano wcześniej preparatu Privigen lub nie sto-

sowano go od dłuższego czasu. Ponadto podkreślono, że produktu nie należy stosować u pacjentów nadwrażliwych na ludzkie dożylnie immunoglobuliny lub jakiegokolwiek inne składniki produktu Privigen, a także u chorych uczulonych na inne immunoglobuliny, w szczególności tych, którzy mają niedobór IgA i przeciwciała przeciw IgA obecne we krwi. Privigen nie może być stosowany u pacjentów z hiperprolinemią. W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 917 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii produktem leczniczym Privigen. Do najczęstszych należały: zaburzenia ogólne i w miejscu podania: 351 (38,28%), zaburzenia krwi i układu limfatycznego: 287 (31,30%) i konieczność wykonania dodatkowych badań diagnostycznych (*investigations*): 236 (25,74%) (EMA 2014, *EudraVigilance* 2014).

Data ostatniego wyszukiwania: do 9 kwietnia 2014 roku.

## 1.8. Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań odnośnie dożylnej immunoglobuliny Privigen, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie *clinicaltrials.gov*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę (Privigen OR 'intravenous immunoglobulin' OR IVIG), zastosowano kwerendę dla jednostki chorobowej (CIDP OR GBS OR 'Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy' OR 'Guillain-Barré syndrome' OR 'Guillain-Barre syndrome'). Wyszukiwanie przeprowadzono 7 kwietnia 2014 r. i otrzymano 15 trafień. Wśród znalezionych badań poszukiwano prób klinicznych z randomizacją prowadzonych w populacji chorych na CIDP lub GBS. Ostatecznie nie odnaleziono badań spełniających przedstawione powyżej kryteria.

## 1.9. Wyniki

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych mających za cel ocenę skuteczności i bezpieczeństwa produktu Privigen® w docelowej populacji. Do raportu włączono 2 aktualne przeglądy systematyczne analizujące efektywność ludzkich immunoglobulin dożylnych (IVIG): *Eftimov 2013*, analiza w populacji CIDP i *Hughes 2012* – analiza u chorych na GBS. Ogółem w obydwu analizach wykazano istotną korzyść ze stosowania IVIG zarówno u chorych na CIDP, jak i GBS.

### Badania bez randomizacji i grupy kontrolnej

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie spełniające kryteria włączenia – *PRIMA* (publikacja *Léger 2013*). Była to prospektywna, wielośrodkowa próba kliniczna, w której oceniano efektywność i bezpieczeństwo produktu Privigen® (ludzka immunoglobulina dożylna) u chorych na przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (CIDP, z ang. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*). Do badania włączono 28 chorych, 15 (53,6%) z nich nie było wcześniej leczonych IVIG, a pozostali (n = 13, 46,4%) otrzymywali wcześniej IVIG. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa wykonana była w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jeden wlew leku.

### Podawanie produktu Privigen® chorym na CIDP charakteryzuje się:

- odsetkiem odpowiedzi na końcu okresu obserwacji rzędu 60,7% (95% CI: 42,41%; 76,43%) w populacji ITT (63,6% dla populacji *per-protocol*);
- uzyskaniem istotnej poprawy wyniku dopasowanej skali INCAT średnio o **-1,3 (95% CI: -2,0; -0,5) punktu**; zmiana z mediany 3,5 (IQR: 3,0; 4,5) punktu na początku do 2,5 (IQR: 1,0; 3,0) punktu na końcu okresu obserwacji;
- istotnym zwiększeniem maksymalnej siły uścisku w dominującej ręce średnio o **14,0 (95% CI: 0,79; 27,46) kPa**; zmiana z 66,7 (SD: 37,24) kPa na początku obserwacji do 80,9 (SD: 31,06) kPa na końcu;
- znamiennej poprawą siły mięśni ocenianą w skali MRC – średnia zmiana o **6,5 (95% CI: 4,0; 9,5) punktu**; mediana wyniku zwiększyła się z 67,0 (IQR: 61,5; 72,0) punktów na początku badania do 75,5 (IQR: 71,5; 79,5) punktów na końcu obserwacji.

### Analiza bezpieczeństwa stosowania produktu Privigen® u chorych na CIDP:

- raportowano 108 AEs u 22 chorych (78,6%), częstość 0,417 AEs/wlew;
- 95 AEs (88,0%) miało łagodne do umiarkowanego nasilenie i ustąpiło przed zakończeniem badania;

- najczęstsze AEs: ból głowy (32,1% chorych, 0,077/wlew), ból w kończynach (21,4% chorych, 0,027/wlew), nadciśnienie tętnicze (14,3% chorych, 0,023/wlew), astenia (14,3% chorych, 0,015/wlew) i leukopenia (14,3% chorych, 0,015/wlew);
- 49 AEs u 17 chorych (60,7%) uznano za prawdopodobnie związane ze stosowanym lekiem (0,189 AEs/wlew);
- stwierdzono 4 poważne (*serious*) AEs u 4 chorych (14,3%), częstość 0,015 SAEs/wlew;
- w trakcie badania nie wystąpił żaden zgon.

**1.10. Dyskusja**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 1.11. Ograniczenia przeprowadzonej analizie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]



## 1.12. Wnioski

Produkt Privigen® należy do grupy preparatów ludzkich dożylnych immunoglobulin (IVIG) stosowanych w zespole Guillaina-Barrégo (GBS) oraz przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP). Choroby te znajdują się na liście chorób sierocych, podobnie produkt Privigen zaliczany jest do leków sierocych.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

## 2. Piśmiennictwo

- Aestimo APD 2014** Aestimo. Privigen® (immunoglobulina ludzka normalna) w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo oraz przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. Kraków 2014.
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- ChPL Privigen 2014** 18/03/2014 Privigen -EMA/H/C/000831 -N/0083 – Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 4 kwietnia 2014 r.  
Dostępne on-line pod adresem:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000831/WC500043077.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000831/WC500043077.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11.04.2014 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Eftimov 2013** Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD001797. DOI: 10.1002/14651858.CD001797.pub3.
- EMA 2014** European Medicines Agency. Privigen (human normal immunoglobulin IVIg). Dostępne on-line pod adresem:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000831/human\\_med\\_000993.jsp&mid=WCOb01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000831/human_med_000993.jsp&mid=WCOb01ac058001d124)  
Data ostatniego dostępu: 07.04.2014 r.
- EudraVigilance 2014** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem:  
<http://www.adrreports.eu/dashboards/20140321/product/PRIVIGEN.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 07.04.2014 r.
- FDA 2012** Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the Adverse Event Reporting System (AERS) January - March 2012. Immune Globulin Intravenous (Human), 10% Liquid (Privigen). Dostępny on-line pod adresem:  
<http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/adversedruggedeffects/ucm307608.htm>  
Data ostatniego dostępu: 07.04.2014 r.
- FDA 2012a** WARNINGS AND PRECAUTIONS. Privigen Immune Globulin Intravenous (Human) 10% Liquid. Dostępny on-line pod adresem:  
<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm311070.htm>  
Data ostatniego dostępu: 07.04.2014 r.

**FDA 2012b** Package Insert- Privigen Immune Globulin Intravenous (Human) 10% Liquid. Dostępny on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM303092.pdf>  
Data ostatniego dostępu : 09.04.2014 r.

**GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.

**Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.

**Hughes 2008** Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, Latov N, Merkies IS, Doorn PA. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet neurology* 2008; 7(2):136-144

**Hughes 2012** Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 7. Art. No.: CD002063. DOI: 10.1002/14651858.CD002063.pub5.

**Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.

**Kleyweg 1991** Kleyweg RP, van der Meche FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barre syndrome. *Muscle Nerve* 1991;14:1103-1109.

**Léger 2013** Leger J-M, De Bleecker JL, Sommer C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J, Stelmasiak Z, Mielke O, Tackenberg B, Shebl A, Bauhofer A, Zenker O, Merkies ISJ. Efficacy and safety of Privigen(registered trademark) in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Results of a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). *J Peripher Nerv Syst* 2013; 18(1899-12-31):130-140

**Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.

**MRC 1981** Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system, Memorandum no. 45, Her Majesty's Stationery Office, London, 1981.

**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.

**NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf). Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.

**NICE 2013** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf). Data ostatniego dostępu: 10.03.2014 r.

**Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań

klinicznych. Warszawa 2011.

**NMC 2011**

National Medical Policy. The Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). IVIG for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. Posted: April 2011, pages: 1-16.

**Wells 2012**

Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem:

[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.

**Zwolińska 2013**

Zwolińska G. Choroby układu nerwowo-mięśniowego. W Szczeklik A (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013; 2135-2142.

# Załączniki

Rozdział

III

### 3.1. Opis skal wykorzystanych w raporcie

#### 3.1.1. Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

#### Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów).

1. Czy badanie opisano jako randomizowane?
2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?
3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?<sup>^</sup>

#### Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:

- W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.
- W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.

#### Punkty można odjąć, gdy:

- Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.
- Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

<sup>^</sup> aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

#### 3.1.2. Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 – za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2013*).

Tabela 21. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

#### Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów).

1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

#### 3.1.3. Skala NOS (*New Ottawa Scale*)

Skala NOS służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowie-

dzi, patrz Tabela 22 i Tabela 23) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS: pytania oraz możliwe odpowiedzi (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

*Tabela 22. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).*

#### Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
  - a. w sposób właściwy reprezentuje średni \_\_\_\_\_ (opisz) w populacji\*
  - b. w pewnym stopniu reprezentuje średni \_\_\_\_\_ w populacji\*
  - c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
  - d. brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik
  - a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji
  - b. dobrani w inny sposób
  - c. brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
  - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)\*
  - b. ustrukturyzowany wywiad\*
  - c. spontaniczne raportowanie
  - d. brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
  - a. tak\*
  - b. nie

#### Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
  - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)\*
  - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających\* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

### Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
  - a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby\*
  - b. łączenie rekordów (*rekord linkage*)\*
  - c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
  - d. brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
  - a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)\*
  - b. nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
  - a. tak\*
  - b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → \_\_\_\_ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania\*
  - c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < \_\_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
  - d. nie podano

Tabela 23. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

### Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?
  - a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)\*
  - b. tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
  - c. brak opisu
2. Reprezentatywność grupy klinicznej
  - a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków\*
  - b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
  - a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej\*
  - b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
  - c. brak opisu
4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?
  - a. brak choroby w wywiadzie\*
  - b. brak opisu

### Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
  - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)\*
  - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających\* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)



### Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?
  - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)\*
  - b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy\*
  - c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
  - d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
  - e. brak opisu
2. Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?
  - a. tak\*
  - b. nie
3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy
  - a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach\*
  - b. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
  - c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

### 3.1.4. Skala niepełnosprawności INCAT

Skala niepełnosprawności INCAT (*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*) zawiera praktyczny i funkcjonalny opis oceny sprawności ramion i nóg w formie kontrolnej listy pytań dla pacjentów. Codzienne czynności, takich jak ubieranie górnej części ciała, zapinanie i rozpinanie guzików i suwaków, mycie lub szczotkowanie włosów i manipulacja monetami, oceniane są jako „nie zaburzone” (*not affected*), „zaburzone, ale nie uniemożliwione” (*affected but not prevented*) lub „uniemożliwione” (*prevented*). Skala oceny sprawności nóg mierzy problemów dotyczących chodzenia, biorąc pod uwagę zastosowanie środków pomocniczych. Wynik INCAT mieści się w zakresie od 0 (brak oznak niepełnosprawności) do 10 (najcięższa niepełnosprawność) (Léger 2013).

Tabela 24. Skala niepełnosprawności INCAT (NMC 2011).

Ocena niepełnosprawności ramion		Ocena niepełnosprawności nóg	
0	brak jakichkolwiek problemów związanych z górnymi kończynami	0	brak jakichkolwiek problemów z chodzeniem
1	objawy w 1 lub obu ramionach nie zaburzające żadnej z czynności takich jak: zapinanie i rozpinanie guzików i suwaków, mycie lub szczotkowanie włosów, jednoczesne posługiwanie się nożem i widelcem, manipulacja małymi monetami	1	chodzenie zaburzone, ale chory zdolny do samodzielnego wychodzenia na zewnątrz
2	objawy w 1 lub obu ramionach zaburzające, ale nie uniemożliwiające wymienione wyżej czynności	2	chory do wychodzenia na zewnątrz zazwyczaj używa jednostronnego wsparcia (laska, kula, jedno ramię)
3	objawy w 1 lub obu ramionach uniemożliwiające 1 lub 2 wymienione wyżej czynności	3	chory do wychodzenia na zewnątrz używa obustronnego wsparcia (2 laski, 2 kule, „balkonik”, 2 ramiona)
4	objawy w 1 lub obu ramionach uniemożliwiające $\geq 3$ wymienione wyżej czynności, ale niektóre ruchy zamierzone ( <i>purposeful movement</i> ) nadal są możliwe do wykonania	4	chory do wychodzenia na zewnątrz zazwyczaj używa wózka inwalidzkiego, ale jest zdolny do stania i przejścia kilku kroków z pomocą

Ocena niepełnosprawności ramion		Ocena niepełnosprawności nóg	
5	niezdolność wykonywania ruchu zamierzonego ( <i>'purposeful movement'</i> ) którymkolwiek z ramion	5	chory ograniczony do wózka inwalidzkiego, niezdolny do stania i przejścia kilku kroków z pomocą
<b>Ocena całkowitej niepełnosprawności = suma oceny niepełnosprawności kończyn górnych i dolnych</b>			

### 3.1.5. Dopasowana skala oceny siły mięśni MRC

Dopasowana wersja skali MRC (*Medical Research Council*) powstała za pomocą zsumowania wyników MRC (liczby całkowite od 0 do 5) oceny siły następujących 8 par mięśni z obu stron ciała: mięśnie odwodziciele ramienia (*upper arm abductors*), mięśnie zginacze stawu łokciowego (*elbow flexors*), mięśnie prostowniki nadgarstka (*wrist extensors*), pierwsze mięśnie grzbietowe międzykostne ręki (*first dorsal interosseos*), mięśnie zginacze biodrowe (*hip flexors*), mięśnie prostowniki kolana (*knee extensors*), mięśnie zginacze grzbietowe stopy (*foot dorsal flexors*), mięsień prostownik długi palucha (*extensor hallucis longus*). Wynik kształtuje się w zakresie od 0 (całkowity paraliż) do 80 (normalna siła mięśni) punktów (*Kleyweg 1991*).

Tabela 25. Skala oceny siły mięśni (MRC 1981).

Siłę każdego z ocenianych mięśni ocenia się w 5-stopniowej skali	
5	mięśnie w pełni sprawne
4	siła mięśni ograniczona, ale za pomocą skurczu mięśnia można jeszcze podnieść kończynę przeciwnie do siły grawitacji i przy dołożeniu oporu
3	siła mięśni zmniejsza się dalej tak, że kończyna może być podniesiona przeciwnie do siły grawitacji z wykluczeniem siły oporu dołożonej przez eksperta, np. łokieć można ruszyć z pełnego rozciągnięcia do pełnego zgięcia kiedy ramię zwisa z boku
2	mięsień może poruszać się jedynie w przypadku wyeliminowania siły ciężkości, np. łokieć może być w pełni zgięty tylko wtedy, gdy ramię jest utrzymywane w płaszczyźnie poziomej
1	tylko śladowy ruch lub „mignięcie” jest widoczne lub wyczuwalne w mięśniu lub obserwowane jest drżenie pęczkowe ( <i>fasciculations</i> )
0	nie obserwuje się żadnego ruchu

### 3.2. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

- PRIMA (Léger 2013)** Leger J-M, De Bleecker JL, Sommer C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J, Stelmasiak Z, Mielke O, Tackenberg B, Shebl A, Bauhofer A, Zenker O, Merkies ISJ. Efficacy and safety of Privigen(registered trademark) in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Results of a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). *J Peripher Nerv Syst* 2013; 18(1899-12-31):130-140

### 3.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- |    |  |  |
|----|--|--|
| 1  | Abd-Allah SA, Jansen PW, Ashwal S, Perkin RM. Intravenous immunoglobulin as therapy for pediatric Guillain-Barre syndrome. <i>J Child Neurol</i> 1997; 12(6):376-380   | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Sando-globulin)  |
| 2  | Achiron A, Barak Y, Miron S, Sarova-Pinhas I. Immunoglobulin treatment in refractory Myasthenia gravis. <i>Muscle Nerve</i> 2000; 23(4):551-555  | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Octagam, Omrix, Israel)  |
| 3  | Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Grob D. Effects of repeated doses of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. <i>Am J Med Sci</i> 1988; 295(5):438-443  | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Sando-globulin)  |
| 4  | Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Namba T, Grob D. High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. <i>Arch Intern Med</i> 1986; 146(1900-01-03):1365-1368  | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Sando-globulin)  |
| 5  | Barnett C, Wilson G, Barth D, Katzberg HD, Bril V. Changes in quality of life scores with intravenous immunoglobulin or plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2013; 84(1):94-97  | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gamunex(R), Talecris Biotherapeutics); dodatkowa analiza jakości życia do badania NCT01179893                                      |
| 6  | Berlit P, Weng Y. Immunoglobulin therapy of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. <i>NERVENHEILKUNDE</i> 1996; 15(6):346-352  | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Venimmun)  |
| 7  | Bohn AB, Nederby L, Harbo T, Skovbo A, Vorup-Jensen T, Krog J, Jakobsen J, Hokland ME. The effect of IgG levels on the number of natural killer cells and their Fc receptors in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. <i>Eur J Neurol</i> 2011; 18(6):919-924 | Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena wpływu stężenia IgG na liczbę komórek NK i ich Fc receptory u chorych na CIDP   |
| 8  | Bril V, Barnett-Tapia C, Barth D, Katzberg HD. IVIG and PLEX in the treatment of myasthenia gravis. <i>Ann N Y Acad Sci</i> 2012; 1275:1-6   | Opracowanie wtórne – analiza wyników z różnych badań porównujących IVIG z PE, ocena skuteczności, bezpieczeństwa, jakości życia i analiza czynników predykcyjnych wystąpienia odpowiedzi                     |
| 9  | Bril V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barre syndrome. <i>NEUROLOGY</i> 1996; 46(1):100-103  | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, Kanadyjski Czerwony Krzyż dostarczył IVIG, produkowaną przez Miles Canada Inc., Cutter Biological (Etobicoke, Ontario) |
| 10 | Buchwald B, Ahangari R, Weishaupt A, Toyka KV. Intravenous immunoglobulins neutralize blocking antibodies in Guillain-Barre syndrome. <i>Ann Neurol</i> 2002; 51(6):673-680  | Nieprawidłowy rodzaj badania – zbyt mała liczba pacjentów leczona immunoglobuliną Sandoglobulin (3 pacjentów otrzymało IVIG po plazmaferizie, tylko 4 chorych otrzymy-                                       |

- |    |   |  |
|----|---|--|
| 11 | Buraga I, Martin R-E, Dobrescu A, Buraga I. Clinical response to intravenous immunoglobulin in acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. <i>Farmacia</i> 2013; 61(5):957-965   | wało monoterapię IVIG: 2 produkt Sando-globulin, a 2 produkt Endoglobulin)   |
| 12 | Choudhary PP, Hughes RAC. Long-term treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with plasma exchange or intravenous immunoglobulin. <i>QJM MON J ASSOC PHYS</i> 1995; 88(7):493-502  | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Flebo-gamma® 50mg/mL, Instituto Grifols S.A. Spain)  |
| 13 | Cocito D, Ciaramitaro P, Isoardo G, Barbero P, Migliaretti G, Pipieri A, Proto G, Quadri R, Bergamasco B, Durelli L. Intravenous immunoglobulin as first treatment in diabetics with concomitant distal symmetric axonal polyneuropathy and CIDP. <i>J Neurol</i> 2002; 249(6):719-722                                      | Nieprawidłowa interwencja – dwa rodzaje IVIG (przed 1992 Baxter, potem Sandoz), nie podano ilu chorych, który produkt otrzymywało, nie przedstawiono również wyników w takich podgrupach |
| 14 | Cocito D, Paolasso I, Antonini G, Benedetti L, Briani C, Comi C, Fazio R, Jann S, Mata S, Mazzeo A, Sabatelli M, Nobile-Orazio E. A nationwide retrospective analysis on the effect of immune therapies in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. <i>Eur J Neurol</i> 2010; 17(2):289-294 | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki   |
| 15 | Cosi V, Lombardi M, Piccolo G, Erbetta A. Treatment of myasthenia gravis with high-dose intravenous immunoglobulin. <i>ACTA NEUROL SCAND</i> 1991; 84(2):81-84  | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki   |
| 16 | Creange A, Belec L, Clair B, Degos J-D, Raphael J-C, Gherardi RK. Circulating transforming growth factor beta 1 (TGF-(beta)1) in Guillain-Barre syndrome: Decreased concentrations in the early course and increase with motor function. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 1998; 64(2):162-165                           | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Sando-globulin)  |
| 17 | Creange A, Gregson NA, Hughes RAC. Intravenous immunoglobulin modulates lymphocyte CD54 and monocyte Fc(gamma)RII expression in patients with chronic inflammatory neuropathies. <i>J Neuroimmunol</i> 2003; 135(2014-01-02):91-95  | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki   |
| 18 | Da Penha A Morita M, Gabbai AA, Oliveira ASB, Penn AS. Myasthenia gravis in children: Analysis of 18 patients. <i>Arg Neuro-Psiquiatr</i> 2001; 59(3 B):681-685   | Nieprawidłowa interwencja – najpierw podawano leki blokujące esterazę cholinową, w razie niepowodzenia podawano prednizon, potem wykonywano tymektomię, a dopiero potem IVIG             |
| 19 | Dalakas MC. Intravenous immune globulin therapy for neurologic diseases. <i>ANN INTERN MED</i> 1997; 126(9):721-730   | Opracowanie wtórne – analiza wyników z różnych badań oceniających IVIG w chorobach neurologicznych   |
| 20 | Deng C, Hanna K, Bril V, Dalakas MC, Donofrio P, van Doorn PA, Hartung HP, Merkies IS. Challenges of clinical trial design when there is lack of clinical equipoise: use of a response-conditional crossover design. <i>J Neurol</i> 2012; 259(2):348-352   | Opracowanie wtórne – opis metodyki badania ICE   |
| 21 | Diener H-C, Haupt WF, Kloss TM, Rosenow F, Philipp T, Koeppen S, Vietorisz A. A preliminary, randomized, multi-   | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gam-   |

- |    |  |  |
|----|--|--|
|    | center study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barre syndrome. <i>Eur Neurol</i> 2001; 46(2):107-109  | monat)   |
| 22 | Donofrio PD, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, Hughes R, Latov N, Merkies I, Doorn P. Safety and tolerability of immune globulin intravenous in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. <i>Archives of neurology</i> 2010; 67(9):1082-1088         | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gamunex); dodatkowa analiza do badania ICE   |
| 23 | Doorn PA, Brand A, Strengers PF, Meulstee J, Vermeulen M. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. <i>Neurology</i> 1990; 40(2):209-212                             | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (the Central Laboratory of the Netherlands Red Cross Blood Transfusion Service)   |
| 24 | Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, Windebank AJ, Karnes JL, O'Brien PC. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. <i>Ann Neurol</i> 1994; 36(6):838-845                         | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gammune, Miles Biological Products)  |
| 25 | Ebadi H, Barth D, Bril V. Safety of plasma exchange therapy in patients with myasthenia gravis. <i>Muscle Nerve</i> 2013; 47(4):510-514  | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gamunex); dodatkowa analiza do badania ICE   |
| 26 | El-Bayoumi MA, El-Refaey AM, Abdelkader AM, El-Assmy MM, Alwakeel AA, El-Tahan HM. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain Barre syndrome: a randomized study. <i>Crit Care</i> 2011; 15(4):R164 | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Sando-globulin)  |
| 27 | Evoli A, Bianchi MR, Riso R, Minicuci GM, Batocchi AP, Servidei S, Scuderi F, Bartoccioni E. Response to therapy in myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies. <i>Ann N Y Acad Sci</i> 2008; 1132:76-83  | Nieprawidłowa interwencja – ocena różnych terapii stosowanych u chorych na MG z obecnymi przeciwciałami anty-MuSK, w tym IVIG, ale nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny  |
| 28 | Fasanaro AM, Pizza V, Rossi V. Immunoglobulins i.v.: A new approach to the treatment of Guillain Barre syndrome. <i>MINERVA MED</i> 1996; 87(2014-01-02):17-20   | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Sando-globulin)  |
| 29 | Fateh-Moghadam A, Wick M, Besinger U, Geursen RG. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. <i>Lancet</i> 1984; 1(8381):848-849   | Nieprawidłowy rodzaj badania – opis (w formie listu) 4 pacjentów z MG leczonych immunoglobuliną inną niż oceniana w raporcie (produkty Intraglobin i Gamma-Venin)  |
| 30 | Foster R, Suri A, Filate W, Hallett D, Meyer J, Ruijs T, Calum JL, Sutton D, Mehta S. Use of intravenous immune globulin in the ICU: a retrospective review of prescribing practices and patient outcomes. <i>Transfus Med</i> 2010; 20(6):403-408                                   | Nieprawidłowa populacja – użycie immunoglobulin dożylnych w ramach jednostek intensywnej opieki medycznej (ICUs, z ang. <i>intensive care units</i> ) i analiza ich bezpieczeństwa stosowania, nie podano informacji o jednostkach chorobowych, które były leczone |
| 31 | Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. <i>ANN NEUROL</i> 1997; 41(6):789-796  | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gammachron, LFB, France)   |

- |    |  |  |
|----|--|--|
| 32 | Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Plasma exchange and intravenous immunoglobulin in autoimmune myasthenia gravis. <i>Ann N Y Acad Sci</i> 1998; 841:720-726   | Opracowanie wtórne – omówienie badań z IVIG i plazmaferezą u chorych na MG   |
| 33 | Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, Attarian S, Chevret S. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. <i>Arch Neurol</i> 2005; 62(11):1689-1693                                  | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Tegeline; LFB Laboratories, Les Ulis, France)  |
| 34 | Goodhew PM, Johnston HM. Immune globulin therapy in children with Guillain-Barre syndrome. <i>Muscle Nerve</i> 1996; 19(11):1490-1492  | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki   |
| 35 | Graf WD, Katz JS, Eder DN, Smith AJ, Chun MR. Outcome in severe pediatric Guillain-Barre syndrome after immunotherapy or supportive care. <i>Neurology</i> 1999; 52(7):1494-1497   | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki   |
| 36 | Green DM, Ropper AH. Mild Guillain-Barre syndrome. <i>Arch Neurol</i> 2001; 58(1900-01-03):1098-1101   | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki   |
| 37 | Grehl H, Jaspert A, Claus D, Neundorfer B. Long-term therapy with high-dose intravenous immunoglobulins (IVIG) in inflammatory neuropathies. <i>EUR J NEUROL</i> 1997; 4(3):266-273  | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Sando-globulin)  |
| 38 | Gucuyener K, Ezer U, Beyazova U, Turkyilmaz C. Advantages of intravenous gamma globulin therapy in Guillain Barre's syndrome (in eight children). <i>GAZI MED J</i> 1995; 6(4):191-194   | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Sando-globulin)  |
| 39 | Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. <i>Muscle Nerve</i> 2011; 44(1):36-40   | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki   |
| 40 | Gurses N, Uysal S, Cetinkaya F, Islek I, Kalayci AG. Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barre syndrome. <i>SCAND J INFECT DIS</i> 1995; 27(3):241-243  | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Sando-globulin)  |
| 41 | Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, Zielasek J, Hartung HP, Toyka KV, Swan AV. Electrophysiological classification of Guillain-Barre syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. <i>Ann Neurol</i> 1998; 44(5):780-788 | Brak poszukiwanych punktów końcowych – wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie badań elektrofizjologicznych, bez względu na zastosowane leczenie   |
| 42 | Hadden RD, Karch H, Hartung HP, Zielasek J, Weissbrich B, Schubert J, Weishaupt A, Cornblath DR, Swan AV, Hughes RA, Toyka KV. Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barre syndrome. <i>Neurology</i> 2001; 56(6):758-765  | Brak poszukiwanych punktów końcowych – wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie zakażeń występujących u chorych przed rozpoczęciem podawania interwencji w badaniu, bez względu na zastosowane leczenie |
| 43 | Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. <i>Brain</i> 1996; 119 ( Pt 4):1067-   | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Cutter Biological Products, Miles Inc; 5% human protein in 9-11% mannose)  |



1077

- |    |   |  |
|----|---|--|
| 44 | Harb T, Andersen H, Jakobsen J. Acute motor response following a single IVIG treatment course in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. <i>Muscle Nerve</i> 2009; 39(4):439-447   | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki   |
| 45 | Harkins C, Hammond-Tooke G, Faed J. Intravenous immunoglobulin therapy for neurological disorders. <i>N Z Med J</i> 2009; 122(1305):41-46   | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki; ocena terapii zaburzeń neurologicznych immunoglobulinami dożylnymi, w tym informacje o leczeniu MG, GBS i CIDP |
| 46 | Haupt WF, Birkmann C, Van Der Ven C, Pawlik G. Apheresis and selective adsorption plus immunoglobulin treatment in Guillain-Barre syndrome. <i>Ther Apheresis</i> 2000; 4(3):198-200  | Nieprawidłowa interwencja – skojarzenie terapii immunoglobuliną Sandoglobulin z selektywną adsorpcją   |
| 47 | Haupt WF, Borberg H, Rosenow F. Pilot study of a new treatment concept for acute Guillain-Barre syndrome. <i>Transfus Sci</i> 1995; 16(1899-12-31):139-144  | Nieprawidłowa interwencja – skojarzenie terapii immunoglobuliną Sandoglobulin z selektywną adsorpcją   |
| 48 | Haupt WF, Rosenow F, van der Ven C, Borberg H, Pawlik G. Sequential treatment of Guillain-Barre syndrome with extracorporeal elimination and intravenous immunoglobulin. <i>J Neurol Sci</i> 1996; 137(2):145-149   | Nieprawidłowa interwencja – skojarzenie terapii immunoglobuliną Sandoglobulin z selektywną adsorpcją   |
| 49 | Haupt WF, Rosenow F, van der Ven C, Borberg H, Pawlik G. Sequential treatment of Guillain-Barre syndrome with extracorporeal elimination and intravenous immunoglobulin. <i>Ther Apher</i> 1997; 1(1):55-57   | Nieprawidłowa interwencja – skojarzenie terapii immunoglobuliną Sandoglobulin z selektywną adsorpcją   |
| 50 | Hilkevich O, Drory VE, Chapman J, Korczyn AD. The use of intravenous immunoglobulin as maintenance therapy in myasthenia gravis. <i>Clin Neuropharmacol</i> 2001; 24(3):173-176   | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki   |
| 51 | Hosokawa T, Hamaguchi K, Tomioka R, Tsuji T, Nomura K, Ohno R, Okada H, Moriwaki K, Sugawara S, Nakamoto H, Suzuki H, Shimazu K. Comparative study of efficacy of plasma exchange versus intravenous gammaglobulin treatment on acute postinfectious polyradiculoneuropathy: a preliminary report. <i>Ther Apher</i> 1998; 2(4):288-291 | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki   |
| 52 | Huang C-S, Hsu H-S, Kao K-P, Huang M-H, Huang B-S. Intravenous immunoglobulin in the preparation of thymectomy for myasthenia gravis. <i>Acta Neurol Scand</i> 2003; 108(2):136-138   | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (immune globulin intravenous <human>, 5% <in 10% Maltose>, pH 4.25; "gamimune N", 1Bayer Corporation, Elkhart, IN, USA) (przed tymektomią)                          |
| 53 | Hughes R, Bensa S, Willison H, Bergh P, Comi G, Illa I, Nobile-Orazio E, Doorn P, Dalakas M, Bojar M, Swan A. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. <i>Annals of neurology</i> 2001; 50(2):195-201                           | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Sandoglobulin)   |
| 54 | Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, Latov N, Merkies IS, Doorn PA. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography puri-  | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gamunex); badanie ICE (RCT) porównujące IVIG z   |

	fied) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. <i>Lancet neurology</i> 2008; 7(2):136-144	placebo
55	Hughes RAC. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. <i>LANCET</i> 1997; 349(9047):225-230	Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Sando-globulin)
56	Iijima M, Yamamoto M, Hirayama M, Tanaka F, Katsuno M, Mori K, Koike H, Hattori N, Arimura K, Nakagawa M, Yoshikawa H, Hayasaka K, Onodera O, Baba M, Yasuda H, Saito T, Nakazato M, Nakashima K, Kira J, Kaji R, Oka N, Sobue G. Clinical and electrophysiologic correlates of IVIg responsiveness in CIDP. <i>Neurology</i> 2005; 64(8):1471-1475	Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
57	Jann S, Beretta S, Bramerio MA. Different types of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy have a different clinical course and response to treatment. <i>Muscle Nerve</i> 2005; 32(3):351-356	Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
58	Jann S, Bramerio MA, Facchetti D, Sterzi R. Intravenous immunoglobulin is effective in patients with diabetes and with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: long term follow-up. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2009; 80(1):70-73	Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
59	Jensen P, Brill V. A comparison of the effectiveness of intravenous immunoglobulin and plasma exchange as preoperative therapy of myasthenia gravis. <i>J Clin Neuro-muscul Dis</i> 2008; 9(3):352-355	Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
60	Jongen JLM, Van Doorn PA, Van Der Meche FGA. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for myasthenia gravis. <i>J Neurol</i> 1998; 245(1):26-31	Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
61	Katzberg HD, Barnett C, Merkies IS, Brill V. Minimal clinically important difference in myasthenia gravis: Outcomes from a randomized trial. <i>Muscle Nerve</i> 2014	Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gamunex; Talecris Biotherapeutics, Toronto, Canada), dodatkowa analiza do badania <i>Zinman 2007</i>
62	Kimura A, Sakurai T, Koumura A, Yamada M, Hayashi Y, Tanaka Y, Hozumi I, Yoshino H, Yuasa T, Inuzuka T. Motor-dominant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. <i>J Neurol</i> 2010; 257(4):621-629	Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
63	Kleyweg RP, Meche FGA. Treatment related fluctuations in Guillain-Barre syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma-exchange. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry</i> 1991; 54(11):957-960	Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gammagard®, Baxter)
64	Kleyweg RP, Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immunoglobulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. <i>Transfusion science</i> 1994; 15(4):389-392	Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
65	Kleyweg RP, Van der Meche FGA, Meulstee J. Treatment of Guillain-Barre syndrome with high-dose gammaglobulin. <i>NEUROLOGY</i> 1988; 38(10):1639-1641	Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (immunoglobulina przygotowywana przez Central



		Laboratory Dutch Red Cross and by Travenol)
66	Kohler W, Bucka C, Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. <i>Journal of Clinical Apheresis</i> 2011; 26(6):347-355	Nieprawidłowa interwencja – porównanie plazmaferezy z immunoadsorcją
67	Korinthenberg R, Monting JS. Natural history and treatment effects in Guillain-Barre syndrome: a multicentre study. <i>Arch Dis Child</i> 1996; 74(4):281-287	Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki; badanie miało na celu retrospektywną analizę efektów leczenia dzieci chorych na GBS
68	Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Monting JS. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barre syndrome: A randomized trial. <i>Pediatrics</i> 2005; 116(1):8-14	Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, podawano immunoglobuliny dostępne w danym ośrodku, w czasie badania dostępnych było 9 różnych immunoglobulin w 3 różnych krajach, 3 z nich podawano u przeszło 63% chorych (nie podano które); badanie finansowane było przez następujące firmy: Bayer Vital GmbH, Centeon Pharma GmbH, Grifols Deutschland GmbH, Immuno GmbH/Baxter Health Care, Novartis Pharma GmbH, Octapharma GmbH
69	Kowal P, Zmyslony A. Hemorheological changes after intravenous gammaglobulin administration in patients with neurological disorders. <i>Clin Hemorheol Microcirc</i> 2008; 40(3):229-234	Nieprawidłowy rodzaj badania – immunoglobulinę (Sandoglobulin) podawano u 10 chorych z zaburzeniami neurologicznymi, w tym tylko 3 z MG
70	Kuitwaard K, De Gelder J, Tio-Gillen AP, Hop WCJ, Van Gelder T, Van Toorenenbergen AW, Van Doorn PA, Jacobs BC. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barre syndrome. <i>Ann Neurol</i> 2009; 66(5):597-603	Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gammagard lub Gammagard S/D, Baxter BioScience, Deerfield, IL); ocena farmakokinetyki dożylniej immunoglobuliny u chorych na GBS, w badaniu uczestniczyli chorzy z dwóch badań RCT
71	Kuitwaard K, van Doorn PA, Vermeulen M, van den Berg LH, Brusse E, van der Kooi AJ, van der Pol WL, van Schaik IN, Notermans N, Tio-Gillen AP, van Rijs W, van Gelder T, Jacobs BC. Serum IgG levels in IV immunoglobulin treated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2013; 84(8):859-861	Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gammagard S/D)
72	Kuwabara S, Mori M, Ogawara K, Hattori T, Oda S, Koga M, Yuki N. Intravenous immunoglobulin therapy for Guillain-Barre syndrome with IgG anti-GM1 antibody. <i>Muscle Nerve</i> 2001; 24(1):54-58	Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
73	Latov N, Deng C, Dalakas MC, Brill V, Donofrio P, Hanna K, Hartung HP, Hughes RA, Merkies IS, Doorn PA. Timing and course of clinical response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. <i>Archives of neurology</i> 2010; 67(7):802-807	Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gamunex); dodatkowa analiza do badania ICE
74	Lee YC, Woodfield DG, Douglas R. Clinical usage of intravenous immunoglobulins in Auckland. <i>New Zealand Med J</i>	Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Intra-

	gam, Commonwealth Serum Laboratories Bioplasma Ltd, Melbourne, Australia)
1998; 111(1060):48-50	
75 Levy JB, Pusey CD. Nephrotoxicity of intravenous immunoglobulin. QJM 2000; 93(11):751-755	Nieodpowiednia populacja – ocena u 8 chorych z zaburzeniami pracy nerek, różne jednostki chorobowe, wśród tych 8 pacjentów nie było żadnego z ocenianymi w niniejszym raporcie chorobami
76 Lin CS-Y, Krishnan AV, Park SB, Kiernan MC. Modulatory effects on axonal function after intravenous immunoglobulin therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Arch Neurol 2011; 68(7):862-869	Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
77 Liu JF, Wang WX, Xue J, Zhao CB, You HZ, Lu JH, Gu Y. Comparing the autoantibody levels and clinical efficacy of double filtration plasmapheresis, immunoadsorption, and intravenous immunoglobulin for the treatment of late-onset myasthenia gravis. Ther Apher Dial 2010; 14(2):153-160	Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
78 Lopate G, Pestronk A, Al-Lozi M. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with high-dose intermittent intravenous methylprednisolone. Arch Neurol 2005; 62(2):249-254	Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
79 Magda P, Latov N, Brannagan III TH, Weimer LH, Chin RL, Sander HW. Comparison of Electrodiagnostic Abnormalities and Criteria in a Cohort of Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. Arch Neurol 2003; 60(12):1755-1759	Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
80 Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, Katirji B, Alshekhlee A. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. Ann Neurol 2010; 68(6):797-805	Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
81 Markvardsen LH, Christiansen I, Harbo T, Jakobsen J. Hemolytic anemia following high dose intravenous immunoglobulin in patients with chronic neurological disorders. Eur J Neurol 2013	Nieprawidłowa populacja – w badaniu porównywano terapię produktem Privigen podawanym <i>de novo</i> z terapią podtrzymującą (produkt Privigen vs Kiovig) u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi, w tym CIDP i MG, ale nie podano oddzielnych wyników dla tych jednostek chorobowych
82 Markvardsen LH, Debost J-C, Harbo T, Sindrup SH, Andersen H, Christiansen I, Otto M, Olsen NK, Lassen LL, Jakobsen J. Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. European Journal of Neurology 2013; 20(5):836-842	Nieprawidłowa interwencja – ocena immunoglobulin podskórnych (Subcuvia® (16%); Baxter A/S, Baxter AG, Vienna, Austria) w porównaniu do placebo u chorych na CIDP wykazujących odpowiedź na immunoglobulinę dożylną (Kiovig®; Baxter A/S)
83 Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. The New England journal of medicine 1992; 326(17):1123-1129	Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gammagard, Baxter Healthcare, Hyland Division, Glendale, Calif.)
84 Meché FG. The place of high dose immunoglobulins in the treatment of Guillain-Barré patients based upon the dutch trial. Wiener klinische Wochenschrift Supplementum	Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gammagard)

- 1991; 190:17-18
- 85 Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, Kissel JT, King W, Nagaraja HN, Rice R, Campbell WW, Donofrio PD, Jackson CE, Lewis RA, Shy M, Simpson DM, Parry GJ, Rivner MH, Thornton CA, Bromberg MB, Tandan R, Harati Y, Giuliani MJ. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2001; 56(4):445-449
- 86 Mori I, Parizot C, Dorgham K, Demeret S, Amoura Z, Boltgert F, Gorochov G. Prominent plasmacytosis following intravenous immunoglobulin correlates with clinical improvement in Guillain-Barre syndrome. *PLoS ONE* 2008; 3(5)
- 87 Nemni R, Amadio S, Fazio R, Galardi G, Previtali S, Comi G. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating neuropathy not responsive to other treatments. *J NEUROL NEUROSURG PSYCHIATRY* 1994; 57(SUPPL.):43-45
- 88 Netto AB, Kulkarni GB, Taly AB, Rao GU, Periyavan S, Rao S. A comparison of immunomodulation therapies in mechanically ventilated patients with Guillain Barre syndrome. *J Clin Neurosci* 2012; 19(12):1664-1667
- 89 Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, Antonini G, Fazio R, Gallia F, Schenone A, Francia A, Pareyson D, Santoro L, Tamburin S, Macchia R, Cavaletti G, Giannini F, Sabatelli M. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11(6):493-502
- 90 Ochi K, Kohriyama T, Higaki M, Ikeda J, Harada A, Nakamura S. Changes in serum macrophage-related factors in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy caused by intravenous immunoglobulin therapy. *J Neurol Sci* 2003; 208(2014-01-02):43-50
- 91 Odaka M, Tatsumoto M, Hoshiyama E, Hirata K, Yuki N. Side effects of combined therapy of methylprednisolone and intravenous immunoglobulin in Guillain-Barre syndrome. *Eur Neurol* 2005; 53(4):194-196
- 92 Oomes PG, Meché FG, Kleyweg RP. Liver function disturbances in Guillain-Barré syndrome: a prospective longitudinal study in 100 patients. *Dutch Guillain-Barré Study Group. Neurology* 1996; 46(1):96-100
- 93 Pfausler B, Nussbaumer W, Auckenthaler A, Grubwieser G, Haring HP, Kampfl A, Vollert-Rogenhofer H, Schmutzhard E. Combination therapy of acute Guillain-Barre syndrome with plasma exchange and intravenous immune globulin - A prospective open pilot trial. *INTENSIV- NOTFALLBEHANDL* 1996; 21(1):8-10
- 94 Pfausler B, Nussbaumer W, Auckenthaler A, Grubwieser G, Haring HP, Kampfl A, Vollert-Rogenhofer H,
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Pasteurized Gammart IV; Aventis Behring LLC, King of Prussia, PA)
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Tegeline, LFB laboratories, Les Ulis, France); ocena wpływu terapii IVIG na mobilizację komórek osocza u chorych na GBS, CIDP, MG i miopatię zapalną
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Sando-globulin)
- Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (IgVena, Kedrion, Italy)
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (polyethylene glycol-treated human normal immunoglobulin; Glovenin-I, Nihon Pharmaceutical, Tokyo, Japan)
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Venilon®-I, Teijin, Tokyo, Japan)
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gammagard)
- Nieprawidłowa interwencja – terapia skojarzona immunoglobuliną dożylną z plazmaferezą
- Nieprawidłowa interwencja – terapia skojarzona immunoglobuliną dożylną z plazma-

	Schmutzhard E. Combination therapy of acute Guillain-Barre syndrome with plasma exchange and intravenous immune globulin - A prospective open pilot trial. NEUROPSYCHIATRIE 1995; 9(4):186-188	ferezą
95	Press R, Deretzi G, Zou LP, Zhu J, Fredman P, Lycke J, Link H. IL-10 and IFN-(gamma) in Guillain-Barre syndrome. J Neuroimmunol 2001; 112(2014-01-02):129-138	Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Endobulin, Baxter, Sweden)
96	Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, Mohammad Y, Chua HC, Yahia AM, Ulatowski JA, Krendel DA, Leshner RT. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. Neurology 1999; 52(3):629-632	Nieprawidłowa interwencja – w badaniu chorzy z MG otrzymywali różne immunoglobuliny, w zależności od preferencji danego ośrodka, Gamimune N (Bayer, West Haven, CT), Gammagard (Baxter, Glendale, CA) i Sandoglobulin (Sandoz, East Hanover, NJ); nie podano ilu chorych otrzymywało konkretny produkt, nie podano również wyników w podgrupach wyróżnionych na podstawie stosowanego produktu
97	Radhakrishnan VV, Sumi MG, Reuben S, Mathai A, Nair MD. Circulating tumour necrosis factor alpha & soluble TNF receptors in patients with Guillain-Barre syndrome. Indian J Med Res 2003; 117(MAY):216-220	Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki; ocena krążących TNF alfa u chorych na GBS
98	Rajabally YA, Seow H, Wilson P. Dose of intravenous immunoglobulins in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst 2006; 11(4):325-329	Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki; retrospektywna analiza dawkowania
99	Raphael J-C, Chevret S, Harboun M, Jars-Guinestre M-Ce. Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barre syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 Days versus 6 days. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 71(2):235-238	Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Laboratoire Français des Biotechnologies, LFB)
100	Ravasio A, Pasquinelli M, Curro Dossi B, Neri W, Guidi C, Gessaroli M, Rasi F, Fabbri R, Mazzini G, Rebucci GG, et al. High dose intravenous immune globulins and plasma exchange in Guillain-Barre Syndrome. Ital J Neurol Sci 1995; 16(7):487-492	Nieprawidłowa interwencja – różne preparaty immunoglobulin dożylnych (Endobulin, Sandoglobulin, Venogamma, Globuman), nie podano oddzielnie wyników dla każdego z leków
101	Reuben S, Sumi MG, Mathai A, Nair MD, Radhakrishnan VV. Intravenous immunoglobulin reduces serum tumor necrosis factor (alpha) in patients with Guillain-Barre syndrome. Neurol India 2003; 51(4):487-489	Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Bharat Serum and Vaccine, India); analiza TNF alfa w osoczu chorych na GBS
102	Ronager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. Artif Organs 2001; 25(12):967-973	Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gammagard S/D, Baxter; Glenade, CA, U.S.A.)
103	Ruts L, Koningsveld R, Jacobs BC, Doorn PA. Determination of pain and response to methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. Journal of neurology 2007; 254(10):1318-1322	Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gammagard SD, Baxter Bioscience, Brussels, Belgium); retrospektywna analiza chorych z badania RCT <i>Van Koningsveld 2004</i>
104	Schaller B, Radziwill AJ, Steck AJ. Successful treatment of Guillain-Barre syndrome with combined administration of interferon-beta-1a and intravenous immunoglobulin. Eur	Nieprawidłowy rodzaj badania – opis przypadku

- Neurol 2001; 46(3):167-168
- 105 Selcen D, Dabrowski ER, Michon AM, Nigro MA. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol* 2000; 22(1):40-43
- 106 Shahar E, Leiderman M. Outcome of severe Guillain-Barre syndrome in children: Comparison between untreated cases versus gamma-globulin therapy. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26(2):84-87
- 107 Sharma KR, Cross J, Ayyar DR, Martinez-Arizala A, Bradley WG. Diabetic demyelinating polyneuropathy responsive to intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Neurol* 2002; 59(5):751-757
- 108 Singhi SC, Jayshree M, Singhi P, Banerjee S, Prabhakar S. Intravenous immunoglobulin in very severe childhood Guillain-Barre syndrome. *Ann Trop Paediatr* 1999; 19(2):167-174
- 109 Stangel M, Baumann U, Borte M, Fasshauer M, Hensel M, Huscher D, Kirch W, Pittrow D, Reiser M, Gold R. Treatment of neurological autoimmune diseases with immunoglobulins: first insights from the prospective SIGNS registry. *J Clin Immunol* 2013; 33 Suppl 1:S67-71
- 110 Thompson N, Choudhary P, Hughes RA, Quinlivan RM. A novel trial design to study the effect of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol* 1996; 243(3):280-285
- 111 Treatment of Guillain-Barre syndrome with high-dose immune globulins combined with methylprednisolone: a pilot study. The Dutch Guillain-Barre Study Group. *Ann Neurol* 1994; 35(6):749-752
- 112 Van Koningsveld R, Schmitz PIM, Van Der Meche FGA, Visser LH, Meulstee J, Van Doorn PA. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome: Randomised trial. *Lancet* 2004; 363(9404):192-196
- 113 Vermeulen M, Doorn PA, Brand A, Strengers PF, Jennekens FG, Busch HF. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1993; 56(1):36-39
- 114 Visser LH, Meché FG, Meulstee J, Doorn PA. Risk factors for treatment related clinical fluctuations in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré study group. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1998; 64(2):242-
- Nieprawidłowa interwencja – dwa rodzaje IVIG (Baxter, a później Sandoz; Central Laboratory Blood Transfusion Service, Swiss Red Cross), nie podano ilu chorych, który produkt otrzymywało, nie przedstawiono również wyników w takich podgrupach
- Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
- Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Sando-globulin)
- Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki; badanie z prospektywnego rejestru SIGNS, w którym uwzględniano pacjentów leczonych immunoglobulinami (dożylnie lub podskórnymi) z chorobami neurologicznymi
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Sando-globulin)
- Nieprawidłowa interwencja – immunoglobulina dożylna (Central Laboratory of the Dutch Red Cross Bloodtransfusion Service [CLB], Amsterdam, the Netherlands) podawana w skojarzeniu z metylo-prednizolonem
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gam-magard SD, Baxter Bioscience, Brussels, Belgium) + metyloprednizolon
- Nieprawidłowa interwencja – immunoglobulina przygotowane przez CLB: Central Laboratory of the Netherlands Red Cross Blood Transfusion Service Amsterdam
- Opracowanie wtórne – analiza czynników predykcyjnych na podstawie danych pochodzących od pacjentów uczestniczących wcześniej w dwóch badaniach (porównują-



- 244
- 115 Vucic S, Black K, Baldassari LE, Tick Chong PS, Dawson KT, Cros D. Long-term effects of intravenous immunoglobulin in CIDP. *Clin Neurophysiol* 2007; 118(9):1980-1984
- 116 Wegner B, Ahmed I. Intravenous immunoglobulin monotherapy in long-term treatment of myasthenia gravis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 105(1899-12-31):3-8
- 117 Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, Day JW, Thornton CA, Nations SP, Bryan WW, Amato AA, Freimer ML, Parry GJ. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002; 26(4):549-552
- 118 Yata J, Nihei K, Ohya T, Hirano Y, Momoi M, Maekawa K, Sakakihara Y. High-dose immunoglobulin therapy for Guillain-Barre syndrome in Japanese children. *Pediatr Int* 2003; 45(5):543-549
- 119 Yuki N, Ang CW, Koga M, Jacobs BC, Van Doorn PA, Hirata K, Van Der Meche FGA. Clinical features and response to treatment in Guillain-Barre syndrome associated with antibodies to GM1b ganglioside. *Ann Neurol* 2000; 47(3):314-321
- 120 Zafeiriou DI, Kontopoulos EE, Katzos GS, Gombakis NP, Kanakoudi FG. Single dose immunoglobulin therapy for childhood Guillain-Barre syndrome. *Brain Dev* 1997; 19(5):323-325
- 121 Zinman L, Baryshnik D, Bril V. Surrogate therapeutic outcome measures in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; 37(2):172-176
- 122 Zinman L, Bril V. IVIG treatment for myasthenia gravis: Effectiveness, limitations, and novel therapeutic strategies. *Ann New York Acad Sci* 2008; 1132:264-270
- 123 Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2007; 68(11):837-841
- 124 Zinman LH, Sutton D, Ng E, Nwe P, Ngo M, Bril V. A pilot study to compare the use of the Excorim staphylococcal protein immunoadsorption system and IVIG in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Transfus Apher Sci* 2005; 33(3):317-324
- cym IVIG z PE i oceniającym IVIG + metylo-prednizolon)
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Veno-globulin-3, 5% albumin, Alpha therapeutics lub Gammagard/Polygam, 5%, Baxter/Hyland/ Immuno)
- Nieprawidłowy rodzaj badania – w badaniu oceniano 6 chorych, ale przedstawiono opis tylko 2 przypadków
- Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Teijin Ltd, Tokyo, Japan/The Chemo-Sero-Theraeutic Research Institute, Kumamoto, Japan)
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gammagard, Baxter Healthcare, Hyland Division, Glendale, Calif.); dodatkowa analiza do badania *Van der Meche 1992*
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Sando-globulin), podawana w nieprawidłowym dawkowaniu (pojedyncza dawka 2 g/kg mc. podawana w jednym dniu
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gamunex; Talecris Biotherapeutics, Toronto, Canada)
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gamunex; Talecris Biotherapeutics, Toronto, Canada); dodatkowa analiza do badania *Zinman 2008*
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gamunex; Talecris Biotherapeutics, Toronto, Canada)
- Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki

### 3.4. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń – aktualizacja wyszukiwania

Charra B, Hachimi A, Benslama A, Motaouakkil S. Intravenous immunoglobulin vs plasma exchange in treatment of mechanically ventilated adults with Guillain-Barre syndrome. Pan African Medical Journal 2014; 18.	Nieodpowiednia interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej stosowanej immunoglobuliny
Eienbroker C, Seitz F, Spengler A, Kurz H, Seipelt M, Sommer N, Oertel WH, Timmesfeld N, Tackenberg B. IVIg maintenance treatment in myasthenia gravis - a RCT sample size simulation. Muscle Nerve 2014.	Nieodpowiednia interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej stosowanej immunoglobuliny
Fokkink WJ, Selman MHJ, Dortland JR, Durmus B, Kuitwaard K, Huijzinga R, Rijs W, Tio-Gillen AP, Doorn PA, Deelder AM, Wuhrer M, Jacobs BC. IgG Fc N-glycosylation in guillain-barre syndrome treated with immunoglobulins. Journal of proteome research 2014; 13:1722-1730.	Nieodpowiednia interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gammagard or Gammagard S/D, Baxter BioScience)

### 3.5. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

Bright RJ, Wilkinson J, Coventry BJ. Therapeutic options for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A systematic review. BMC Neurology 2014:26	Przegląd systematyczny i metaanaliza różnych opcji terapeutycznych u chorych na CIDP, nie celowany bezpośrednio na ocenę dożylnych immunoglobulin
Hughes Richard AC, Lunn Michael PT, Frost Chris, van Schaik Ivo N. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 (2)	Przegląd systematyczny, w którym włączano przeglądy systematyczne oceniające terapie stosowane w CIDP
Liu J, Wang LN, McNicol ED. Pharmacological treatment for pain in Guillain-Barre syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2013; 10:CD009950	Przegląd systematyczny oceniający różne terapie stosowane w łagodzeniu bólu u chorych z GBS, immunoglobuliny podawane są jako ogólna terapia

### 3.6. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 20 lutego 2014 roku.

Tabela 26. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"intravenous gammaglobulin"[tw]	512
2	"immunoglobulins, intravenous"[mh]	9496
3	ivig[tw]	4528
4	"intravenous immune globulin"[tw]	687
5	"intravenous immunoglobulin"[tw]	6868
6	sandoglobulin[tw]	135
7	privigen[tw]	19
8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	13636
9	"Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy"[all]	1162
10	CIDP[all]	1673
11	"Guillain-Barre syndrome"[all]	6812
12	"Guillain-Barre"[tw]	7107
13	myasthenia[tw]	15225
14	"myasthenia gravis"[all]	14836
15	(#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)	23289
16	randomized controlled trial[pt]	359868
17	random allocation[mh]	78675
18	random*[tiab]	698454
19	controlled[tiab]	475987
20	clinical trial[pt]	737962
21	clinical trials[mh]	271286
22	(clinical[tiab] AND trial[tiab])	150243
23	trial[ti]	122885
24	validation studies[pt]	64491
25	evaluation studies[pt]	187279
26	drug evaluation[mh]	41111



Nr	Kwerendy	Liczba trafień
27	drug therapy, combination[mh]	250335
28	(#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27)	2036431
29	((#8 AND #28) OR (#6 OR #7)) AND #15)	440

Tabela 27. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'intravenous gammaglobulin' AND [embase]/lim	590
2	ivig AND [embase]/lim	7744
3	'intravenous immune globulin' AND [embase]/lim	818
4	'intravenous immunoglobulins' AND [embase]/lim	2328
5	'intravenous immunoglobulin' AND [embase]/lim	8566
6	'sandoglobulin' AND [embase]/lim	1169
7	'privigen' AND [embase]/lim	130
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	15214
9	'chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy'/de AND [embase]/lim	1600
10	cidp AND [embase]/lim	1679
11	'guillain barre syndrome'/de AND [embase]/lim	9378
12	'guillain-barre' AND [embase]/lim	10508
13	'myasthenia gravis'/de AND [embase]/lim	12852
14	myasthenia AND [embase]/lim	15233
15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	26516
16	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	258437
17	random*:ab,ti AND [embase]/lim	718298
18	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	482128
19	randomization:de AND [embase]/lim	37360
20	'clinical trial'/exp AND [embase]/lim	774353
21	'clinical trial'/de AND [embase]/lim	664743
22	clinical:ab,ti AND trial:ab,ti AND [embase]/lim	178181
23	trial:ti AND [embase]/lim	134672
24	'validation study':de AND [embase]/lim	21436

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
25	'evaluation study'/exp AND [embase]/lim	63309
26	'drug evaluation'/exp AND [embase]/lim	110913
27	'combination drug therapy'/exp AND [embase]/lim	121209
28	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	1801729
29	#8 AND #15 AND #28	505

Tabela 28. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"intravenous gammaglobulin"	60
2	ivig	467
3	'intravenous immune globulin'	185
4	'intravenous immunoglobulins'	638
5	'intravenous immunoglobulin'	1122
6	'sandoglobulin'	30
7	'privigen'	1
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	1431
9	'chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy'	35
10	cidp	58
11	'guillain-barre'	162
12	myasthenia	192
13	#9 or #10 or #11 or #12	414
14	#8 and #13	119

Tabela 29. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"intravenous gammaglobulin"[tw]	512
2	"immunoglobulins, intravenous"[mh]	9496
3	ivig[tw]	4528
4	"intravenous immune globulin"[tw]	687
5	"intravenous immunoglobulin"[tw]	6868
6	sandoglobulin[tw]	135

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
7	privigen[tw]	19
8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	13666
9	"Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy"[all]	1162
10	CIDP[all]	1673
11	"Guillain-Barre syndrome"[all]	6812
12	"Guillain-Barre"[tw]	7107
13	myasthenia[tw]	15225
14	"myasthenia gravis"[all]	14836
15	(#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)	23289
16	meta-analysis[ptyp]	43638
17	systematic[sb]	223087
18	(#16 OR #17)	223559
19	(#8 AND #15 AND #18)	91

Tabela 30. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'intravenous gammaglobulin' AND [embase]/lim	590
2	ivig AND [embase]/lim	7744
3	'intravenous immune globulin' AND [embase]/lim	818
4	'intravenous immunoglobulins' AND [embase]/lim	2328
5	'intravenous immunoglobulin' AND [embase]/lim	8566
6	'sandoglobulin' AND [embase]/lim	1169
7	'privigen' AND [embase]/lim	130
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	15214
9	'chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy'/de AND [embase]/lim	1600
10	cidp AND [embase]/lim	1679
11	'guillain barre syndrome'/de AND [embase]/lim	9378
12	'guillain-barre' AND [embase]/lim	10508
13	'myasthenia gravis'/de AND [embase]/lim	12852
14	myasthenia AND [embase]/lim	15233

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	26516
16	[meta analysis]/lim AND [embase]/lim	64106
17	[systematic review]/lim AND [embase]/lim	71503
18	#16 OR #17	106984
19	#8 AND #15 AND #18	24

Tabela 31. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"intravenous gammaglobulin" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	3
2	ivig in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	107
3	'intravenous immune globulin' in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	69
4	'intravenous immunoglobulins' in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	159
5	'intravenous immunoglobulin' in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	282
6	'sandoglobulin' in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	13
7	'privigen' in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	1
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	338
9	'chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy' in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	30
10	cidp in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	23
11	'guillain-barre' in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	57
12	myasthenia in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	77
13	#9 or #10 or #11 or #12 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	136
14	#8 and #13 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	46

### 3.7. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

Tabela 32. Charakterystyka (critical appraisal) badania PRIMA.

PRIMA (publikacja Léger 2013)			
Metodyka			
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie kliniczne III fazy, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia	<b>Okres obserwacji</b>	do 25 tygodni; badanie prowadzono od grudnia 2010 do listopada 2011
<b>Skala NICE</b>	7/8	<b>Klasyfikacja AOTM</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	13 (Belgia, Finlandia, Francja, Niemcy, Polska)	<b>Sponsor</b>	CSL Behring AG, Berne, Switzerland
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	<p>Założono wystąpienie sukcesu badania, gdy dolny przedział 95% CI dla oceny częstości odpowiedzi w dopasowanej skali INCAT był &gt; 35%.</p> <p>Wielkość próby oszacowano na podstawie założonego kryterium wystąpienia sukcesu. Założono włączenie 30 chorych, żeby przynajmniej 20 chorych zostało poddanych ocenie.</p> <p>W badaniu obecna 1 grupa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• produkt <b>Privigen®</b>: dożylna ludzka immunoglobulina (IVIG), roztwór 10%, stabilizowany za pomocą L-proliny. Dawka indukcyjna 2 g/kg mc. przez 2-5 dni, potem do 7 dawek podtrzymujących 1 g/kg mc. w 3-tygodniowych interwałach. przy medycznych wskazaniach dopuszczano redukcję dawki. Dopuszczony wlew w zakresie od 0,5 mg/kg/min. do 8,0 mg/kg/min.</li> </ul> <p>W podgrupie chorych leczonych wcześniej IVIG wstrzymywano stosowanie IVIG do 10 tygodni, aż do stwierdzenia pogorszenia choroby (o <math>\geq 1</math> punkt w dopasowanej skali INCAT).</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> dopuszczano podawanie kortykosteroidów, metotreksatu, azatiopryny w leczeniu CIDP, jeśli dawkowanie i częstość podawania była ustalona w czasie 3 miesięcy przed włączeniem i w trakcie badania.</p>		
<b>Interwencja oraz komparatory</b>			
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci obojga płci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• rozpoznanie lub podejrzenie CIDP, zdefiniowana wg wytycznych EFNS/PNS</li> <li>• wcześniejsze leczenie IVIG lub jego brak</li> <li>• chorych klasyfikowano jako nieleczonych IVIG (<i>IVIG-naive</i>), jeśli mieli nowo zdiagnozowaną CIDP, która rozwinęła się w czasie 2 miesięcy lub jeśli leczenie było przerwane na <math>\geq 1</math> rok, z progresją choroby, która uległa pogorszeniu w czasie <math>\geq 2</math> miesięcy przed włączeniem</li> <li>• skryningowi byli poddawani chorzy leczeni w czasie poprzednich 6 miesięcy ustaloną dawką IVIG (max zmienność dawkowania 20%) w stałym cyklu o długości 2-6 tygodni (max zmienność długości cyklu 5 dni)</li> <li>• chorzy wcześniej leczeni IVIG byli włączani do badania, jeśli wynik dopasowanej skali INAT pogorszył się o <math>\geq 1</math> punkt w czasie okresu wypłukiwania leku (<i>washout</i>) trwającym do 10 tygodni („dopasowana” skala wykluczała zmiany z 0 do 1 punktu i odwrotnie, wynikające z oceny górnej kończyny)</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznanie MMN-CB (wielogniskowa neuropatia ruchowa z blokiem przewodzenia), MGUS (gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu) z przeciwciałami IgM anty-MAG, nabyta dystalna, symetryczna neuropatia demielinizacyjna (<i>distal acquired demyelinating symmetric neuropathy</i>) lub jakakolwiek choroba z po-</li> </ul>		

**PRIMA (publikacja Léger 2013)**

<p><b>Charakterystyka populacji</b></p>	<p>dobnymi objawami, lub choroba, która może zakłócać leczenie lub wyniki ocenianych w badaniu punktów końcowych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych: stężenie kreatyniny &gt; 1,5 × GGN, aktywność dehydrogenazy mleczanowej &gt; 1,5 × GGN, stężenie białka C-reaktywnego &gt; 60 mg/dl, stężenie hemoglobiny &lt; 10 g/dl</li> <li>plazmafereza w czasie 3 miesięcy przed włączeniem</li> <li>stosowanie leków immunomodulujących innych niż kortykosteroidy, metotreksat, azatiopryna w czasie 6 miesięcy przed włączeniem lub stosowanie rytuksymab w czasie poprzednich 12 miesięcy</li> </ul>										
<p><b>Charakterystyka populacji</b></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>N</th> <th>Mediana wieku (zakres) [lata]</th> <th>Liczba mężczyzn (%)</th> <th>Wcześniejsze leczenie IVIG, n (%)</th> <th>Czas trwania CIDP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>28</td> <td>58 (22-79)</td> <td>18 (64,3%)</td> <td>tak: 13 (46%) nie: 15 (54%)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>≤ 1 roku: 9 (32,1%)</li> <li>&gt;1 i ≤ 2 lat: 4 (14,3%)</li> <li>&gt;2 i ≤ 10 lat: 12 (42,9%)</li> <li>&gt;10 lat: 3 (10,7%)</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsze leczenie IVIG, n (%)	Czas trwania CIDP	28	58 (22-79)	18 (64,3%)	tak: 13 (46%) nie: 15 (54%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>≤ 1 roku: 9 (32,1%)</li> <li>&gt;1 i ≤ 2 lat: 4 (14,3%)</li> <li>&gt;2 i ≤ 10 lat: 12 (42,9%)</li> <li>&gt;10 lat: 3 (10,7%)</li> </ul>
N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsze leczenie IVIG, n (%)	Czas trwania CIDP							
28	58 (22-79)	18 (64,3%)	tak: 13 (46%) nie: 15 (54%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>≤ 1 roku: 9 (32,1%)</li> <li>&gt;1 i ≤ 2 lat: 4 (14,3%)</li> <li>&gt;2 i ≤ 10 lat: 12 (42,9%)</li> <li>&gt;10 lat: 3 (10,7%)</li> </ul>							
<p><b>Przebieg chorych</b></p>	<p>skrining: 31 → włączenie do badania: 28 → podanie dawki indukcyjnej: 28 → podanie dawek podtrzymujących: 26 → ukończenie badania: 25</p>										
<p><b>Skuteczność kliniczna</b></p>	<p>N = 28</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Główny punkt końcowy, odsetek odpowiedzi na końcu leczenia</b> (definiowany jako kliniczna poprawa o ≥ 1 punkt na dopasowanej skali INCAT): 60,7% (95% CI: 42,41%; 76,43%) <ul style="list-style-type: none"> <li>– chorzy leczeni wcześniej IVIG: 76,9%</li> <li>– chorzy nieleczeni wcześniej IVIG: 46,7%</li> </ul> </li> <li><b>poprawa wyniku skali INCAT:</b> wynik początkowy: mediana 3,5 (IQR: 3,0; 4,5), wynik końcowy: mediana 2,5 (IQR: 1,0; 3,0)</li> <li><b>max siła uścisku (maximum grip strength):</b> wynik początkowy: średnia 66,7 (SD: 37,24) kPa, wynik końcowy: średnia 80,9 (SD: 31,06) kPa</li> <li><b>poprawa wyniku skali MRC:</b> wynik początkowy: mediana 67,0 (IQR: 61,5; 72,0), wynik końcowy: mediana 75,5 (IQR: 71,5; 79,5)</li> </ul>										
<p><b>Bezpieczeństwo</b></p>	<p>N = 28</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>108 AEs (0,417 AEs na wlew IVIG)</li> <li>95 (88,0%) AEs było łagodnych lub umiarkowanych i ustąpiło na końcu badania</li> <li>2 SAEs hemolizy, ustąpiły po zakończeniu leczenia</li> </ul>										
<p><b>Uwagi</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena skuteczności – w populacji ITT; ocena bezpieczeństwa – populacja FAS: wszyscy chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 wlew leku; populacja PP (<i>per-protocol</i>) – chorzy z populacji FAS, bez poważnych naruszeń protokołu</li> <li>skala INCAT (<i>Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment</i>) – ocenia stopień niepełnosprawności</li> <li>skala MRC (<i>Medical Research Council</i>) – ocenia siłę mięśni</li> <li>badanie przeprowadzono w zgodzie z dobrą praktyką kliniczną (GCP, z ang. <i>good clinical practice</i>), wytycznymi deklaracji helsińskiej i lokalnymi przepisami i regulacjami prawnymi</li> <li>punkty końcowe wybrano na podstawie rekomendacji z poprzednich badań</li> </ul>										

### 3.8. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[Redacted]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, opracowanie badań wykluczonych z analizy, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, wyszukiwanie doniesień konferencyjnych, opis badań wtórnych, opis badania PRIMA (opis metodyki, populacji, interwencji, skuteczności i bezpieczeństwa), charakterystyka badania PRIMA, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[Redacted]	przegląd systematyczny, opracowanie badań wykluczonych z analizy, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	opis badań w toku, dodatkowa analiza bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[Redacted]	bieżące konsultacje medyczne
[Redacted]	bieżące konsultacje statystyczne

### 3.9. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed..	12
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier. ....	13
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane. ....	14
Tabela 4. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	16
Tabela 5. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier. ....	17
Tabela 6. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane. ....	18
Tabela 7. Opis badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej produktu Privigen®. ..	21
Tabela 8. Charakterystyka metodyki badania PRIMA bez grupy kontrolnej włączonego do oceny efektywności produktu Privigen®.....	27
Tabela 9. Przepływ chorych w badaniu PRIMA. ....	28
Tabela 10. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności produktu Privigen®; badanie PRIMA. ....	28
Tabela 11. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu PRIMA włączonym do oceny efektywności produktu Privigen®. ....	29
Tabela 12. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności produktu Privigen®; badanie PRIMA. ....	30
Tabela 13. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie produktem Privigen®; badanie PRIMA. ....	32
Tabela 14. Zmiana wyniku skali INCAT w trakcie leczenia produktem Privigen®; badanie PRIMA.....	33
Tabela 15. Ocena zmiany siły uścisku [kPa] w trakcie leczenia produktem Privigen®; badanie PRIMA. ....	33
Tabela 16. Zmiana wyniku skali MRC w trakcie leczenia produktem Privigen®; badanie PRIMA. ....	34
Tabela 17. Zmiana stężenia IgG w surowicy w trakcie leczenia produktem Privigen®; badanie PRIMA. ....	35
Tabela 18. Liczba i odsetek chorych z AEs; produkt Privigen®; badanie PRIMA. ....	35
Tabela 19. Częstość działań niepożądanych w badaniach klinicznych obejmujących Privigen na podstawie ChPL Privigen 2014. ....	39
Tabela 20. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. ....	54
Tabela 21. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE. ....	54
Tabela 22. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011). ....	55
Tabela 23. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011). ....	56
Tabela 24. Skala niepełnosprawności INCAT (NMC 2011). ....	57
Tabela 25. Skala oceny siły mięśni (MRC 1981).....	58
Tabela 26. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.	72



Tabela 27. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier. ..	73
Tabela 28. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane. ....	74
Tabela 29. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	74
Tabela 30. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier. ....	75
Tabela 31. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane. ....	76
Tabela 32. Charakterystyka (critical appraisal) badania PRIMA.....	77

### **3.10. Spis wykresów**

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	25
--	----