

**AESTIMO**

# Analiza Kliniczna

## Hizentra<sup>®</sup> immunoglobulina ludzka normalna (SCIg)

w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii

Wersja 1.0  
Kraków 2019

## Wykonawca

---

[Redacted text]

## Autorzy

---

[Redacted text]

## Konflikt interesów

---

[Redacted text]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 24 kwietnia 2019 r.

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	8
Streszczenie .....	11
ANALIZA KLINICZNA .....	20
1 Cel opracowania.....	21
2 Metodyka .....	21
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	21
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	22
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....	22
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....	25
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	26
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	27
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych .....	27
2.2 Ocena bezpieczeństwa .....	27
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	28
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych .....	28
2.5 Analiza statystyczna.....	28
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	30
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	34
5 Hizentra – badania z randomizacją.....	37
5.1 Opis metodyki włączonych badań .....	37
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	45
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	45
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	48
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	50
5.4 Skuteczność kliniczna.....	52
5.4.1 Nawrót CIDP lub wykluczenie z badania.....	53
5.4.2 Prawdopodobieństwo osiągnięcia głównego punktu końcowego .....	55
5.4.3 Zmiana wyniku całkowitego INCAT .....	56
5.4.4 Zmiana wyniku I-RODS .....	56
5.4.5 Zmiana siły chwytu.....	57

5.4.6	Zmiana stężenia IgG w surowicy .....	58
5.4.7	Zmiana siły mięśniowej MRC .....	58
5.4.8	Zmiana parametrów elektrofizjologicznych .....	59
5.4.9	Jakość życia .....	62
5.4.10	Ocena satysfakcji z leczenia i preferencji pacjentów .....	65
5.5	Bezpieczeństwo .....	68
5.5.1	Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq$ 5% pacjentów .....	68
5.5.2	Zdarzenia niepożądane ogółem .....	72
5.5.3	Zdarzenia niepożądane w zależności od objętości wstrzyknięcia .....	75
5.5.4	Zdarzenia niepożądane w zależności od szybkości wstrzyknięcia .....	76
5.5.5	Reakcje w miejscu podania przypadające na poszczególne wstrzyknięcia .....	76
6	Hizentra – faza rozszerzona badania z randomizacją <i>PATH</i> .....	78
6.1	Opis metodyki włączonych badań .....	78
6.2	Charakterystyka włączonej populacji .....	79
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	79
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	79
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji .....	80
6.4	Skuteczność kliniczna .....	80
6.4.1	Zmiana wyniku całkowitego, dopasowanego INCAT .....	80
6.4.2	Czas do pierwszego nawrotu CIDP .....	81
6.4.3	Zmiana siły mięśniowej MRC .....	81
6.4.4	Zmiana wyniku I-RODS .....	81
6.4.5	Zmiana siły chwytu .....	82
6.5	Bezpieczeństwo .....	82
6.5.1	Zdarzenia niepożądane ogółem .....	82
6.5.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane .....	83
6.5.3	Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane .....	83
7	Hizentra – badania bez randomizacji i grupy kontrolnej .....	85
7.1	Opis metodyki włączonych badań .....	85
7.2	Charakterystyka włączonej populacji .....	86
7.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	86
7.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	87

7.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	88
7.4	Skuteczność kliniczna.....	90
7.4.1	Ocena sprawności mRS .....	90
7.4.2	Ocena sensoryczna INCAT .....	90
7.4.3	Ocena siły mięśniowej MRC .....	91
7.4.4	Ocena R-ODS .....	91
7.4.5	Zmiana parametrów neurofizjologicznych .....	91
7.4.6	Wynik oceny ODSS .....	94
7.4.7	Ocena jakości życia.....	94
7.5	Bezpieczeństwo .....	95
8	Porównanie terapii SClg vs IVlg .....	96
8.1	Opis metodyki włączonych badań .....	96
8.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	98
8.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	98
8.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	99
8.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	100
8.4	Skuteczność kliniczna.....	102
8.4.1	Zestawienie punktów końcowych powtarzających się w badaniach porównujących SClg vs IVlg	104
8.4.1.1	Ocena siły mięśniowej MRC.....	104
8.4.1.2	Wynik oceny ONLS.....	106
8.4.1.3	Ocena siły chwytu .....	107
8.4.1.4	Ocena stężenia IgG w osoczu.....	108
8.4.2	Zestawienie punktów końcowych przedstawionych w pojedynczych badaniach porównujących SClg z IVlg.....	109
8.4.2.1	Zmiana wyniku całkowitego INCAT .....	109
8.4.2.2	Ocena jakości życia .....	109
8.4.2.3	Ocena satysfakcji z leczenia i preferencji pacjentów .....	110
8.4.2.4	Ocena sprawności testem 9-HPT .....	110
8.4.2.5	Ocena sprawności testem 40-MWT.....	111
8.4.2.6	Zmiana izokinetycznej siły mięśniowej (IKS) .....	111
8.4.2.7	<i>Adherence</i> .....	112

8.5	Bezpieczeństwo .....	112
8.5.1	Analiza bezpieczeństwa w badaniach porównujących SCIg z IVIg .....	112
9	Porównanie pośrednie Hizentra versus IVIg .....	114
9.1	Badanie RCT ICE – IVIg versus placebo .....	114
9.1.1	Opis metodyki włączonych badań .....	114
9.1.2	Charakterystyka włączonej populacji .....	118
9.1.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	118
9.1.2.2	Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	121
9.1.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ...	123
9.1.4	Skuteczność kliniczna .....	123
9.1.4.1	Zmiana wyniku całkowitego INCAT .....	124
9.1.4.2	Zmiana siły chwytu .....	124
9.1.4.3	Zmiana siły mięśniowej MRC .....	125
9.1.4.4	Ryzyko nawrotu CIDP .....	126
9.1.4.5	Czas do wystąpienia nawrotu choroby .....	126
9.1.5	Bezpieczeństwo.....	127
9.2	Wyniki porównania pośredniego produktu Hizentra z IVIg .....	127
10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego .....	138
11	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	141
12	Badania w toku .....	143
13	Wyniki .....	145
14	Dyskusja .....	154
15	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	158
16	Wnioski końcowe .....	160
17	Załączniki.....	161
17.1	Opis skal wykorzystanych w raporcie .....	161
17.1.1	Narzędzie „risk of bias” .....	161
17.1.2	Skala Jadad.....	162
17.1.3	Skala NICE .....	162
17.1.4	Skala CGS (z ang. <i>Clinical Grading Scale</i> ).....	163
17.1.5	Skala niepełnosprawności INCAT (z ang. <i>Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment</i> ) .....	163

17.1.6	Skala R-ODS (z ang. <i>Rasch-built Overall Disability Scale</i> ).....	164
17.1.7	Skala całkowitego inwalidztwa ODSS (z ang. <i>Overall Disability Sum Score</i> ).....	165
17.1.8	Skala NIS (z ang. <i>Neurological Impairment Scale</i> ) .....	166
17.1.9	Skala MRC (z ang. <i>Medical Research Council</i> ) .....	166
17.1.10	Ocena siły uścisku dłoni .....	166
17.1.11	Ocena odpowiedzi na leczenie za pomocą zmodyfikowanej skali CIDP (CDAS, z ang. <i>CIDP Disease Activity Status</i> ) .....	167
17.2	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą .....	168
17.3	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	170
17.4	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wyłączeń 171	
17.5	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	175
17.6	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów .....	175
17.7	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	178
17.8	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu .....	181
17.8.1	Badanie z randomizacją <i>PATH</i> (SClg vs PBO).....	181
17.8.2	Badania bez randomizacji – faza wydłużona badania <i>PATH</i> .....	188
17.8.3	Badania bez randomizacji .....	191
17.8.4	Badania dla porównania SClg vs IVlg.....	194
17.8.5	Badanie RCT ICE (IVlg vs PBO).....	202
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	205
	Spis Tabel.....	206
	Spis Wykresów.....	209
	Piśmiennictwo .....	211

## Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARR	bezwzględne zmniejszenie ryzyka (z ang. <i>absolute risk reduction</i> );
bd.	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
CIDP	Przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia (z ang. <i>Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy</i> )
CMAP	Potencjały czynnościowe (z ang. <i>Compound Muscle Action Potential</i> )
dCMAP	Amplituda potencjałów czynnościowych przy stymulacji dystalnej
DML	Dystalna latencja ruchowa
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EFNS/PNS	Kryteria <i>European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IgG	Immunoglobuliny G
IKS	Izokinetyczna siła mięśniowa
INCAT	Skala oceny niepełnosprawności (z ang. <i>Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment</i> )
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny, (z ang. <i>Interquartile Range</i> )
I-RODS	Skala oceniająca aktywność i uczestnictwo w życiu społecznym (z ang. <i>Inflammatory Neuropathy-Rasch-Built Overall Disability Scale</i> )
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )
IVIg	Immunoglobuliny do wlewów dożylnych
LQI	Skala oceny jakości życia (z ang. <i>Life Quality Index</i> )
LSM	Metoda najmniejszych kwadratów (z ang. <i>Least Squares Mean</i> )
mc.	Masa ciała
MCV	Szybkość przewodzenia we włóknach ruchowych (z ang. <i>Motor Conduction Velocity</i> )
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i> )



MMN	Wielogniskowa neuropatia ruchowa (z ang. <i>Multifocal Motor Neuropathy</i> )
MRC	Skala oceny siły mięśniowej (z ang. <i>Medical Research Scale</i> )
mRS	Skala oceny sprawności ( <i>Modified Rankin Scale</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i> )
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i> )
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i> )
NNT	liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (z ang. <i>Number Needed to Treat</i> )
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
ODSS	Skala oceny ogólnej niepełnosprawności (z ang. <i>Overall Disability Sum Score</i> )
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )
p.p.	Punkt procentowy
PATH	<i>Polyneuropathy and Treatment with Hizentra</i>
PBO	Placebo
pCMAP	Amplituda potencjałów czynnościowych przy stymulacji proksymalnej
per	Percentyl
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PS	Przegląd systematyczny
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i> )
R-ODS	Skala oceny niepełnosprawności (z ang. <i>Rasch-built Overall Disability Scale</i> )
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
SCIg	Immunoglobuliny do podań podskórnych
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i> )
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
SNAP	Czuciowy potencjał czynnościowy nerwu (z ang. <i>Sensory Nerve Action Potential</i> )

---

<b>TEAEs</b>	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> )
<b>TLi</b>	Wskaźnik latencji końcowej
<b>TRAEs</b>	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i> )
<b>TSH</b>	Hormon tyreotropowy (z ang. <i>Thyroid-Stimulating Hormone</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
<b>UT</b>	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i> )
<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 oraz bezpieczeństwa immunoglobuliny ludzkiej normalnej do wstrzykiwań podskórnych (SClg) (*Hizentra*<sup>®</sup>) w leczeniu immunomodulacyjnym u chorych na przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatię (z ang. *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP), jako leczenia podtrzymującego po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg), w ramach programu lekowego.

### 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 o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.2.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i me-

taanaliz) dotyczących oceny leku Hizentra w docelowej populacji chorych oraz ogólnie porównujących SClg z IVIg.

Ze względu na ograniczone dane kliniczne w tej rzadkiej jednostce chorobowej analiza kliniczna objęła ocenę leku Hizentra na podstawie dostępnych danych, a także ogólnie ocenę SClg (bez względu na rodzaj preparatu) z IVIg oraz porównanie pośrednie leku Hizentra z IVIg przez wspólny komparator.

Do analizy skuteczności klinicznej leku Hizentra włączano badania kliniczne opublikowane w postaci pełnych tekstów, według schematu PICOS:

**Populacja (P.** z ang. *Population*) – Przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia (CIDP), po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg)

**Interwencja (I.** z ang. *Intervention*):

- Ocena produktu Hizentra (SClg 20%) w leczeniu podtrzymującym: uwzględniono badania, w których zaznaczono że stosowana podskórna IgG to lek Hizentra, w schemacie zalecanym w ChPL Hizentra
- Porównanie ogólne SClg z IVIg w leczeniu podtrzymującym: dowolny preparat SClg umożliwiający porównanie z IVIg w ramach prowadzonej próby klinicznej
- Porównanie pośrednie Hizentra z IVIg w leczeniu podtrzymującym: IVIg (dowolny preparat)

**Komparatory (C.** z ang. *Comparison*):

- Ocena produktu Hizentra (SClg 20%): nie wprowadzono ograniczeń na komparator, włączano także badania bez grupy kontrolnej
- Porównanie ogólne SClg z IVIg: IVIg

- Porównanie pośrednie Hizentra z IVIg: wspólny komparator (placebo)

**Punkty końcowe (O.** z ang. *Outcomes*) – ryzyko nawrotu CIDP, zmiany wyniku skal: INCAT, I-RODS, MRC, mRS, ODSS, ONLS, siła chwytu, zmiany stężenia IgG w surowicy, testy: 9-HPT, 40-MWT, zmiana izokinetycznej siły mięśniowej (IKS), zmiana parametrów elektrofizjologicznych, ocena jakości życia, ocena satysfakcji z leczenia i preferencji pacjenta, ocena *adherence*, bezpieczeństwo

**Rodzaj badań (S.** z ang. *Study design*):

- Ocena produktu Hizentra (SCIg 20%): badania RCT, badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez, badania pragmatyczne oraz prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, opisy serii przypadków
- Porównanie SClg z IVIg: badania RCT, badania z grupą kontrolną, badania typu pre-test/posttest prezentujące porównanie SClg vs IVIg
- Porównanie pośrednie Hizentra z IVIg: badania RCT

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Szerszą ocenę bezpieczeństwa oparto na opracowaniach wtórnych.

## Wyniki

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania do analizy włączono jeden przegląd systematyczny, który przedstawiał porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania SClg i IVIg w populacji pacjentów z CIDP i MMN: *Racosta 2017*. Dla pierwszej populacji obliczenia przeprowadzone przez autorów przeglądu wykazały podobną skuteczność obu analizowanych terapii pod względem ich wpływu na siłę mięśniową ocenianą za pomocą skali MRC. Ogółem, dla obu analizowanych populacji, we wnioskach opracowania wskazano na podobną skuteczność SClg i IVIg, przy istotnie lepszym profilu bezpieczeństwa. Odnaleziony przegląd potwierdził poprawność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie.

### Immunoglobulina ludzka normalna podawana podskórnie Hizentra (SCIg) w dwóch dawkach vs placebo – badanie z randomizacją *PATH*

Do analizy włączono jedno badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: *PATH*, w którym w populacji 172 dorosłych pacjentów z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią (CIDP) oceniano efektywność kliniczną immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej podskórnie (SCIg) w dwóch dawkach, wysokiej 0,4 g/kg mc. oraz niskiej 0,2 g/kg mc. w porównaniu do placebo (172 chorych) w leczeniu podtrzymującym w okresie 24 tygodni (randomizacja następowała po stabilizacji IVIg).

Wyniki kliniczne badania *PATH* opisano w 1 publikacji: *van Schaik 2018* wraz z załącznikiem. Ponadto odnaleziono publikację *van Schaik 2016*, zawierającą protokół badania *PATH* oraz plakat *Bril 2018* w którym przedsta-

wiono wyniki oceny parametrów elektrofizjologicznych.

### Skuteczność kliniczna

**Ryzyko nawrotu CIDP lub wykluczenia z badania** (złożony główny punkt końcowy) odnotowano u 22 pacjentów (39% [95% CI: 27; 52]) z grupy SClg 0,2 g/kg mc., 19 pacjentów (33% [95% CI: 22; 46]) z grupy SClg 0,4 g/kg mc. i 36 pacjentów (63% [95% CI: 50; 74]) z grupy PBO. W każdym przypadku ryzyko to było istotnie niższe przy zastosowaniu leku Hizentra, odpowiednio (populacja ITT): RR = 0,61 (95% CI: 0,42; 0,90), p = 0,0117, NNH = 5 (95% CI: 3; 15) oraz RR = 0,52 (95% CI: 0,34; 0,79), p = 0,0021, NNH = 4 (95% CI: 3; 8). Analizy w innych populacjach potwierdziły te wyniki.

Również w ocenie typu czas do zdarzenia, ryzyko wystąpienia nawrotu CIDP lub wykluczenia z badania w danym czasie było znamienne niższe w grupie aktywnego leczenia, w niższej dawce HR = 0,49 (95% CI: 0,29; 0,84), p = 0,007, a w wyższej: HR = 0,38 (95% CI: 0,22; 0,67), p = 0,0005. Podobnie, ryzyko nawrotu choroby w danym czasie było znamienne niższe wśród pacjentów otrzymujących SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. w porównaniu do placebo, odpowiednio: HR = 0,48 (95% CI: 0,27; 0,85), p = 0,009 i HR = 0,25 (95% CI: 0,12; 0,49), p < 0,0001.

**Zmiana wyniku całkowitego INCAT**, narzędzia służącego do oceny stanu pacjentów w zakresie sprawności kończyny górnej i dolnej, wykazała osiągnięcie znamiennej poprawy wśród pacjentów poddanych leczeniu SClg w dawce 0,2 g/kg mc. w porównaniu do placebo (p = 0,0046) oraz w dawce 0,4 g/kg mc. w porównaniu do placebo (p < 0,0001).

**Zmiana wyniku I-RODS** oceniająca aktywność i udział w życiu społecznym wykazywała istotną statystycznie poprawę wyniku wśród pacjentów leczonych SClg w dawce 0,4 g/kg mc. w porównaniu do placebo, różnica median zmian wyniosła 5,0 (95% CI: 2,0; 9,0), p = 0,0002. W przypadku dawki 0,2 g/kg mc. różnica wyniosła 3,0 (95% CI: 0,0; 9,0), p = 0,03, jednak nie osiągnęła znamienności w ocenie autorów (testy jednostronne, próg istotności 0,025).

**Zmiana siły uścisku.** Odnotowane różnice zmiany siły uścisku w dłoni dominującej między grupami interwencji i kontroli były istotne statystycznie, odpowiednio 7,6 kPa (95% CI: 2,0; 14,0), p = 0,004 dla porównania SClg 0,2 g/kg mc. vs PBO oraz 5,7 kPa (95% CI: 0,7; 11,7), p = 0,01 dla porównania SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO.

W ocenie zmiany siły uścisk dłoni niedominującej także odnotowano znamienne różnice na korzyść podania leku Hizentra, 8,3 kPa (95% CI: 1,7; 15,0), p = 0,005 dla porównania SClg 0,2 g/kg mc. vs PBO oraz 8,3 kPa (95% CI: 2,4; 15,6), p = 0,002 dla porównania SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO.

**Zmiana stężenia IgG w surowicy.** Odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami interwencji i kontroli w zakresie różnicy średniej zmiany stężenia IgG w surowicy, MD = 3,5 (95% CI: 2,26; 4,74), p < 0,001 dla porównania SClg 0,2 g/kg mc. vs PBO oraz MD = 8,5 (95% CI: 7,30; 9,70), p < 0,001 dla porównania SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO.

**Zmiana siły mięśniowej MRC.** W obu grupach chorych przyjmujących immunoglobulinę ludzką normalną podawaną podskórnie odnotowano istotne statystycznie zwiększenie siły mięśniowej w porównaniu do placebo. Różnica zmian dla SClg 0,2 g/kg mc. vs PBO wyniosła

2,0 (95% CI: 1,0; 4,0),  $p = 0,003$ , natomiast dla SCIg 0,4 g/kg mc. 2,0 (95% CI: 1,0; 4,0),  $p = 0,002$ .

**Zmiana parametrów elektrofizjologicznych w poszczególnych nerwach ruchowych.** Istotnie statystycznie różnice na korzyść leczenia aktywnego SCIg odnotowano dla:

- oceny latencji dla obu porównań dla pomiarów wykonywanych w odcinkach **nerw pośrodkowy - łokieć** dla obu dawek (MD = -1,00 [95% CI: -1,75; -0,25],  $p = 0,0091$  dla porównania SCIg 0,2 g/kg mc. vs PBO oraz MD = -0,94 [95% CI: -1,66; -0,22],  $p = 0,0108$  dla porównania SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO), a także dla pomiarów wykonywanych w odcinku **nerw strzałkowy – powierzchnia boczna dołu podkolanowego** (MD = -1,40 [95% CI: -2,68; -0,12],  $p = 0,0323$  dla porównania SCIg 0,2 g/kg mc. vs PBO oraz MD = -1,89 [95% CI: -3,14; -0,64],  $p = 0,0031$  dla porównania SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO)
- oceny latencji dla porównania SCIg 0,2 g/kg mc. vs PBO dla odcinków: **nerw pośrodkowy – nadgarstek** (MD = -0,41 [95% CI: -0,80; -0,02],  $p = 0,0379$ ) i **nerw łokciowy - nadgarstek** (MD = -0,31 [95% CI: -0,59; -0,03],  $p = 0,0316$ )
- oceny latencji dla porównania SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO w ocenie przeprowadzonej dla odcinków: **nerw strzałkowy – kostka** (MD = -0,69 [95% CI: -1,25; -0,13],  $p = 0,0149$ ), **nerw strzałkowy - głowa kości strzałkowej** (MD = -1,37 [95% CI: -2,48; -0,26],  $p = 0,0154$ ), **nerw łokciowy – łokieć** (MD = -0,66 [95% CI: -1,31; -0,01],  $p = 0,0480$ )
- szybkości przewodzenia dla pomiarów wykonywanych w obrębie **nerwu strzałkowego** dla obu dawek (MD = 2,78 [95% CI: 1,22; 4,34],  $p = 0,0005$  dla porównania SCIg 0,2 g/kg mc.

vs PBO oraz MD = 1,97 [95% CI: 0,43; 3,51],  $p = 0,0124$  dla porównania SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO) oraz w obrębie **nerwu pośrodkowego** (MD = 2,51 [95% CI: 0,55; 4,47],  $p = 0,0122$  dla porównania SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO)

**Zmiana parametrów elektrofizjologicznych.** Odnotowano istotne statystycznie różnice w zakresie

- średniej zmiany **latencji proksymalnej** pomiędzy grupami SCIg 0,2 g/kg mc. vs PBO, MD = -1,00 (95% CI: -1,86; -0,14),  $p = 0,0230$  oraz SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO, MD = -1,20 (95% CI: -2,03; -0,37),  $p = 0,0045$
- średniej zmiany **latencji dystalnej** między grupami SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO, MD = -0,40 (95% CI: -0,77; -0,03),  $p = 0,0356$
- zmiany **szybkości przewodzenia** między grupami MD = 1,80 (95% CI: 0,46; 3,14),  $p = 0,0086$  dla porównania SCIg 0,2 g/kg mc. vs PBO oraz MD = 2,60 (95% CI: 1,20; 4,00),  $p = 0,0003$  dla porównania SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO.

**Jakość życia.** Jak zaznaczyli autorzy publikacji *van Schaik 2018* jakość życia chorych leczonych immunoglobuliną ludzką normalną w podaniu podskórnym oceniono jako lepszą w porównaniu z grupą kontrolną. Dla domeny kwestionariusza EQ-5D oceniającej **codzienną aktywność** wykazano istotną statystycznie różnicę w ryzyku względnym wystąpienia jej pogorszenia, które było niższe wśród pacjentów leczonych SCIg 0,4 g/kg mc. w porównaniu do placebo, RR = 0,30 (95% CI: 0,12; 0,76),  $p = 0,0112$ ; NNH = 5 (95% CI: 3; 16). Dla domeny oceniającej **ból lub dyskomfort** odnotowano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa braku zmian w obrębie tej domeny wśród pacjentów przyjmujących SCIg 0,2 g/kg mc. w porównaniu do placebo RR = 1,30 (95% CI:

1,04; 1,63),  $p = 0,0196$ ; NNH = 5 (95% CI: 3; 22).

**Ocena satysfakcji z leczenia i preferencji pacjentów:** Ogółem, 135 (88%) chorych ze wszystkich grup deklarowało, że samodzielne podanie było dla nich łatwe, odpowiednio 42 (93%) w grupie placebo, 49 (91%) w grupie SCIg 0,2 g/kg mc. i 44 (80%) w grupie SCIg 0,4 g/kg mc. (istotnie statystycznie różnice SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO, RR = 0,86 [95% CI: 0,74; 1,00],  $p = 0,0490$ , NNH = 8 [95% CI: 4; 203]).

Większość chorych włączonych do badania preferowało leczenie podskórne, po 53% wśród chorych otrzymujących SCIg 0,2 g/kg mc. lub SCIg 0,4 g/kg mc. W opinii chorych podanie podskórne raz w tygodniu w porównaniu do podania dożylnego raz w miesiącu zapewnia większą niezależność (odpowiednio 44% i 47% chorych z grup SCIg 0,2 g/kg mc. i SCIg 0,4 g/kg mc.) i powoduje mniej powikłań (25% i 26% chorych z grup SCIg 0,2 g/kg mc. i SCIg 0,4 g/kg mc.).

## Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji oraz przyjęli  $\geq 1$  dawkę ocenianego leku. W przypadku obu dawek nie stwierdzono znamiennych różnic w ryzyku umiarkowanych, poważnych i ciężkich zdarzeń w porównaniu do placebo, podobnie w przypadku działań prowadzących do przerwania leczenia.

W grupie chorych leczonych SCIg 0,2 g/kg mc. znamienne częściej w porównaniu z grupą placebo występowały jakiegokolwiek łagodne zdarzenia niepożądane wymagające leczenia,

54,4% vs 31,6%, RR = 1,72 (95% CI: 1,10; 2,70),  $p = 0,0179$ ; NNH = 5 (95% CI: 3; 20).

W grupie chorych leczonych SCIg 0,4 g/kg mc. znamienne częściej w porównaniu z grupą placebo występowały zdarzenia niepożądane związane przyczynowo z leczeniem, 34,5% vs 17,5%, RR = 1,97 (95% CI: 1,01; 3,82),  $p = 0,0465$ ; NNH = 6 (95% CI: 4; 83).

Biorąc pod uwagę poszczególne zdarzenia niepożądane, wśród pacjentów przyjmujących SCIg 0,2 g/kg mc. w porównaniu do placebo odnotowano istotnie statystycznie zwiększenie częstości występowania:

- jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia: 58% vs 37%, RR = 1,57 (95% CI: 1,05; 2,36),  $p = 0,0290$ ; NNH = 5 (95% CI: 3; 32),
- zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania: 28% vs 11%, RR = 2,67 (95% CI: 1,12; 6,32),  $p = 0,0260$ ; NNH = 6 (95% CI: 4; 30).

Wśród chorych przyjmujących SCIg 0,4 g/kg mc. w porównaniu do placebo odnotowano znamienne zwiększoną częstość występowania:

- zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania: 31% vs 11%, RR = 2,95 (95% CI: 1,26; 6,89),  $p = 0,0125$ ; NNH = 5 (95% CI: 3; 17),
- reakcji miejscowych: 19% vs 7%, RR = 4,18 (95% CI: 1,50; 11,65),  $p = 0,0063$ ; NNH = 5 (95% CI 3; 12),
- rumienia w miejscu wstrzyknięcia, 9% vs 0%, RR = 20,64 (95% CI: 1,24; 344,20),  $p = 0,0350$ ; NNH = 6 (95% CI: 4; 14).

Autorzy zaznaczyli, że miejscowe zdarzenia niepożądane miały tendencję do zmniejszania się wraz z kolejnymi iniekcjami i żadne z nich nie prowadziło do przerwania leczenia.



### Immunoglobulina ludzka normalna podawana podskórnie Hizentra (SClg) – faza rozszerzona badania PATH

Chorzy, którzy ukończyli 25-tygodniowy okres leczenia SClg w badaniu PATH lub z powodzeniem zastosowano u nich leczenie nawrotu CIDP w okresie leczenia SClg mieli możliwość udziału w fazie rozszerzonej, bez zaślepienia (NCT02027701), w której 82 pacjentom podawano SClg w niższej z dawek (0,2 g/kg mc.) przez okres 48 tygodni. Badanie PATH OLE miało na celu ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa podania podskórnego immunoglobuliny ludzkiej normalnej.

Badanie to ma status próby zakończonej, a jej metodykę i wyniki opublikowano na portalach [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu) (PATH OLE 2019). W związku z powyższym opis tego badania jest ograniczony.

### Skuteczność kliniczna

- **Mediana zmiany wyniku całkowitego, dopasowanego INCAT** (n = 80) wyniosła 0,0 (zakres: -3 do 6).
- **Mediana czasu do pierwszego nawrotu CIDP** (wyniosła 266,0 dni (95% CI: 225,0; nie osiągnięto).
- **Mediana zmiany MRC** (n = 78) wyniosła 0,0 (zakres: -23 do 18).
- **Mediana zmiany wyniku I-RODS** (n = 71) wyniosła 0,0 (zakres: -76 do 33).
- **Mediana zmiany siły chwytu** (n = 79) wyniosła -0,7 kPa (zakres: -80 do 27).

### Bezpieczeństwo

W okresie do 49 tygodni obserwacji u 75,6% pacjentów odnotowano **jakiegokolwiek AEs** (częstość 0,032 AEs/podanie). **Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem** (*casually related*) wystąpiły u 25,6% (częstość 0,011 AEs/podanie). **Ciężkie AEs i poważne AEs** wystąpiły u odpowiednio 8,54% i 9,8% pacjentów. **Najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi** były zapalenie nosa i gardła (13,41% pacjentów) i zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej: obrzęk miejscowy lub uogólniony w miejscu podania (każde u 10,98% pacjentów) oraz miejscowe lub uogólnione zaczerwienienie w miejscu podania (każde u 8,54% pacjentów). Do **najczęstszych ciężkich AEs** należały zaburzenia kardiologiczne (trzepotanie przedsionków) odnotowane u 2 pacjentów. W trakcie trwania próby nie odnotowano zgonów. Żadne z występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane za związane z leczeniem (*casually related*).

### Hizentra – badania bez randomizacji

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa badania bez randomizacji i bez grupy kontrolnej, w których stosowano immunoglobulinę ludzką normalną w stężeniu 20% podawaną podskórnie (produkt leczniczy Hizentra) w leczeniu podtrzymującym CIDP: *Cocito 2017* i *Cirillo 2018*.

W badaniu *Cocito 2017* chorzy otrzymywali leczenie określone przez autorów publikacji jako podanie konwencjonalne (1 g/kg mc./miesiąc, 1-3 podania w tygodniu) przez okres 6 miesięcy, a następnie leczenie SClg bolus (podania co dwa tygodnie) przez okres dalszych 6 miesięcy. Leczenie stosowane w pierwszym okresie badania było zgodne ze



schematem dawkowania produktu leczniczego Hizentra opisanym w *ChPL Hizentra 2019*, w związku z czym niniejszych analizach uwzględniono jedynie wyniki pochodzące z tego okresu obserwacji. Badanie *Cirillo 2018* miało na celu ocenę długoterminowego (okres obserwacji do 24 miesięcy) wpływu stosowania terapii SCIg (produkt leczniczy Hizentra) na parametry neurofizjologiczne i kliniczne u chorych na CIDP wcześniej nieleczonych, którzy przed podaniem SCIg przeszli jeden cykl leczenia IVIg i wykazywali odpowiedź kliniczną. Łącznie w obu próbach uczestniczyło 23 pacjentów.

### Skuteczność kliniczna

**Ocena sprawności w skali mRS (*modified Rankin Scale*)** przeprowadzona przez autorów próby *Cirillo 2018*, wykazała, że podtrzymujące leczenie produktem Hizentra spowodowało obniżenie wyniku mRS, który na końcu 12 miesiąca terapii wynosił 2,83 punktów (SD: 2,32), a po kolejnych 12 miesiącach leczenia 1,91 punktów (SD: 2,64).

**Ocena sensoryczna INCAT (*INCAT Sensory Sum Score*)** w badaniu *Cirillo 2018* wskazywała na poprawę funkcji czuciowych, na końcu 12 miesiąca terapii produktem leczniczym Hizentra średni wynik oceny sensorycznej INCAT wynosił 14,7 punktów (SD: 17,2), a na końcu 24 miesiąca – 12,9 punktów (SD: 24,4).

**Ocenę siły mięśniowej wg skali MRC (*Medical Research Scale*)** przeprowadzono w próbie *Cirillo 2018*, gdzie obserwowano zwiększanie się średniego wyniku wraz z okresem obserwacji: średni wynik na końcu 12 miesiąca terapii produktem leczniczym Hizentra wyniósł 43,9 punktów (SD: 27,2), a na końcu 24 miesiąca – 56,6 punktów (SD: 28,8).

**Ocena aktywności i udziału w życiu społecznym R-ODS (*Rasch-built Overall Disability Scale*)** w 6 miesiącu obserwacji u pacjentów z badania *Cocito 2017* wyniosła 36,1 punktów (SD: 9,67).

**Zmiana parametrów neurofizjologicznych** wyrażona jako odsetek segmentów nerwowych objętych zmianą przedstawiona została w próbie *Cirillo 2018*. Wraz z wydłużaniem się okresu obserwacji odnotowano zmniejszanie się odsetków segmentów nerwowych objętych wszystkimi analizowanymi parametrami. Przedstawiono również średnie zmiany wartości poszczególnych parametrów neurofizjologicznych. W okresie leczenia produktem leczniczym Hizentra obserwowano zmniejszenie średniego czasu dystalnej latencji ruchowej, jednoczesne zwiększenie amplitudy potencjałów czynnościowych, zarówno po stymulacji dystalnej jak i proksymalnej, wzrost średniej wartości szybkości przewodzenia we włóknach ruchowych, podniesienie się wskaźnika latencji końcowej, spadek średniego minimalnego opóźnienia fali F, wydłużenie średniej amplitudy SNAP.

**Ocena ogólnej niepełnosprawności ODSS (*Overall Disability Sum Score*)** prowadzona wśród chorych z badania *Cirillo 2018* wykazała zmniejszenie średniej wartości wyniku ODSS wraz z czasem leczenia, punktacja w okresie 12 miesięcy wyniosła 3,3 (SD: 6,4), a 24 miesiące – 2,9 (SD: 6,0).

**Ocena jakości życia w skali LQI (*Life Quality Index*)** przedstawiona została w publikacji *Cocito 2017*.

Średni odsetek maksymalnej wartości wyniku dla pierwszych trzech domen skali LQI (wpływ leczenia na codzienną aktywność, trudności związane z leczeniem oraz satysfakcję z leczeniem) osiągnęli przez chorych z próby *Cocito*

2017 była zbliżony (zakres 91,89%-96,49%), natomiast niższy dla domeny LQI IV oceniającej koszty leczenia – 65,38%.

### Bezpieczeństwo

W publikacji *Cocito 2017* zaznaczono jedynie, że u pacjentów otrzymujący konwencjonalne dawkowanie produktu Hizentra nie odnotowano występowania istotnych zdarzeń niepożądanych i stwierdzano głównie reakcje w miejscu podania. W badaniu *Cirillo 2018* nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa.

### Porównanie SClg versus IVIg

W przeglądzie systematycznym zidentyfikowano łącznie 7 publikacji, opisujących 6 badań, które spełniły kryteria włączenia do porównawczej ogólnej oceny SClg z IVIg w leczeniu podtrzymującym CIDP (bez względu na rodzaj stosowanego preparatu SClg, w żadnym z nich nie zastosowano ocenianego produktu Hizentra). Największą próbę (66 chorych z CIDP) stanowiło badanie *Cocito 2014*, opisane w publikacjach *Cocito 2014* oraz *Cocito 2016* (list do redakcji). Próba była wieloośrodkowym, prospektywnym badaniem, oceniającym wyniki 4-miesięcznego leczenia SClg po zmianie terapii z IVIg – w dodatkowej publikacji *Cocito 2016* przedstawiono wyniki z dłuższego okresu obserwacji dla tej kohorty (do 2 lat). Próba *Markvardsen 2014* przedstawiała wyniki dla 16 chorych w 12-miesięcznym okresie obserwacji. Pozostałe publikacje przedstawiały opisy przypadków chorych przechodzących z terapii IVIg na SClg: *Cocito 2016a* (N = 8, list do redakcji), *Hadden 2015* (N = 4) oraz *Yoon 2015* (N = 3). Była to ocena *pretest / posttest*, obejmująca okres leczenia podtrzymującego IVIg, a następnie przełączenia na SClg.

W metaanalizach przeprowadzonych dla porównania SClg z IVIg nie stwierdzono znamiennych różnic między tymi grupami w zakresie punktów końcowych możliwych do porównania ilościowego: zmiany **siły mięśniowej ocenianej wg MRC**: 0,80 (95% CI: -0,04; 1,64),  $p = 0,0621$  oraz zmiany **ogólnej oceny niepełnosprawności związanej z neuropatią ONLS**: -0,26 (95% CI: -1,89; 1,37),  $p = 0,7534$ . Wyniki liczbowe, choć wskazujące na korzyść SClg, nie osiągnęły znamienności statystycznej. Również w przypadku innych punktów końcowych ocenianych w pojedynczych badaniach nie wykazano istotnych różnic w efektywności klinicznej ocenianych terapii, z wyjątkiem oceny jakości życia w badaniu *Cocito 2014* wskazującej na znamienne różnice na korzyść SClg.

### Porównanie pośrednie produktu Hizentra versus IVIg

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono tylko jedno badanie RCT oceniające zastosowanie IVIg w leczeniu podtrzymującym CIDP umożliwiające porównanie pośrednie z SClg – badanie ICE. W raporcie opisano tylko rozszerzoną fazę badania ICE, ponieważ dotyczy ona oceny skuteczności terapii IVIg w leczeniu podtrzymującym u pacjentów, którzy uzyskali poprawę w zakresie niesprawności po wstępnym leczeniu dożylnymi immunoglobulinami. Re-randomizacji do tej fazy poddano 74 pacjentów, a okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie.

Możliwość porównania pośredniego była znacznie ograniczona ze względu na różnice w definicjach punktów końcowych i sposób prezentacji danych liczbowych. Jedyne możliwe do porównania punkty końcowe obejmowały **ryzyko wystąpienia nawrotu choroby** oraz **ryzyko wycofania z badania z powodu wystąpienia**

**zdarzeń niepożądanych.** W porównaniu pośrednim przez wspólny komparator (placebo) nie odnotowano istotnych różnic między produktem Hizentra a IVIg w leczeniu podtrzymującym.

## Wnioski

---

Hizentra, immunoglobulina ludzka normalna do podawania podskórnego, jest korzystną alternatywą dla podań dożylnych w przewlekłym immunomodulującym leczeniu podtrzymującym u pacjentów z CIDP, u których wystąpiła stabilizacja po leczeniu IVIg. Częstsze, ale wygodniejsze podanie leku w mniejszych dawkach oraz wydłużenie procesu wchłaniania do organizmu wpływają na bardziej stabilne stężenia immunoglobulin w osoczu, bez charakterystycznych dla podania dożylnego wahań. To z kolei zmniejsza lub niweluje efekt osłabienia kontroli objawów przed podaniem kolejnej dawki leku (tzw. efekt „*wear off*”), oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla podania dożylnego. Ponadto, podanie podskórne może być prowadzone samodzielnie przez pacjenta w warunkach domowych, co przekłada się na jego jakość życia oraz może potencjalnie przyczynić się do obniżenia łącznych kosztów terapii.

Pomimo ogólnie ograniczonych danych klinicznych w tej rzadkiej jednostce chorobowej, lek Hizentra posiada wiarygodne badanie z randomizacją, w którym wykazano znamienne wyższą skuteczność kliniczną w porównaniu do placebo oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa (głównie przemijające i łagodne reakcje miejscowe). W rozszerzonej analizie skuteczności klinicznej potwierdzono co najmniej podobną skuteczność SCIg w porównaniu do IVIg,

podobnie w porównaniu pośrednim przez wspólny komparator nie wykazano różnic między lekiem Hizentra a IVIg.

Mając na uwadze powyższe, lek Hizentra jest atrakcyjną alternatywą dla terapii dożylnych u chorych z CIDP w leczeniu podtrzymującym. Przejście na podania podskórne u ustabilizowanych pacjentów może poprawiać jakości życia oraz obniżać koszty podań, przy zachowaniu tej samej skuteczności leczenia i poprawie profilu bezpieczeństwa.

**ANALIZA  
KLINICZNA**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa immunoglobuliny ludzkiej normalnej do wstrzykiwań podskórnych (SCIg) (*Hizentra*<sup>®</sup>) w leczeniu immunomodulacyjnym u chorych na przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatię (z ang. *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP), jako leczenia podtrzymującego po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg), w ramach programu lekowego. Należy podkreślić, że CIDP zaliczane jest do chorób rzadkich (*Orphanet 2018*).

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

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

### 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 (M.R., Ł.K.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

### 2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 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*; *EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 23 kwietnia 2019 r.):

- *International Congress on Neuromuscular Disease (ICNMD)* – 2018 rok;
- *American Academy of Neurology (AAN)* – 2018 rok;
- *Congress of the European Academy of Neurology (EAN)* – 2018 rok.

### 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. Deskryptory 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 zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). Strategia została tak skonstruowana, że umożliwiała dodatkowo odnalezienie wszystkich badań dla immunoglobulin podskórnych (poszerzona opcja porównania ogólnie immunoglobulin podskórnych bez względu na rodzaj preparatu z dożylnymi), a także umożliwiała ocenę możliwości wykonania porównania pośredniego z immunoglobulinami do wlewów dożylnych przez wspólny

komparator na podstawie badań RCT. W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

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

Nr	Kwerendy
1	IgPro20[all]
2	Hizentra[all]
3	#1 OR #2
4	subcutaneous[all]
5	immunoglobulin[all]
6	immune globulin[all]
7	IgG[all]
8	(#5 OR #6 OR #7)
9	(#4 AND #8)
10	sc-Ig[all]
11	SCIg[all]
12	(#9 OR #10 OR #11)
13	"Polyradiculoneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating"[Mesh]
14	chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy[all]
15	chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy[all]
16	(#13 OR #14 OR #15)
17	(#3 OR #12)
18	(#16 AND #17)
19	intravenous[all]
20	(#8 AND #19)
21	iv-Ig[all]
22	IVIg[all]
23	(#20 OR #21 OR #22)
24	(#16 AND #23)
25	randomized controlled trial[pt]
26	random allocation[mh]
27	random*[tiab]
28	controlled[tiab]

Nr	Kwerendy
29	(#25 OR #26 OR #27 OR #28)
30	(#24 AND #29)
31	(#18 OR #30)

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

Nr	Kwerendy
1	igpro20 AND [embase]/lim
2	hizentra AND [embase]/lim
3	#1 OR #2
4	subcutaneous AND [embase]/lim
5	immunoglobulin AND [embase]/lim
6	immune AND globulin AND [embase]/lim
7	igg AND [embase]/lim
8	#5 OR #6 OR #7
9	#4 AND #8
10	'sc ig' AND [embase]/lim
11	scig AND [embase]/lim
12	#9 OR #10 OR #11
13	'chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy' AND [embase]/lim
14	'chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy' AND [embase]/lim
15	#13 OR #14
16	#3 OR #12
17	#15 AND #16
18	intravenous AND [embase]/lim
19	#8 AND #18
20	'iv-ig' AND [embase]/lim
21	'ivig' AND [embase]/lim
22	#19 OR #20 OR #21
23	#15 AND #22
24	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
25	random*:ab,ti AND [embase]/lim
26	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
27	randomization:de AND [embase]/lim
28	#24 OR #25 OR #26 OR #27
29	#23 AND #28
30	#17 OR #29



Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	igpro20
2	hizentra
3	#1 OR #2
4	subcutaneous
5	immunoglobulin
6	immune globulin
7	igg
8	#5 OR #6 OR #7
9	#4 AND #8
10	sc-Ig
11	scig
12	#9 OR #10 OR #11
13	'chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy'
14	'chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy'
15	#13 OR #14
16	#3 OR #12
17	#15 AND #16
18	intravenous
19	#8 AND #18
20	iv-ig
21	ivig
22	#19 OR #20 OR #21
23	#15 AND #22
24	#17 OR #23

Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 23 kwietnia 2019 r.

### 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo APD 2019*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Przewłękła zapalna demielinizacyjna polineuro-	Inne neuropatie o innej przyczynie, w tym

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>(P. z ang. Population)</b>	patia (CIDP), po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg)	wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN, <i>multifocal motor neuropathy</i> ), atypowe postaci CIDP  Stosowanie SCIg bez stabilizacji IVIg lub u chorych nie uzyskujących odpowiedzi na terapię IVIg
<b>Interwencja (I. z ang. Intervention)</b>	<b>Ocena produktu Hizentra (SCIg 20%) w leczeniu podtrzymującym:</b> uwzględniono badania, w których zaznaczono, że stosowana podskórna IgG to lek Hizentra, w schemacie zalecanym w ChPL Hizentra <b>Porównanie ogólne SCIg z IVIg w leczeniu podtrzymującym:</b> dowolny preparat SCIg umożliwiający porównanie z IVIg w ramach prowadzonej próby klinicznej <b>Porównanie pośrednie Hizentra z IVIg w leczeniu podtrzymującym:</b> IVIg (dowolny preparat)	Inne niezalecane dawkowanie (np. podania bolusowe)
<b>Komparatory (C. z ang. Comparison)</b>	<b>Ocena produktu Hizentra (SCIg 20%):</b> IVIg i placebo <b>Porównanie ogólne SCIg z IVIg:</b> IVIg <b>Porównanie pośrednie Hizentra z IVIg:</b> wspólny komparator (placebo)	Inne niezdefiniowane komparatory
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. Outcomes)</b>	Przeżycie całkowite, ryzyko nawrotu CIDP, zmiany wyniku skal: INCAT, I-RODS, MRC, mRS, ODSS, ONLS, siła chwytu, zmiany stężenia IgG w surowicy, testy: 9-HPT, 40-MWT, zmiana izokinetycznej siły mięśniowej (IKS), zmiana parametrów elektrofizjologicznych, ocena jakości życia, ocena satysfakcji z leczenia i preferencji pacjenta, ocena <i>adherence</i> , bezpieczeństwo	Nie uwzględniano dodatkowych analiz <i>post-hoc</i> , oceniających związek charakterystyk wyjściowych lub parametrów klinicznych z odpowiedzią na leczenie, lub prób oceniających czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie  Nie uwzględniano punktów końcowych, dla których wyniki podano w podgrupach lub okresach badań, które nie spełniały przyjętych kryteriów odnośnie populacji/interwencji
<b>Rodzaj włączonych badań (S. z ang. Study design)</b>	<b>Ocena produktu Hizentra (SCIg 20%):</b> badania RCT, badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez, badania pragmatyczne oraz prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, opisy serii przypadków <b>Porównanie SCIg z IVIg:</b> badania RCT, badania z grupą kontrolną, badania typu pretest/posttest prezentujące porównanie SCIg vs IVIg <b>Porównanie pośrednie Hizentra z IVIg:</b> badania RCT	<b>Ocena produktu Hizentra (SCIg 20%):</b> wykluczono opisy pojedynczych przypadków <b>Porównanie SCIg z IVIg:</b> wykluczono badania, w których nie przedstawiono porównania SCIg z IVIg <b>Ocena IVIg vs PBO:</b> wykluczano wszystkie badania poza próbami RCT

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

### 2.1.4 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 AOTMiT:

- 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);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

### 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

### 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa leku Hizentra lub ogólnie porównanie SCIg vs IVIg, 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).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji Shea 2017), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych PRISMA (Liberati 2009, Moher 2009).

## 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 równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketin-

gowych, które oceniały rozpatrywaną interwencję w populacji chorych z CIDP. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

### 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (Ł.K, M.R.) 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.).

### 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (Ł.K, M.R.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) 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*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

### 2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oce-

niano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2017). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2017).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy 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).

Porównanie pośrednie Hizentra vs IVIg wykonano metodą Buchera. Metoda Buchera (Bucher 1997, Edwards 2009) umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategie A z C oraz B z C. W obliczeniach przyjmuje się, że jeżeli hazard względny dla porównania A vs C wynosi  $HR_{A\ vs\ C}$ , a dla porównania B vs C wynosi  $HR_{B\ vs\ C}$ , wówczas hazard względny obliczony pośrednią metodą Buchera jest równy  $HR_{A\ vs\ C}/HR_{B\ vs\ C}$ . Błąd standardowy i w dalszej kolejności przedziały ufności obliczane są przy założeniu niezależności hazardów względnych  $HR_{A\ vs\ C}$  i  $HR_{B\ vs\ C}$  (Bucher 1997, Edwards 2009). Ocena taka charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i może być stosowana w przypadku, jeżeli charakterystyki poszczególnych prób klinicznych są zbliżone oraz oczekuje się, że oceniany efekt terapeutyczny jest podobny wśród populacji poszczególnych badań (Glenny 2005, Gartlehner 2008).

### 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano ogółem 331 opracowań wtórnych, które przejrzano w celu identyfikacji przeglądów systematycznych. Do analizy pełnych tekstów włączono 23 opracowania. W ramach analizy poszukiwano opracowań przedstawiających ocenę produktu Hizentra lub ogólnie porównanie SClg vs IVlg, w leczeniu podtrzymującym pacjentów z CIDP. Nie włączano opracowań, co do których nie można było jednoznacznie stwierdzić czy zostało w nich przeprowadzone wyszukiwanie systematyczne ani przeglądów systematycznych, w których wyniki zostały przedstawione jedynie w sposób opisowy, bez danych liczbowych. Odnaleziono dwa opracowania wtórne, których celem była ocena produktu Hizentra (*Berger 2018* i *Jolles 2011*), jednak nie były one wykonane w metodyce przeglądu systematycznego (nie podano informacji odnośnie metody prowadzonego wyszukiwania). Ostatecznie w analizie uwzględniono jeden przegląd systematyczny, w którym przedstawiono porównanie SClg vs IVlg w populacji pacjentów z CIDP i MMN: *Racosta 2017*. Szczegółowe kryteria wykluczenia pozostałych 22 opracowań nie włączonych do niniejszej analizy opracowań zamieszczono w załączniku.

Włączony przegląd systematyczny potwierdził trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nim żadnych dodatkowych badań porównujących SClg z IVlg w populacji pacjentów z CIDP, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone. Autorzy opracowania *Racosta 2017* opisali 8 badań, z czego 4 (*Cocito 2014*, *Hadden 2015*, *Markvardsen 2014* i *Yoon 2015*) prezentowały wyniki dla populacji CIDP i zostały włączone także przez autorów niniejszego raportu. 4 pozostałe próby nie zostały uwzględnione w raporcie, gdyż przedstawiały porównanie SClg vs IVlg tylko w populacji pacjentów z MMN (*Dacci 2010*, *Misbah 2011*, *Harbo 2009* i *Eftimov 2009*). Dlatego też w niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie metaanalizy przeprowadzone w obrębie badań włączonych do raportu lub rezultaty dla poszczególnych badań w populacji CIDP, w przypadku włączenia do metaanalizy badań pierwotnych nieuwzględnionych w niniejszej analizie (np. w obrębie szerszej populacji).

Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz autorzy PS stwierdzili, że nie ma istotnych różnic w zmianie siły mięśniowej ocenianej za pomocą skali MRC w populacji pacjentów z CIDP, MD = 0,84 (95% CI: -0,01; 1,69). Potwierdziła to także wykonana analiza wrażliwości, MD = 0,28 (95% CI: -0,02; 0,57). W przypadku oceny bezpieczeństwa ryzyko wystąpienia umiarkowanych i/lub ogólnoustrojowych AEs tylko w próbie *Cocito 2014* było istotnie niższe dla SClg w porównaniu do IVlg, RR = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,38) – znamienych różnic między tymi interwencjami nie odnotowano dla badań *Hadden 2015* i *Yoon 2015*. We wnioskach przeglądu, biorąc pod uwagę wyniki dotyczące zarówno pacjentów z CIDP,

jak i MMN, autorzy przeglądu stwierdzili, że SCIg charakteryzuje się podobną skutecznością co IVIg, przy istotnie lepszym profilu bezpieczeństwa.

Ocenę jakości metodologicznej włączonego przeglądu systematycznego, zawierającego metaanalizę, wykonano przy pomocy narzędzia AMSTAR 2. Analizie poddano 16 pozycji zawartych w kwestionariuszu z wyszczególnieniem następujących domen, uznanych przez autorów narzędzia jako kluczowe:

- realizacja PS na podstawie wcześniej sformułowanego pisemnego protokołu;
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych;
- uzasadnienie wykluczenia odnalezionych publikacji, które analizowano w pełnym tekście;
- właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy;
- wykonanie oceny ryzyka wystąpienia błędów systematycznych (RoB) w każdym z włączonych badań pierwotnych;
- uwzględnienie oceny RoB przy interpretacji wyników przeglądu;
- ocena wpływu ryzyka wystąpienia błędu publikacji przy interpretacji wyników metaanalizy (dot. przeglądów z metaanalizą).

Informacje dotyczące kluczowych domen w ocenianym przeglądzie systematycznym z metaanalizą, zestawiono w poniższej tabeli. Kompletny zestaw 16 pytań narzędzia AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w ocenie przeglądu, znajduje się w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej PS z metaanalizą.

<i>Racosta 2017</i>	
<b>Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
<b>Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
Przeszukano następujące bazy danych: Pubmed, Embase i Scopus; dodatkowo: referencje włączonych badań; podano zastosowaną strategię i słowa kluczowe; wprowadzono restrykcje językowe bez ich uzasadnienia.	
<b>Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
<b>Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
W badaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu $I^2$ . Stosowano następującą ocenę heterogeniczności:	
	$I^2 < 25\%$ – heterogeniczność niska ( <i>low</i> )
	$I^2 = 25-50\%$ – umiarkowana ( <i>modest</i> )
	$I^2 > 50\%$ – duża ( <i>large</i> )

## Racosta 2017

Model efektów losowych stosowano, gdy heterogeniczność między analizowanymi badaniami była znaczna ( $I^2 > 25\%$ ).

Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z:

dla badań RCT

zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem,

dla badań bez randomizacji

czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. *Confounding Bias*) oraz doбором próby [pyt. 9]

**SPEŁNIONO**

Ocenę jakości włączonych prób wykonano z użyciem skali NOS – ocena doboru pacjentów, czynników zakłócających oraz zasadności doboru punktów końcowych (uznana za ogólnie dobrą [*overall good rate*]).

Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]

**NIE SPEŁNIONO**

Ocena RoB publikacji (z ang. *Publication Bias*) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]

**SPEŁNIONO**

Wykonano wykres lejkowy (z ang. *funnel plot*) i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu. Dodatkowo wykonano test regresji Eggera.

**KRYTYCZNIE NISKA**

Jakość metodologiczna, a zatem i wiarygodność wyników włączonego przeglądu została oceniona jako krytycznie niska – nie spełnił on założeń 4 z 7 kluczowych domen oceny z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Autorzy przeszukali 3 bazy danych, jednak wprowadzili ograniczenia językowe (bez ich uzasadnienia). Dodatkowo nie podano informacji o wcześniejszej rejestracji protokołu, ani o przyczynach wykluczenia poszczególnych badań analizowanych w pełnym tekście. Nie uwzględniono również potencjalnego wpływu RoB przy interpretacji wyników. Co prawda w analizowanym przeglądzie przedstawiono dokładnie kryteria wyszukiwania badań pierwotnych, ocenę RoB dla włączonych badań oraz szczegółowe informacje na temat metodyki przeprowadzania metaanaliz (o wyborze modelu zastosowanego do syntezy wyników z różnych prób decydowała wartość współczynnika  $I^2$ ), jednak zidentyfikowano w nim również kilka ograniczeń niekrytycznych (szczegóły w załączniku).

Szczegółową charakterystykę włączonego przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych, ocena SCIg vs IVIg w populacji CIDP.

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Racosta 2017</b></p> <p>Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa podskórnych i dożylnych immunoglobulin stosowanych w leczeniu CIDP i MMN.</p> <p>Nie podano informacji o konflikcie interesów autorów ani o źródłach finansowania.</p>	<p>• <u>Przeгляд systematyczny</u>:</p> <p>Przeszukane bazy danych: Pubmed, Embase i Scopus.</p> <p>Dodatkowo: referencje włączonych badań.</p> <p>Zakres czasowy przeprowadzonego wyszukiwania: od 1990 do 29 lutego 2016 r.</p> <p>Kryteria językowe: publikacje w języku angielskim, hiszpańskim lub francuskim.</p> <p>• <u>Oceniana interwencja</u>: SCIg vs IVIg.</p> <p>• <u>Oceniana populacja</u>: CIDP lub MMN.</p> <p>• <u>Rodzaj badań</u>: próby przedstawiające wyniki na końcu okresu terapii IVIg lub SCIg w porównaniu do terapii odpowiednio SCIg lub IVIg (w zależności, co chory otrzymywał jako pierwsze); badania musiały przedstawiać rezultaty dla oceny siły mięśniowej z wykorzystaniem skali MRC (<i>Medical Research Scale</i>); wykluczano próby, które przedstawiały wyniki dla tych samych populacji chorych.</p> <p>• <u>Ocena AMSTAR 2</u>: wiarygodność krytycznie niska.</p>	<p>Badania włączone do porównania <b>SCIg vs IVIg w populacji CIDP</b>: <i>Cocito 2014, Hadden 2015, Markvardsen 2014 i Yoon 2015</i>.</p> <p>Badania dotyczące <b>SCIg vs IVIg</b> włączone do PS, <u>niespełniające kryteriów niniejszego raportu</u>: <i>Dacci 2010, Misbah 2011, Harbo 2009 i Eftimov 2009</i> (wszystkie próby przeprowadzone w populacji MMN).</p> <p>W opracowaniu nie opisano żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby włączone do raportu.</p>	<p><b>SCIg vs IVIg:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena siły mięśniowej za pomocą skali MRC (analiza główna): <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Cocito 2014</i> (N=66): MD=2,20 (95% CI: -1,06; 5,46), NS</li> <li>– <i>Hadden 2015</i> (N=4): MD=0,62 (95% CI: -0,30; 1,54), NS</li> <li>– <i>Markvardsen 2014</i> (N=15): MD=2,00 (95% CI: -1,10; 5,10), NS</li> <li>– <i>Yoon 2015</i> (N=3): MD=1,34 (95% CI: -5,35; 8,03), NS</li> <li>– <u>metaanaliza (N=88): MD=0,84 (95% CI: -0,01; 1,69), NS</u></li> </ul> </li> <li>• ocena siły mięśniowej za pomocą skali MRC (analiza wrażliwości<sup>^</sup>): <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Cocito 2014</i> (N=66): MD=0,23 (95% CI: -0,11; 0,57), NS</li> <li>– <i>Markvardsen 2014</i> (N=15): MD=0,58 (95% CI: -0,15; 1,31), NS</li> <li>– <i>Yoon 2015</i> i <i>Hadden 2015</i> (N=7): MD=0,10 (95% CI: -0,95; 1,15), NS</li> <li>– <u>metaanaliza (N=88): MD=0,28 (95% CI: -0,02; 0,57), NS</u></li> </ul> </li> <li>• ocena bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia umiarkowanych i/lub ogólnoustrojowych AEs) <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Cocito 2014</i> (N=87): RR=0,05 (95% CI: 0,01; 0,38), IS</li> <li>– <i>Hadden 2015</i> (N=8): RR=0,25 (95% CI: 0,04; 1,77), NS</li> <li>– <i>Yoon 2015</i> (N=4): RR=0,33 (95% CI: 0,02; 6,37), NS</li> </ul> </li> </ul>	<p>Autorzy zaznaczyli, że dla obu populacji (CIDP i MMN) SCIg w porównaniu do IVIg charakteryzują się zbliżoną skutecznością kliniczną i istotnie lepszym profilem bezpieczeństwa (co jednak wymaga dalszych badań). SCIg powinny być rozważane jako wartościowa alternatywa do IVIg, zwłaszcza u pacjentów, którzy nie uzyskali stabilizacji lub nie tolerują IVIg, pomimo dostosowania częstości i dawki wlewów.</p>

<sup>^</sup> dla głównego punktu końcowego przeprowadzono analizę wrażliwości. W tym celu połączono wyniki dla różnicy MRCSS między poszczególnymi drogami podania, łącząc indywidualne dane z poziomu pacjenta z danymi zagregowanymi, przy użyciu metody dwuetapowej. W pierwszym etapie zagregowano dostępne dane z poziomu pacjenta z każdego badania, a następnie dane te połączono z wynikami z pozostałych badań, dla których indywidualne dane pacjentów nie były dostępne. W następnym kroku zastosowano standardową metaanalizę dla danych zagregowanych.

## 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W celu identyfikacji badań spełniających przyjęte kryteria włączenia, przeprowadzono wyszukiwanie według założonej strategii z datą odcięcia 23 kwietnia 2019 roku w trzech bazach danych, uzyskując łącznie 954 trafienia: 229 w bazie Pubmed, 534 w bazie Embase oraz 191 w bazie Cochrane. Wśród tych rekordów zidentyfikowano 137 duplikatów, które zostały wykluczone z dalszej oceny, natomiast pozostałe 817 publikacji oceniono w postaci tytułów oraz streszczeń.

Analiza tytułów i streszczeń pozwoliła na wstępne wykluczenie 774 rekordów. Wśród nich, 331 dotyczyło opracowań wtórnych (które następnie analizowano w poszukiwaniu przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia), 243 było abstraktami z doniesień konferencyjnych, natomiast 32 opisano w języku innym niż polski lub angielski. Wykluczono również 99 rekordów opisujących badania o nieodpowiedniej metodyce, 37 opisujących nieodpowiednią interwencję, 6 przedstawiających nieodpowiednią populację oraz 26, w których oceniono nieodpowiedni komparator.

Pozostałe 43 rekordy zakwalifikowano do analizy w pełnym tekście. Wśród nich wykluczono dalsze 28 publikacji: 17 z uwagi na brak poszukiwanych punktów końcowych, 9 opisujących badania, w których zastosowano nieodpowiednią interwencję oraz 3 opisujące badania z populacją niezgodną z zakładaną, a także 2 badania, w których nie zastosowano odpowiedniego komparatora. Szczegółowe przyczyny wykluczeń poszczególnych pozycji analizowanych w pełnym tekście zebrano w załączniku do niniejszego raportu.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących komparatora, umożliwiła więc ona zidentyfikowanie badań porównujących produkt Hizentra z wszystkimi dostępnymi lekami. Mimo tego jedynym komparatorem, dla którego opublikowane były wyniki analizy porównawczej z lekiem Hizentra było placebo.

Ostatecznie, w ocenie uwzględniono 12 publikacji, spełniających przyjęte kryteria włączenia, pozwalające na przeprowadzenie następujących analiz:

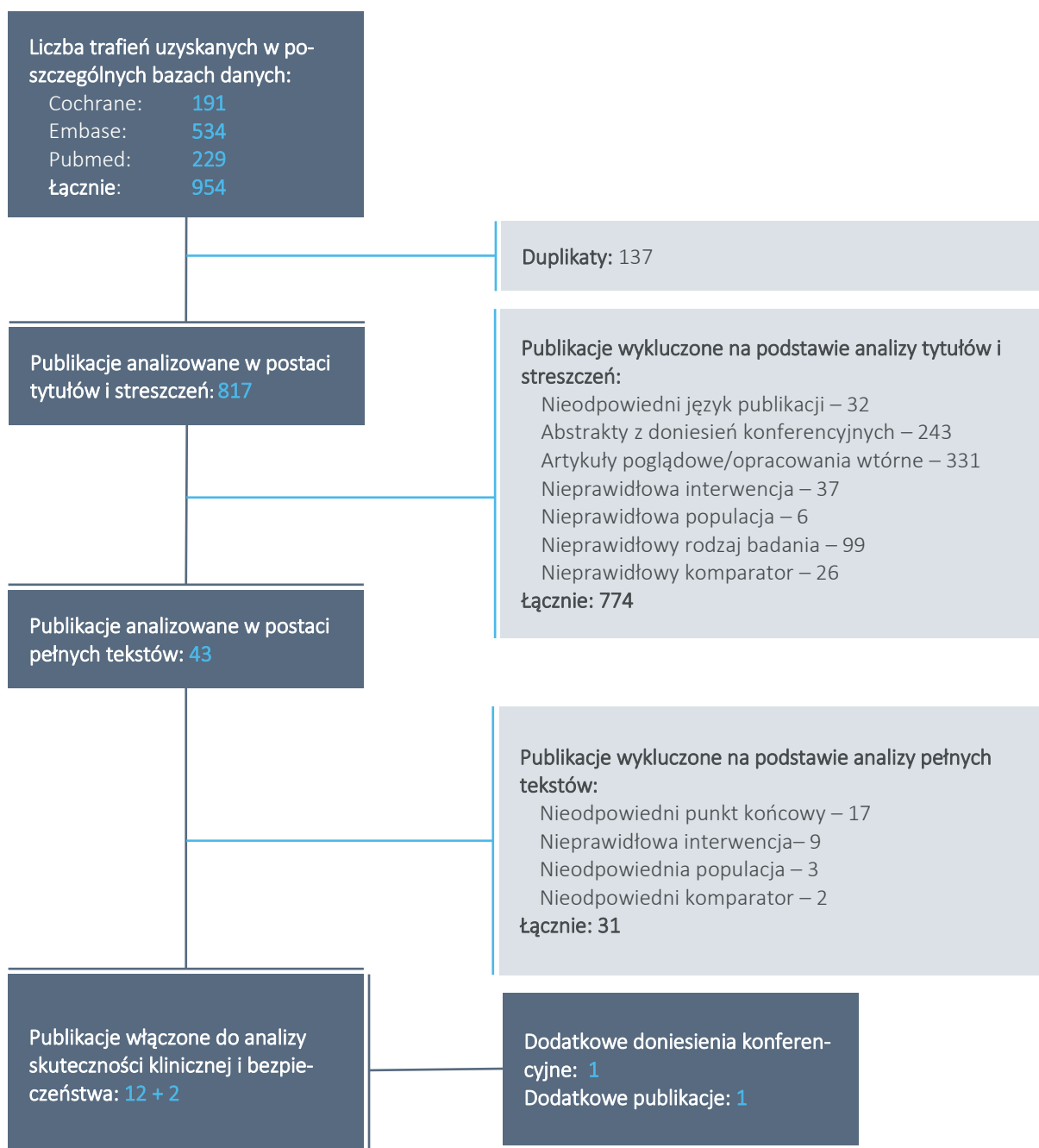
- ocena porównawcza produktu Hizentra z PBO: 2 publikacje, badanie *PATH* (*van Shaik 2016, van Shaik 2018*);
- dodatkowa ocena produktu Hizentra w badaniach bez grupy kontrolnej: 2 publikacje – *Cocito 2017* oraz *Cirillo 2018*;

- porównanie podskórnego podania IgG (SCIg) z podaniem dożylnym (IVIg): 7 publikacji opisujących 6 badań – *Cocito 2014* (publikacje *Cocito 2014*, *Cocito 2016*), *Cocito 2011*, *Cocito 2016a*, *Markvardsen 2014*, *Hadden 2015* oraz *Yoon 2015*;
- porównanie IVIg z PBO w badaniach RCT: 1 publikacja opisująca badanie *ICE* (*Hughes 2008*) – celem wykonania porównania pośredniego przez wspólny komparator.

W wyniku przeszukania wybranych konferencji naukowych zidentyfikowano plakat *Bril 2018*, w którym przedstawiono wyniki oceny parametrów elektrofizjologicznych dla chorych uczestniczących w badaniu *PATH*. Dodatkowo na portalach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* odnaleziono wyniki próby *PATH OLE*, fazy rozszerzonej bez zaślepienia do badania *PATH* (oznaczone w niniejszej analizie jako *PATH OLE 2019*).

Stopień zgodności między analitykami był wysoki (współczynnik kappa = 0,94). Podsumowanie procesu wyszukiwania przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



## 5 Hizentra – badania z randomizacją

### 5.1 Opis metodyki włączonych badań

Zidentyfikowano jedno opublikowane badanie kliniczne III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym oceniano efektywność kliniczną immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej podskórnie (SCIg) w dwóch dawkach, wysokiej 0,4 g/kg mc. oraz niskiej 0,2 g/kg mc. w porównaniu do placebo w leczeniu podtrzymującym u chorych na CIDP: *PATH*.

Wyniki kliniczne badania *PATH* opisano w 1 publikacji: *van Schaik 2018* wraz z załącznikiem. Ponadto odnaleziono publikację *van Schaik 2016*, zawierającą protokół badania *PATH* oraz abstrakt i plakat *Bril 2018*, w których przedstawiono wyniki oceny parametrów elektrofizjologicznych.

Po etapie skryningu, wszyscy chorzy spełniający kryteria włączenia mieli szansę na udział w badaniu *PATH*, które obejmowało trzy etapy:

1. etap oceniający zależność od terapii Ig (do 12 tygodni), w czasie którego chorym nie podawano immunoglobuliny w żadnej postaci.

U pacjentów w odstępach 2-tygodniowych oceniano (w ramach wizyty w ośrodku badawczym lub telefonicznie) wyniki skal I-RODS i INCAT oraz siłę chwytu. Każdy chory, u którego stwierdzono klinicznie istotny spadek badanych parametrów potwierdzony przez badacza niezwłocznie kwalifikowany był do kolejnego etapu badania. Badane parametry obejmowały: zwiększenie wyniku całkowitego INCAT o  $\geq 1$  punkt, spadek wyniku I-RODS o  $\geq 4$  punktów w pomiarze centylowym lub średni spadek siły chwytu o  $\geq 8$  kPa w jednej dłoni (mierzony samodzielnie przez pacjenta za pomocą ręcznego siłomierza w trzech pomiarach dla każdej z dłoni z przynajmniej 30-sekundowym odstępem między pomiarami wykonywanymi codziennie o stałej porze). Pacjenci, u których odnotowano ustabilizowanie się choroby lub poprawę kliniczną w zakresie badanych parametrów proszeni byli w 4 tygodniu o odroczenie przyjęcia następnej dawki immunoglobuliny w podaniu dożylnym (IVIg) oraz kontynuację samodzielnej oceny I-RODS i siły chwytu. Chorzy, u których nie odnotowano konieczności stosowania IgG w kontrolowaniu objawów choroby po 12 tygodniach byli wykluczeni z dalszego udziału w badaniu.

2. etap ponownej stabilizacji leczenia Ig w podaniu dożylnym (IVIg) (10 lub 13 tygodni).  
Poprzez ustabilizowanie w trakcie terapii IVIg rozumiano: osiągnięcie poprawy wyniku całkowitego INCAT do  $\geq$  wartości odnotowanej w trakcie skryningu oraz pacjentów których wynik całkowity INCAT utrzymywał się na stabilnym poziomie w 7 i 10 tygodniu (lub w 10 i 13 tygodniu).  
Wszyscy pozostali chorzy byli wykluczeni z dalszego udziału w badaniu.
3. randomizację i etap leczenia IgG w podaniu podskórnym (SCIg) (25 tygodni).

Po zakończeniu leczenia w badaniu *PATH* chorzy mogli wziąć udział w niezaślepionej fazie rozszerzonej, NCT02027701 – faza ta obecnie została już zakończona, a jej wyniki opublikowano na stronach *clinicaltrials.gov*; dane te przedstawiono w osobnym rozdziale poniżej. Szczegółowy schemat badania przedstawia Wykres 2.

W protokole badania zdefiniowano także pierwszą oraz ostatnią wizytę w ramach poszczególnych etapów badania oraz wizytę referencyjną, względem której ustalano zmiany dla ocenianych parametrów. Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej.

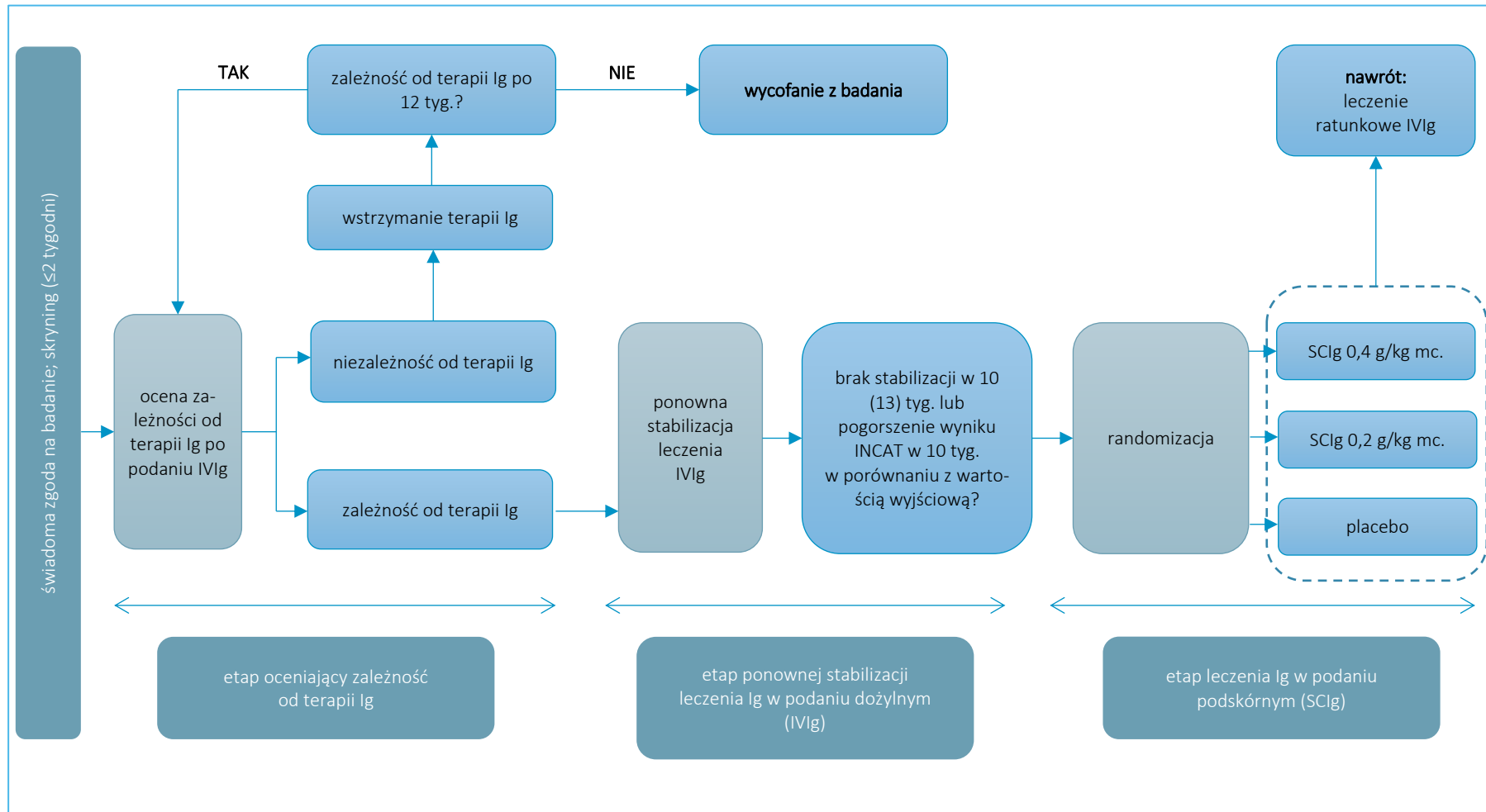
Tabela 7. Definicja pierwszej i ostatniej wizyty oraz wizyty referencyjnej w ramach poszczególnych etapów badania *PATH* (van Schaik 2016).

Etap badania	Pierwsza wizyta	Wizyta referencyjna	Ostatnia wizyta
etap oceniający zależność od terapii Ig	skryning	przed AMD3: wizyta z pierwszą oceną INCAT; po AMD3: ocena uzyskana w czasie rozmowy telefonicznej w 14 dni; dla oceny I-RODS/średniej siły chwytu: wartość szczytowa w ciągu pierwszych 4 tyg.	1. dzień 1. tygodnia przed rozpoczęciem leczenia IVIg
etap ponownej stabilizacji leczenia IVIg	1. dzień 1. tygodnia leczenia IVIg	1. dzień 1. tygodnia leczenia IVIg. Jeżeli brak danych ostatnia wizyta w trakcie etapu oceniającego zależność od terapii Ig	1. dzień 1. tygodnia przed rozpoczęciem leczenia SCIg
etap leczenia SCIg	1. dzień 1. tygodnia leczenia SCIg	wizyta wyjściowa (10/13 tydzień)	25 tydzień lub pierwsze ratunkowe podanie IVIg
ratunkowe podanie IVIg	pierwsze ratunkowe podanie IVIg	pierwsze ratunkowe podanie IVIg	wizyta na zakończenie badania

AMD3 – 3 zmiana protokołu badania, 12 kwietnia 2013 r. (z ang. *Amendment 3*); w publikacji *van Schaik 2018* podano, że około połowa chorych została zrekrutowana do badania przed wprowadzeniem tej zmiany, a 40 ze zrekrutowanych chorych spełniło kryteria określone w AMD3.

Schemat badania *PATH* zamieszczono na wykresie poniżej.

Wykres 2. Schemat badania PATH.



Do badania rekrutowano chorych w okresie od 12 marca 2012 r. do 20 września 2016 r., w 69 ośrodkach na terenie Ameryki Północnej, Europy (w tym w Polsce), Izraela, Australii i Japonii. Badanie było finansowane przez CSL Behring. Sponsor badania oraz komitet wykonawczy odpowiedzialni byli za projekt metodologiczny badania oraz analizę danych oraz mieli wkład w ich opracowanie oraz przygotowanie publikacji. Statystyk był członkiem komitetu wykonawczego i odpowiadał za krytyczną ocenę wyników. Sponsor badania nie był zaangażowany w gromadzenie danych.

Podczas trwania próby protokół badania był pięciokrotnie zmieniany. Dwie z wprowadzonych zmian miały na celu zwiększenie rekrutacji: poprawka 3 wprowadziła dwa dodatkowe parametry oceniające zależność od IgG (siła chwytu i I-RODS), a poprawka 4 zmieniła jedno z kryteriów włączenia – skrócono wymagany czas przyjmowania IVIg przed włączeniem do badania od 9 miesięcy do 8 tygodni. Około połowa populacji badanej była zrekrutowana po poprawce 3, a w konsekwencji jej wprowadzenia wielkość próby została zwiększona z 150 do 174. Czterdziestu pacjentów, którzy byli zrekrutowani spełniło nowo wprowadzone kryteria. Poprawka 1 została wprowadzona przed rozpoczęciem badania, żaden z chorych nie został włączony do badania na mocy poprawki 2, ponieważ wszystkie zmiany w niej zawarte zostały włączone do poprawki 3. Poprawka 5 była aktualizacją w celu wprowadzenia nowego języka bezpieczeństwa.

Główny punkt końcowy badania *PATH* stanowiła ocena odsetka chorych, którzy doświadczyli nawrotu CIDP w czasie leczenia SClg (24 tygodnie) lub byli wykluczeni z udziału w badaniu w tym czasie z jakiegokolwiek przyczyny (szczegółowe informacje na temat punktów końcowych przedstawiono w rozdziale 5.4). W badaniu zakładano, że odsetek chorych wycofanych z badania lub z nawrotem choroby w trakcie etapu leczenia SClg we wszystkich grupach będzie zbliżony (hipoteza zerowa) oraz że odsetek chorych wycofanych z badania lub z nawrotem choroby w trakcie etapu leczenia Ig w podaniu podskórnym będzie niższy przynajmniej w jednej z grup otrzymujących SClg niż w grupie placebo (hipoteza alternatywna). W oparciu o wyniki fazy rozszerzonej badania *ICE* (*Hughes 2008*) oszacowano odsetki pacjentów osiągających pierwszorzędowy punkt końcowy na 35% w grupie SClg 0,4 g/kg mc., 52% w grupie SClg 0,2 g/kg mc. oraz 65% w grupie placebo. Przy użyciu dokładnego testu trendu Cochran-Armitage z równomiernie rozłożonymi punktami i jednostronnym poziomem istotności 0,025 oszacowano, że aby uzyskać 90% moc statystyczną w analizie ITT w oparciu o powyższe założenia potrzebna jest próba o wielkości 58 osób dla każdej z grup. Uwzględniając chorych, którzy nie ukończą pierwszego i drugiego etapu badania, oczekiwano, że skryningowi należy poddać 350 chorych, tak by randomizacji poddać 174 osób.



Tabela 8. Charakterystyka metodyki badania *PATH*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup SClg 0,2 g/kg mc. vs SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>PATH</i> (NCT01545076)	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	do 52 tyg. (w tym 24 tyg. leczenia SClg)	tak	57 vs 58 vs 57	skuteczność: ITT, <i>per protocol</i> , analizy dodatkowe bezpieczeństwo: ITT	69 (Ameryka Północna, Europa – w tym Polska, Izrael, Australia, Japonia)	CSL Behring

SClg – immunoglobulina podawana podskórnice.

Skryningowi poddano 276 chorych, spośród których do pierwszego etapu badania zakwalifikowano 245 (89%) osób: u 28 (11%) osób stwierdzono niezależność od leczenia IgG, 9 (4%) zostało wykluczonych z innych przyczyn, a 1 (< 1%) chory, u którego stwierdzono zależność od leczenia IgG wycofał zgodę na udział w badaniu przed podaniem IVIg.

Do drugiego etapu badania przeszło 207 (75%) pacjentów. Spośród nich u 22 (11%) pacjentów nie osiągnięto ponownej stabilizacji leczenia IgG w maksymalnie 13-tygodniowym okresie leczenia (do tej grupy zaliczono także 1 chorego, u którego nie odnotowano poprawy wyniku ogólnego INCAT do wartości  $\geq$  wyniku w momencie skryningu, a którego omyłkowo poddano randomizacji), a u 14 (7%) wykluczenie z dalszego udziału w badaniu nastąpiło z innych przyczyn.

W kolejnym etapie badania 172 (62%) pacjentów poddano randomizacji, która rozpoczynała okres, w którym chorzy otrzymywali immunoglobulinę ludzką normalną w podaniu podskórnym (SClg). W wyniku randomizacji chorych przydzielano w stosunku 1:1:1 do jednej z 3 grup: SClg w dawce 0,4 g/kg mc. lub 0,2 g/kg mc. oraz placebo. Przydziału do grup dokonano za pomocą interaktywnego systemu aktywowanego głosem oraz systemu odpowiedzi komputerowej (IWRS) dostarczonego przez firmę Parexel, z alokacją chorych w blokach po 6, stratyfikowaną regionem geograficznym (Japonia lub nie-Japonia). Dostęp do list randomizacyjnych mieli wyłącznie pracownicy Parexel niezaangażowani w przeprowadzenie badania lub analizę jego wyników. Wszyscy pacjenci, opiekunowie oraz personel badawczy, w tym osoby oceniające wyniki, podlegały zaślepieniu. W celu podtrzymania zaślepienia badany lek oraz placebo dostarczane były w jednakowych opakowaniach, nie różniących się sposobem zamykania czy przechowywania, kolorem lub sposobem pienienia się płynu. W badaniu zastosowano również dodatkową procedurę zmniejszającą szansę na odsłepienie badania, polegającą na wykorzystaniu dwóch niezależnych zespołów lekarzy: pierwszy z nich odpowiedzialny był za leczenie i bezpo-

średni kontakt z pacjentem, obejmujący ocenę wszelkich parametrów związanych z chorym i ocenę zdarzeń niepożądanych, podczas gdy drugi oceniał wyłącznie parametry związane ze skutecznością i nie miał dostępu do żadnych danych gromadzonych przez pierwszy zespół.

W wyniku randomizacji przydzielono 57 osób do grupy SCIg w dawce 0,4 g/kg mc., 58 osób do grupy 0,2 g/kg mc. oraz 57 osób do grupy placebo. Spośród wszystkich chorych poddanych randomizacji pełny okres leczenia zakończyło 96 pacjentów (55,8%). W grupie SCIg w dawce 0,4 g/kg mc. łącznie 19 (32,8%) chorych przerwało leczenie: 10 z powodu nawrotu choroby, 8 pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu, a 1 chory doświadczył zdarzeń niepożądanych (jak zaznaczyli autorzy publikacji u tego samego chorego wystąpił nawrót choroby na ostatniej wizycie, jednak przerwał on udział w badaniu z uwagi na AEs, całkowita liczba osób z nawrotem choroby w tej grupie wynosi więc 11). Spośród pacjentów przydzielonych do grupy SCIg w dawce 0,2 g/kg mc. 21 (36,8%) chorych przerwało leczenie SCIg przedwcześnie: u 18 pacjentów wystąpił nawrót choroby, 2 wycofało zgodę na udział w badaniu, a u 1 wystąpiły zdarzenia niepożądane (jak zaznaczyli autorzy publikacji u tego samego chorego wystąpił nawrót choroby na ostatniej wizycie, który nie był przyczyną wykluczenia z badania; całkowita liczba osób z nawrotem choroby w tej grupie wynosi więc 19). W grupie placebo u 32 chorych wystąpił nawrót CIDP, 3 wycofało zgodę na udział w badaniu, a 1 chorego wykluczono po decyzji badaczy. łącznie z tej grupy 36 (63,2%) chorych nie ukończyło badania. Żaden chory nie został utracony z obserwacji.

Tabela 9. Przepływ chorych w badaniu *PATH* (van Schaik 2018).

Etap badania		PATH		
Skryning		276		
Etap oceniający zależność od terapii Ig		245		
Wycofanie z badania	Ogółem	38 (15,5%*)		
	Niezależność od leczenia Ig	28 (11,4%*)		
	Inne przyczyny	10 (4,0%*)		
Etap ponownej stabilizacji leczenia Ig w podaniu dożylnym (IVIg)		207		
Wycofanie z badania	Ogółem	35 (16,9%*)		
	Brak ponownej stabilizacji leczenia Ig	21 (10,1%*)		
	Inne przyczyny	14 (6,8%*)		
Etap leczenia Ig w podaniu podskórnym (SCIg)	<b>SCIg 0,2 g/kg mc.</b>	<b>SCIg 0,4 g/kg mc.</b>	<b>PBO</b>	
Randomizacja (ITT)	57	58	57	

Etap badania		PATH		
Chorzy włączeni do oceny bezpieczeństwa		57	58	57
Ogółem		21 (36,8%)	19 (32,8%)	36 (63,2%)
Nawrót choroby		18 (31,6%) <sup>1</sup>	10 (17,2%) <sup>2</sup>	32 (56,1%)
Wycofanie z badania	AEs	1 (1,8%)	1 (1,7%)	–
	Decyzja badaczy	–	–	1 (1,8%)
	Wycofanie zgody na udział w badaniu	2 (3,5%)	8 (13,8%)	3 (5,3%)
Ukończenie badania		36 (63,2%)	39 (67,2%)	21 (36,8%)
Ukończenie leczenia SC		36 (63,2%)	39 (67,2%)	21 (36,8%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 jak zaznaczyli autorzy publikacji u tego samego chorego wystąpił nawrót choroby na ostatniej wizycie, który nie był przyczyną wyłączenia z badania; całkowita liczba osób z nawrotem choroby w tej grupie wynosi 19;

2 jak zaznaczyli autorzy publikacji u tego samego chorego wystąpił nawrót choroby na ostatniej wizycie, jednak przerwał on udział w badaniu z uwagi na AE, całkowita liczba osób z nawrotem choroby w tej grupie wynosi 11.

Analizę skuteczności dla głównego i dodatkowych punktów końcowych wykonano w populacji ITT (wszyscy chorzy poddani randomizacji), natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji określonej jako *safety dataset* (wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisanego leczenia). Jak podali autorzy publikacji *van Schaik 2018* wszyscy chorzy poddani randomizacji otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku lub placebo, należy więc przyjąć, że również analiza bezpieczeństwa była prowadzona w populacji ITT. Dodatkowo dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono również ocenę w populacji *per-protocol* i analizy dodatkowe. Dodatkową ocenę prowadzono również wśród pacjentów, którzy wymagali ratunkowego podania IVIg (*rescue safety data set*).

W badaniu zastosowano poprawny sposób randomizacji, z wykorzystaniem interaktywnego systemu aktywowanego głosem oraz systemu odpowiedzi komputerowej (IWRS) z alokacją chorych w blokach po 6, stratyfikowaną regionem geograficznym, umożliwiającą wprowadzenie zaślepienia przydziału chorych do grup. Lek oraz placebo dostarczane były w jednakowych opakowaniach, nie różniących się sposobem zamykania czy przechowywania, ani wyglądem zawartego w nich płynu. Dodatkowo podwójne zaślepienie uzyskano poprzez wykorzystanie dwóch niezależnych zespołów lekarzy. W związku z powyższym, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z zastosowania nieprawidłowej procedury randomizacji, braku jej zaślepienia, a także zaślepienia pacjentów, personelu medycznego i oceny wyników uznano za niskie (szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration* zawiera Tabela 10). Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z selektywnej prezentacji wyników uznano za niskie: wyniki badania *PATH* dla populacji ITT zostały szczegółowo opi-

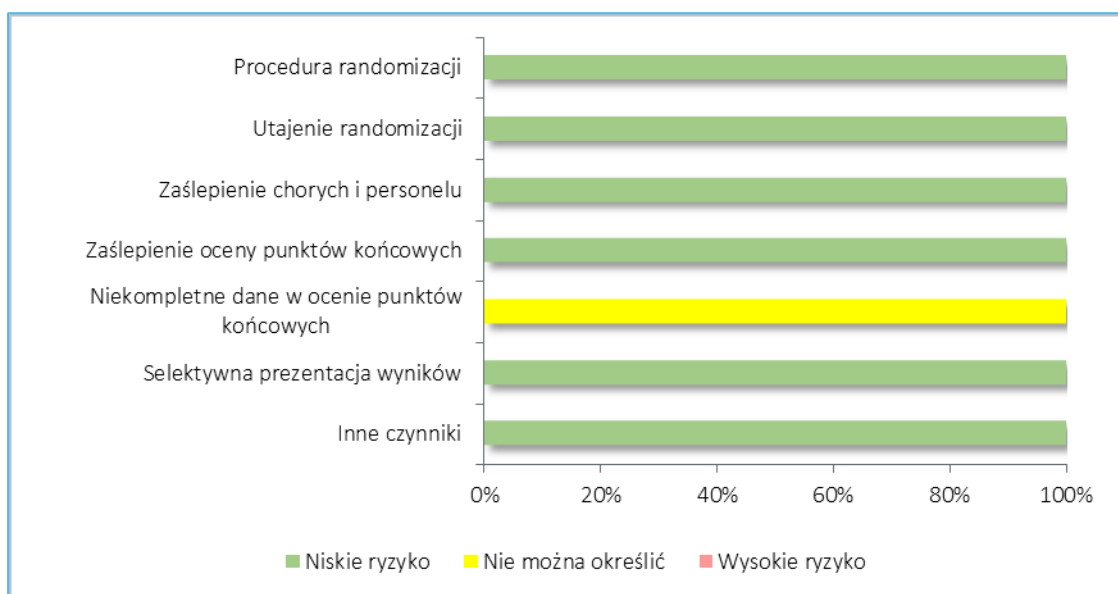
sane w publikacji *van Schaik 2018*, z wyjątkiem oceny za pomocą kwestionariusza WPAI-GH oceniającego wpływ stanu zdrowia na produktywność, jednak ten punkt końcowy należał do punktów eksploracyjnych. Ryzyko błędu systematycznego wynikające z niekompletności wyników uznano za niejasne. Z obserwacji w badaniu *PATH* utracono 63,2% chorych z grupy placebo i 36,8% chorych z grupy SClg 0,2 g/kg mc. i 32,8% z grupy SClg 0,4 g/kg mc. (SClg 0,2 g/kg mc. vs PBO p = 0,0073; SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO p = 0,0021). Mimo różnicy w częstości wycofywania chorych z badania odsetki pacjentów wycofujących się z poszczególnych przyczyn były zrównoważone pomiędzy grupami, z wyjątkiem niewystarczającej skuteczności, częściej odnotowywanej w grupie placebo (co wynika z wyższej skuteczności SClg i byłoby trudne do uniknięcia). Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *PATH*, przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Element oceny	Badanie <i>PATH</i>	
	Uzasadnienie oceny	Ryzyko i uzasadnienie wyboru
Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	W proporcji 1:1:1, za pomocą interaktywnego systemu aktywowanego głosem oraz systemu odpowiedzi komputerowej (IWRS), z alokacją chorych w blokach po 6, stratyfikowaną regionem geograficznym (Japonia lub nie-Japonia).	Poprawna – niskie ryzyko <i>selection bias</i>
Utajenie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Tak (centralna, komputerowa).	Alokacja poprawnie utajona – niskie ryzyko <i>selection bias</i>
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	Zastosowano podwójne zaślepienie: chorych i personelu medycznego. Dodatkowo, zatrudniono dwa zespoły lekarzy, które pracowały niezależnie. Lek oraz placebo dostarczane były w jednakowych opakowaniach, nie różniących się sposobem zamykania czy przechowywania, kolorem lub sposobem pienienia się płynu.	Badanie podwójnie zaślepienie – niskie ryzyko <i>performance bias</i>
Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	Ocena skuteczności i AEs	Zaślepienie oceny istotnych punktów końcowych, w tym wyniku I-rzędowego – niskie ryzyko <i>detection bias</i>
Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	Analizę skuteczności wykonano w populacji chorych, którzy poddani byli randomizacji. W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli $\geq 1$ dawkę leku. Z obserwacji w badaniu <i>PATH</i> w trakcie ostatniego etapu badania (podanie SClg) utracono 63,2% chorych z grupy placebo, 36,8% chorych z grupy SClg 0,2 g/kg mc. i 32,8% z grupy SClg 0,4 g/kg mc. Odsetki chorych, którzy ukończyli 24-tyg. okres leczenia SC wyniosły 63,2% z grupy SClg 0,2 g/kg mc., 67,2% z grupy SClg 0,4 g/kg mc. i 36,8% z grupy placebo (SClg 0,2 g/kg mc. vs PBO p=0,0073; SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO p=0,0021).	Dla badania <i>PATH</i> opublikowano liczbę i przyczyny chorych wycofanych z badania i obserwacji. Znaczny odsetek pacjentów wycofanych z badania, zwłaszcza z grupy kontrolnej (>60%) – co zwiększa ryzyko <i>attrition bias</i> . Z drugiej strony odsetki pacjentów wycofujących się z poszczególnych przyczyn były zrównoważone pomiędzy grupami, z wyjątkiem nawrotu choroby, częściej odnotowywanego w grupie placebo (co wynika ze skuteczności SClg i byłoby trudne do uniknięcia)
Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	Z przeprowadzonego porównania listy punktów końcowych ocenianych i opublikowanych w protokole badania wynika, że do publicznej wiadomości podano wszystkie wyniki kluczowe do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa leku w badaniu III fazy. Do tej pory nie opublikowano wyników	–

Badanie <i>PATH</i>		
Element oceny	Uzasadnienie oceny	Ryzyko i uzasadnienie wyboru
	oceny za pomocą kwestionariusza WPAI-GH oceniającego wpływ stanu zdrowia na produktywność, jednak ten punkt końcowy należał do punktów eksploracyjnych.	
Inne czynniki ( <i>other bias</i> )	Nie zidentyfikowano następujących, innych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: oceny złożonych punktów końcowych, przedwczesnego przerwania badania ani możliwości zmiany interwencji na inną niż przypisana w wyniku randomizacji ( <i>cross-over</i> nie był przewidziany).	–

Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu *PATH*.



## 5.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *PATH* włączano dorosłych pacjentów z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią (CIDP) wg kryteriów *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society* (EFNS/PNS) z 2010 roku (*Van den Bergh 2010*) oraz dobrą odpowiedzią na leczenie IVIg w ocenie lekarza na 8 tygodni przed rozpoczęciem badania.

Z udziału w badaniu zostali wykluczeni chorzy, u których zdiagnozowano polineuropatię o innej przyczynie (w tym wielogniskową neuropatię motoryczną; gammapatię monoklonalną o niezidentyfikowanym znaczeniu z przeciwciałami IgM przeciwko glikoproteinom związanym z mieliną; dziedziczną neuropatię demielinizacyjną; polineuropatię, organomegalię, endokrynopatię, zespół białek monoklonalnych i zmiany skórne; polineuropatię związaną z cukrzycą; polineuropatię związaną z chorobami

ogólnoustrojowymi; neuropatię wywołaną toksynami lub lekami, polineuropatię indukowaną) oraz inne schorzenia, w przebiegu których mogą występować objawy neurologiczne mające potencjalny wpływ na przebieg leczenia lub wyniki badania.

Z uwagi na charakter ocenianego produktu leczniczego z udziału w badaniu wykluczano chorych z alergią lub ciężkimi reakcjami alergicznymi na produkty krwiopochodne w wywiadzie (w tym: nietolerancją na leczenie IVIg, hemolizą po wlewie IVIg, aseptycznym zapaleniem opon mózgowych, nawracającymi silnymi bólami głowy, nadwrażliwością lub ciężką uogólnioną reakcją skórą).

Podanie immunoglobuliny ludzkiej może wiązać się z wystąpieniem tętnicznych i żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych, w związku z czym wykluczono udział pacjentów z chorobą zakrzepową w wywiadzie tj. epizodami występującymi w okresie 2 lat przed rozpoczęciem badania (zator płucny, choroba zatorowa żył głębokich, zawał mięśnia sercowego, udar zakrzepowo-zatorowy, stan zakrzepowy).

Do badania nie włączano również chorych otrzymujących rytuksymab lub alemtuzumab (w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania), metotreksat, azatioprynę lub mykofenolan (jeśli zmiana leczenia nastąpiła w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania), kortykosteroidy w dawkach inne niż podtrzymujące (zwykle w dawce odpowiadającej  $< 20$  mg/dzień prednizonu) lub jeśli prawdopodobne jest zmniejszenie dawkowania w czasie trwania badania oraz chorych stosujących IgG (w dawce  $> 1,6$  g/kg co 4 tygodnie). Kryterium wykluczającym był także udział w innym badaniu klinicznym lub stosowanie innych produktów leczniczych ocenianych w badaniach klinicznych w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania *PATH*.

Uzyskanie wyników badań laboratoryjnych: stężenia IgA w osoczu  $< 5\%$  DGN, dodatniego wyniku na obecność HIV1 lub HIV2 lub żółtaczkę typu B lub C w czasie skryningu, nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych: stężenia kreatyniny  $1,5 \times$  GGN, stężenia azotu mocznikowego we krwi  $> 3 \times$  GGN jeżeli wzrost jest prawdopodobnie związany z chorobą nerek lub stężenie hemoglobiny  $< 10$  g/dl przed włączeniem do badania stanowiło czynnik wykluczający.

Wpływ podania immunoglobuliny ludzkiej na kobiety w ciąży nie był oceniany w badaniach klinicznych, natomiast wiadomym jest, że przenika ona do mleka matki. Do badania *PATH* nie włączano kobiet w ciąży oraz karmiących piersią, planujących ciążę w trakcie jego trwania lub w wieku rozrodczym, które nie stosują lub nie zgadzają się na stosowanie adekwatnych metod antykoncepcji lub zachowanie abstynencji seksualnej w trakcie trwania badania lub z brakiem sterylności chirurgicznej.

Do badania nie włączano również osób niespełniających kryteriów formalnych tj. niezdolnych do przestrzegania procedur badawczych i schematu leczenia, w stanie psychicznym powodującym niemożność zrozumienia natury, zakresu i możliwych konsekwencji prowadzonego badania, jak również osób zatrudnionych jako badacz lub będących ich współmałżonkami/partnerami lub krewnymi.

Tabela 11. Kryteria selekcji chorych do badania *PATH* (*van Schaik 2016, van Schaik 2018*).

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli (18 lat lub więcej)</li> <li>• Pewna lub prawdopodobna diagnoza CIDP według kryteriów EFNS/PNS z 2010 r.</li> <li>• Dobra odpowiedź na leczenie IVIg w ocenie lekarza, na 8 tygodni przed rozpoczęciem badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polineuropatia o innej przyczynie, w tym wieloogniskowa neuropatia motoryczna; gammapatia monoklonalną o niezidentyfikowanym znaczeniu z przeciwciałami IgM przeciwko glikoproteinom związanym z mieliną; dziedziczna neuropatia demielinizacyjna; polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, zespół białek monoklonalnych i zmiany skórne; polineuropatia związana z cukrzycą; polineuropatia związana z chorobami ogólnoustrojowymi; neuropatia wywołana toksynami lub lekami, polineuropatia indukowana</li> <li>• Inne schorzenia mogące dawać objawy neurologiczne, które mogą wpływać na przebieg leczenia lub wyniki badania</li> <li>• Ciężkie schorzenia, które mogą wpływać na wyniki badania tj. trwający nowotwór złośliwy lub przeszczepienie szpiku kostnego/komórek macierzystych w wywiadzie, niewydolność serca (stopnia III/IV zgodnie z kryteriami <i>New York Heart Association Classes</i>), kardiomiopatia, istotne zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia, niestabilizowana lub zaawansowana choroba niedokrwienna serca, zastoinowa niewydolność serca lub poważne nadciśnienie, przewlekła choroba nerek stopnia IV i V, hiperprolinemia, zaburzenia związane z krwawieniami, ciężka choroba skórna w miejscu planowanej iniekcji, nadużywanie alkoholu, narkotyków lub leków</li> <li>• Choroba zakrzepowa w wywiadzie – epizody w okresie 2 lat przed rozpoczęciem badania, takie jak zator płucny, choroba zatorowa żył głębokich, zawał mięśnia sercowego, udar zakrzepowo-zatorowy, stan zakrzepowy</li> <li>• Alergia lub ciężkie reakcje alergiczne na produkty krwiopochodne w wywiadzie, w tym: nietolerancja na leczenie IVIg, hemoliza po wlewie IVIg, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, nawracające silne bóle głowy, nadwrażliwość lub ciężka uogólniona reakcja skórna</li> <li>• Stosowanie leczenia zabronionego: rytuksymabu lub alemtuzumabu na 12 miesięcy przed włączeniem do badania; metotreksatu, azatiopryny lub mykofenolanu jeśli zmiana leczenia nastąpiła w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania; pacjenci przyjmujący kortykosteroidy w dawkach inne niż podtrzymujące (zwykle w dawce odpowiadającej &lt; 20 mg/dzień prednizonu) lub jeśli prawdopodobne jest zmniejszenie dawkowania w czasie trwania badania; pacjenci stosujący IgG &gt; 1,6 g/kg mc. co 4 tygodnie</li> <li>• Pacjenci z następującymi wynikami badań laboratoryjnych: stężenie IgA w osoczu &lt; 5% DGN, dodatni wynik na obecność HIV1 lub HIV2 lub żółtaczką typu B lub C w czasie skryningu, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: stężenie kreatyniny 1,5 × GGN, stężenie azotu mocznikowego we krwi &gt; 3 × GGN jeżeli wzrost jest prawdopodobnie związany z chorobą nerek lub stężenie hemoglobiny &lt; 10 g/dl</li> <li>• Spełnienie następujących kryteriów ogólnych: niezdolność do przestrzegania procedur badawczych i schematu leczenia, stan psychiczny powodujący niemożność zrozumienia natury, zakresu i możliwych konsekwencji prowadzonego badania, ciąża lub karmienie piersią, planowana ciąża w trakcie trwania badania lub kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące lub niezgadające się na stosowanie adekwatnych metod antykoncepcji lub zachowania abstynencji seksualnej w trakcie trwania badania, lub brak sterility chirurgicznej, udział w innym badaniu klinicznym lub stosowanie innych produktów leczniczych ocenianych w badaniach klinicznych w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania; wykluczono również osoby zatrudnione jako badacz lub będące ich współmałżon-</li> </ul>

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
DGN dolna granica normy; EFNS/PNS <i>European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society</i> ; GGN górna granica normy.	kami/partnerami lub krewnymi

## 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania *PATH* włączono 57 pacjentów otrzymujących SCIg w dawce 0,2 g/kg mc., 58 pacjentów otrzymujących SCIg w dawce 0,4 g/kg mc. oraz 57 pacjentów otrzymujących placebo. Autorzy podali, że wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami, z wyjątkiem proporcji płci – do grupy otrzymującej SCIg w niższej dawce włączono więcej mężczyzn niż do grupy SCIg w wyższej dawce i placebo.

Podstawowym kryterium włączenia do badania *PATH* była pewna lub prawdopodobna diagnoza CIDP według kryteriów EFNS/PNS z 2010 r. Zdecydowana większość chorych charakteryzowała się pewną diagnozą CIDP, odpowiednio 89% pacjentów z grupy SCIg w dawce 0,2 g/kg mc., 91% pacjentów otrzymujących SCIg w dawce 0,4 g/kg mc. oraz 93% pacjentów otrzymujących placebo, podczas gdy diagnozę uznaną za prawdopodobną otrzymało odpowiednio 11%, 9% i 7% chorych z wymienionych grup. Średni czas trwania choroby był zbliżony i wyniósł 2,8 lat i 3,3 lat wśród pacjentów z grup SCIg w wysokiej i niskiej dawce oraz 2,7 lat z grupy placebo.

Z uwagi na charakter badania, zakładający ocenę nowej formy podania immunoglobuliny ludzkiej normalnej jaką stanowi podanie podskórne i konieczność wcześniejszej stabilizacji chorego poprzez podawanie Ig we wlewie w trakcie kwalifikacji do badania wymagano dobrej odpowiedzi na leczenie IVIg. Jak podali autorzy publikacji od 89% do 93% pacjentów z wyróżnionych w badaniu grup otrzymało  $\geq 4$  wlewy IVIg w ciągu 9 miesięcy przed włączeniem do badania. Średnia dawka IVIg w okresie 3 miesięcy przed skryningiem wynosiła 2,3 g/kg mc. w grupach SCIg w dawce 0,2 g/kg mc. i placebo oraz 2,7 g/kg mc. w grupie SCIg w dawce 0,4 g/kg mc.

W momencie rozpoczęcia leczenia SCIg średni wynik w skali INCAT, oceniającej niepełnosprawność kończyn wynosił 2,0 punkty we wszystkich analizowanych grupach, co wskazuje na niski stopień ograniczeń u włączonych do badania *PATH* chorych. W ocenie wg skali I-RODS, oceniającej aktywność i uczestnictwo w życiu społecznym chorzy charakteryzowali się umiarkowanym upośledzeniem z naj-



niższym średnim wynikiem 63,0 punktów w grupie SCIg w dawce 0,2 g/kg mc. i nieco wyższymi wartościami w grupie SCIg w dawce 0,4 g/kg mc. i placebo, odpowiednio 69,0 i 68,0 punktów. Podobnie dla wyniku oceny siły chwytu w dłoni dominującej, która mogła mieścić się w zakresie 0-160 kPa chorzy osiągnęli wartości średnie w zakresie 63,0-68,0 kPa, a dla oceny siły mięśniowej wg MRC, dla której zakres możliwych wyników wynosi 0-80 punktów odnotowane wartości wynosiły średnio 75,6 punktów.

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściową charakterystykę populacji włączonej do badania *PATH*.

Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu *PATH*.

Wyjściowa charakterystyka		SCIg 0,2 g/kg mc. N = 57	SCIg 0,4 g/kg mc. N = 58	PBO N = 57
wiek, średnia (zakres) [lata]		58,9 (50,5-66,5)	55,2 (49,2-66,4)	57,6 (46,7-65,9)
liczba mężczyzn (%)		42 (74%)	31 (53%)	37 (65%)
masa ciała, średnia (zakres) [kg]		80,0 (72,0-93,0)	80,0 (60,3-96,0)	86,5 (73,5-98,0)
BMI, średnia (zakres) [kg/m <sup>2</sup> ]		26,4 (24,4-29,3)	26,6 (22,6-29,2)	28,4 (24,5-30,9)
czas trwania choroby, średnia (zakres) [lata]		2,8 (1,4-5,0)	3,3 (1,3-8,6)	2,7 (1,1-4,7)
liczba chorych z diagnozą CIDP wg kryteriów EFNS/PNS (%)	pewna	51 (89%)	53 (91%)	53 (93%)
	prawdopodobna	6 (11%)	5 (9%)	4 (7%)
liczba chorych z ≥ 4 wlewami IVIg w ciągu 9 miesięcy przed włączeniem do badania (%)		52 (91%)	54 (93%)	51 (89%)
dawka IVIg w okresie 3 miesięcy przed skryningiem, średnia (zakres) [g/kg mc.]		2,3 (1,3-3,0)	2,7 (1,3-3,4)	2,3 (1,3-3,4)
wynik wg skali INCAT, średnia (zakres, w granicach 0-10)		2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)
wynik wg skali I-RODS, średnia (zakres, w granicach 0-100) <sup>1</sup>		63,0 (51,0-73,0)	69,0 (54,0-80,0)	68,0 (51,0-83,0)
siła chwytu w dłoni dominującej, średnia (zakres, w granicach 0-160) [kPa]		67,0 (56,7-86,2)	68,4 (46,0-93,3)	68,0 (49,3-83,7)
wynik oceny MRC, średnia (zakres, w granicach 0-80)		75,0 (70,0-78,0)	76,0 (70,0-79,0)	76,0 (72,0-78,0)

<sup>1</sup> brakujące dane dla 11 pacjentów z grupy PBO, 6 z grupy SCIg 0,2 g/kg mc., 3 z grupy SCIg 0,4 g/kg mc.;  
INCAT – skala niepełnosprawności kończyn INCAT (z ang. *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*);  
I-RODS – skala oceniająca aktywność i uczestnictwo w życiu społecznym (z ang. *Inflammatory Neuropathy-Rasch-Built Overall Disability Scale*);  
IVIg – immunoglobulina w podaniu dożylnym (z ang. *intravenous immunoglobulin*);  
MRC – ocena siły mięśniowej (z ang. *Medical Research Council*).

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

W czasie pierwszego etapu badania, w którym oceniano zależność pacjentów od terapii Ig niedopuszczalne było stosowanie Ig podawanej w jakiegokolwiek postaci (dożylnie lub podskórnie).

W kolejnym etapie badania wszystkim pacjentom podawano immunoglobulinę dożylnie (Privigen®, CSL Behring) w dawce całkowitej wyliczonej na podstawie masy ciała chorego, wynoszącej maksymalnie 200 g. Dawka nasycająca IVIg wynosiła 2 g/kg mc. w trakcie 1 tygodnia, a następnie stosowano dawkę podtrzymującą 1 g/kg mc. w 4, 7, 10 (i jeśli to konieczne w 13) tygodniu.

W ostatnim etapie badania, w wyniku randomizacji chorych przydzielano do grup SCIg 0,2 g/kg mc., SCIg 0,4 g/kg mc. lub PBO. Chorzy przydzieleni do grup interwencji otrzymywali immunoglobulinę ludzką normalną w dawce przeliczanej zgodnie z ich masą ciała, 0,2 g/kg mc. + placebo w dawce pozwalającej na zachowanie zaślepienia (do objętości leków podawanych pozostałym grupom) lub 0,4 g/kg mc. W celu podtrzymania zaślepienia placebo dostarczane było w identycznych opakowaniach jak lek, nie różniących się sposobem zamykania czy przechowywania, kolorem lub sposobem pienienia się płynu.

Zalecana protokołem badania maksymalna szybkość infuzji wynosiła 20 ml/h w 1 tygodniu i 35 ml/h w czasie kolejnych wstrzyknięć, natomiast maksymalna objętość 20 ml/miejsce wstrzyknięcia w 1 tygodniu i 50 ml/miejsce wstrzyknięcia w czasie kolejnych wstrzyknięć.

Podanie leku/placebo przeprowadzano w 1 lub 2 dniu w dwóch sesjach, co dwa tygodnie w okresie 24 tygodni leczenia. Leki podawano za pomocą specjalnych pomp i w zależności od całkowitej objętości leku/placebo istniała możliwość wykonywania wstrzyknięcia w różnych miejscach ciała oraz korzystania z dwóch zestawów do infuzji. Pacjentom zalecano zmianę miejsca wstrzyknięcia po każdym podaniu.

Z uwagi na sposób podania leku pacjenci lub ich opiekunowie byli przeszkoleni w zakresie podania podskórnego w czasie pierwszych 4 wizyt, a jeśli było to konieczne mogli pobierać takie szkolenie na dalszych 4 wizytach; ponadto otrzymywali oni pisemne instrukcje. W celu zapewnienia *compliance* pacjenci byli instruowani, aby ściśle przestrzegać otrzymanej instrukcji, a w razie wątpliwości konsultować się z lekarzem/pielęgniarką. Dodatkowo pacjenci byli zobowiązani do przynoszenia wykorzystanych/częściowo wykorzystanych/nieużytych fiolek z lekiem/placebo na każdą wizytę w ośrodku ba-

dawczym, gdzie kontrolowano ich unikalny numer celem kontroli *compliance* i ich rejestracji w schemacie podań.

W protokole badania lub w publikacji *van Schaik 2018* nie zamieszczono informacji na temat leczenia dodatkowego stosowanego przez chorych lub też możliwości modyfikacji stosowanego schematu leczenia SCIg.

Chorzy, którzy doświadczyli nawrotu CIDP mogli otrzymać, w ciągu 1 tygodnia, IVIg IgPro10 w dawce nasycającej 2 g/kg mc., a następnie 1 g/kg mc. po czym byli oni wykluczani z dalszego udziału w badaniu.

Tabela 13. Opis interwencji stosowanej w badaniu *PATH*.

Etap badania	<i>PATH</i>		
etap oceniający zależność od terapii Ig	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie zabronione: immunoglobulina Ig w jakiegokolwiek postaci</li> </ul>		
etap ponownej stabilizacji leczenia Ig w podaniu dożylnym (IVIg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie oceniane: immunoglobulina IgPro10 (Privigen®, CSL Behring); dawka całkowita wyliczona na podstawie masy ciała chorego, maksymalnie 200 g; dawka nasycającej 2 g/kg mc. (tydzień 1.) a następnie 1 g/kg mc. w 4., 7., 10 (i jeśli to konieczne w 13.) tygodniu</li> </ul>		
etap leczenia Ig w podaniu podskórnym (SCIg)	SCIg 0,2 g/kg mc.	SCIg 0,4 g/kg mc.	PBO
leczenie oceniane	<ul style="list-style-type: none"> <li>immunoglobulina IgPro20 w dawce 0,2 g/kg mc. + placebo (2% roztwór albuminy ludzkiej) w dawce pozwalającej na zachowanie zaślepienia (do objętości leków podawanych pozostałym grupom)</li> <li>immunoglobulina IgPro20 w dawce 0,4 g/kg mc.</li> <li>placebo (2% roztwór albuminy ludzkiej)</li> <li>podania wykonywane w 1 dniu lub w ciągu 2 kolejnych dni w dwóch sesjach, co 2 tygodnie w okresie 24 tyg., za pomocą specjalnych pomp</li> <li>w zależności od całkowitej objętości leku/placebo istniała możliwość wykonywania wstrzyknięcia w różnych miejscach ciała oraz korzystania z dwóch zestawów do infuzji</li> <li>maksymalna szybkość infuzji 20 ml/h w 1 tygodniu i 35 ml/h w czasie kolejnych wstrzyknięć</li> <li>maksymalna objętość 20 ml/miejsce wstrzyknięcia w 1 tygodniu i 50 ml/miejsce wstrzyknięcia w czasie kolejnych wstrzyknięć</li> <li>w celu podtrzymania zaślepienia badany lek oraz placebo dostarczane były w jednakowych opakowaniach, nie różniących się sposobem zamykania czy przechowywania, kolorem lub sposobem pienienia się płynu</li> <li>pacjentom zalecano zmianę miejsca wstrzyknięcia po każdym podaniu</li> <li>pacjenci lub ich opiekunowie byli przeszkoleni w zakresie podania podskórnego w czasie pierwszych 4 wizyt, a jeśli było to konieczne mogli pobierać takie szkolenie na dalszych 4 wizytach; ponadto otrzymywali oni pisemne instrukcje</li> </ul>		

Etap badania	PATH
	<ul style="list-style-type: none"> <li>w celu zapewnienia <i>compliance</i> pacjenci byli instruowani, aby ściśle przestrzegać otrzymanej instrukcji, a w razie wątpliwości konsultować się z lekarzem/pielęgniarką; ponadto pacjenci przynosili wykorzystane/częściowo wykorzystane/nieużyte fiołki z lekiem/placebo na każdą wizytę w ośrodku badawczym, gdzie kontrolowano ich unikalny numer celem kontroli <i>compliance</i> i ich rejestracji w schemacie podań</li> </ul>
leczenie dodatkowe	bd.
leczenie ratunkowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z nawrotem w trakcie leczenia podskórnego mogli otrzymać, w ciągu 1 tygodnia, IVIg IgPro10 w dawce nasycającej 2 g/kg mc., a następnie 1 g/kg mc.</li> </ul>
modyfikacja lub zakończenie leczenia z powodu AEs	bd.

Jak podali autorzy publikacji *van Schaik 2018* wszyscy chorzy poddani randomizacji otrzymali zaplanowane leczenie. W trakcie trwania badania podano 5722 z 5639 (> 99%) zaplanowanych objętości leku/placebo. Pacjenci tolerowali objętości do 50 ml/miejsce wstrzyknięcia, z dwoma do ośmiu miejsc infuzji wykorzystywanymi jednocześnie i szybkość infuzji szybkość do 50 ml/h na miejsce wstrzyknięcia (sześciu pacjentów). Maksymalna całkowita objętość infuzji wynosiła 140 ml i zastosowano ją u dwóch pacjentów. Czas infuzji wynosił około 1 godziny.

## 5.4 Skuteczność kliniczna

Definicje poszczególnych punktów końcowych ocenianych w badaniu *PATH* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Definicje punktów końcowych w badaniu *PATH*.

Punkt końcowy (źródło definicji)		Definicja
Główny punkt końcowy	Nawrót CIDP lub wykluczenie z badania ( <i>van Schaik 2016</i> )	Odsetek chorych, którzy doświadczyli nawrotu CIDP w okresie leczenia SCiG (24 tygodnie) lub byli wykluczeni z udziału w badaniu w tym czasie z jakiegokolwiek przyczyny. Nawrót CIDP definiowano jako pogorszenie (zwiększenie) całkowitego wyniku INCAT o $\geq 1$ punkt w czasie leczenia SCiG w porównaniu z wartością wyjściową (na końcu okresu, w którym podawano IVIg).
Dodatkowe punkty końcowe	Zmiana wyniku INCAT ( <i>van Schaik 2016</i> )	Mediana zmiany wyniku INCAT na końcu obserwacji w ramach leczenia SCiG w porównaniu z wartością wyjściową (na końcu okresu, w którym podawano IVIg). Wyniki tej skali mieszczą się w granicach 0-10, gdzie wyższe wartości świadczą o wyższym stopniu niepełnosprawności, a zmniejszenie wyniku oznacza poprawę.
	Zmiana wyniku I-RODS ( <i>van Schaik 2016</i> )	Mediana zmiany wyniku I-RODS. Zsumowane wyniki surowe osiągnięte przez chorych przekształcano w wartość centylową, która mogła mieścić się w zakresie 0 (najbardziej dotkliwe ograniczenie aktywności i udziału w życiu społecznym) do 100 (brak ograniczenia aktywności i udziału w życiu społecznym).

Punkt końcowy (źródło definicji)	Definicja
Zmiana siły chwytu ( <i>van Schaik 2016</i> )	Mediana zmiany siły chwytu (kPa). Siła chwytu mierzona była dla każdej dłoni samodzielnie przez pacjenta za pomocą ręcznego siłomierza w trzech pomiarach dla każdej z dłoni z przynajmniej 30 sekun-dowym odstępem między pomiarami wykonywanymi codziennie o stałej porze.
Zmiana siły mięśniowej MRC ( <i>van Schaik 2016</i> )	Wynik sumy MRC określany był na podstawie oceny obustronnego odwodzenia ra-mienia, zginania łokcia, prostowania nadgarstka, odwodzenia palców, zgięcia bioder, rozszerzenia kolan, zgięcia grzbietowego stopy i odginania palucha stopy. Wynik sumy MRC jest sumą dla wszystkich 16 grup mięśniowych i mieści się w zakresie od 0 (nie-dowład) do 80 (siła normalna). Zwiększenie wyniku oznacza poprawę.
Czas do wystąpienia nawrotu choroby lub wykluczenia z badania z jakiegokolwiek przyczyny w okresie leczenia SCIg ( <i>van Schaik 2016</i> )	Nawrót CIDP definiowano jako pogorszenie (zwiększenie) całkowitego wyniku INCAT o $\geq 1$ punkt w czasie leczenia SCIg w porównaniu z wartością wyjściową (na końcu etapu, w którym podawano IVIg).
Ocena za pomocą kwe-stionariusza EQ-5D ( <i>van Schaik 2016</i> )	Narzędzie EQ-5D ( <i>EuroQoL 5-Dimension Questionnaire</i> ), służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza doty-czącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).
Ocena satysfakcji z lecze-nia za pomocą kwestio-nariusza TSQM ( <i>van Schaik 2016</i> )	Kwestionariusz TSQM ( <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> ) składa się z 14 części oceniających ogólną satysfakcję chorego z otrzymywanego leczenia. Osiągane wyniki znajdują się w zakresie 0 (brak zadowolenia) do 100 (pełne zadowo-lenie)
Ocena za pomocą kwe-stionariusza WPAI-GH ( <i>van Schaik 2016</i> )	Kwestionariusz WPAI-GH ( <i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for General Health</i> ) ocenia wpływ ogólnego stanu zdrowia i nasilenia objawów na produktywność w pracy i codzienną aktywność. Wyższy wynik wskazuje na znaczne obniżenie aktywności i mniejszą produktywność.
Ocena preferencji chore-go	Ocena preferencji chorego (leczenie IVIg vs SCIg) oparta była o wyniki kwestionariu-sza, w którym przewidziano trzy główne odpowiedzi: preferują leczenie obecne (SCIg), preferują poprzednie leczenie (IVIg), nie mam preferencji oraz z przyczyn takich preferencji, wybieranych przez chorego z predefiniowanej listy.

^ analiza eksploracyjna.

Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w rozdziałach poniżej. W ramach ana-lizy porównano immunoglobulinę ludzką normalną podawaną podskórnie w dawce 0,2 g/kg mc. (SCIg 0,2 g/kg mc.) lub 0,4 g/kg mc. (SCIg 0,4 g/kg mc.) z placebo (PBO), w miarę możliwości prezentując obliczenia własne oraz obliczenia wykonane przez autorów publikacji, co zostało odpowiednio zazna-czone w opisie.

#### 5.4.1 Nawrót CIDP lub wykluczenie z badania

Informacje odnośnie odsetka pacjentów z nawrotem CIDP lub wykluczonych z badania *PATH*, których oszacowane stanowiło główny punkt końcowy w tej próbie, przedstawiono w tabeli poniżej. W głównej publikacji opisującej to badanie (*van Schaik 2018*) przedstawiono informacje odnośnie wyników w całej analizowanej populacji badania (analiza ITT) oraz wyniki analiz dodatkowych.

Tabela 15. Nawrót CIDP lub wykluczenie z badania; SCIg 0,2 g/kg mc. lub SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie PATH.

SCIg 0,2 g/kg mc.		SCIg 0,4 g/kg mc.		PBO		SCIg 0,2 g/kg mc. vs PBO			SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO		
N	n (%) [95% CI]	N	n (%) [95% CI]	N	n (%) [95% CI]	ARR (Wilson score 95% CI), p	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	ARR (Wilson score 95% CI), p	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
analiza ITT (van Schaik 2018)											
57	22 (39%) [27; 52]	58	19 (33%) [22; 46]	57	36 (63%) [50; 74]	<b>-25% (-41; -6), p = 0,007</b>	<b>0,61 (0,42; 0,90) p = 0,0117</b>	<b>-0,25 (-0,42; -0,07) NNH = 5 (3; 15) p = 0,0068</b>	<b>-30% (-46; -12), p = 0,001</b>	<b>0,52 (0,34; 0,79) p = 0,0021</b>	<b>-0,30 (-0,48; -0,13) NNH = 4 (3; 8) p = 0,0006</b>
analiza per protocol (van Schaik 2018)											
54	21 (39%) [27; 52]	47	12 (26%) [15; 40]	52	33 (63%) [50; 75]	<b>-25% (-41; -6), p = 0,01</b>	<b>0,61 (0,41; 0,91) p = 0,0146</b>	<b>-0,25 (-0,43; -0,06) NNH = 5 (3; 17) p = 0,0090</b>	<b>-38% (-54; 18), p = 0,001</b>	<b>0,40 (0,24; 0,68) p = 0,0008</b>	<b>-0,38 (-0,56; -0,20) NNH = 3 (2; 6) p &lt; 0,0001</b>
analiza relapse <sup>1</sup> (van Schaik 2018)											
57	19 (33%) [22; 46]	58	11 (19%) [11; 31]	57	32 (56%) [43,3; 68,2]	<b>-23% (-39; 5), p = 0,01</b>	<b>0,59 (0,39; 0,92) p = 0,0183</b>	<b>-0,23 (-0,41; -0,05) NNH = 5 (3; 20) p = 0,0119</b>	<b>-37% (-52; -20), p &lt; 0,0001</b>	<b>0,34 (0,19; 0,60) p = 0,0002</b>	<b>-0,37 (-0,54; -0,21) NNH = 3 (2; 5) p &lt; 0,0001</b>
analiza mixed-case <sup>2</sup> (van Schaik 2018)											
57	19 (33%) [22; 46]	58	14 (24%) [15; 37]	57	34 (60%) [47; 71]	<b>-26% (-42; -8), p = 0,004</b>	<b>0,56 (0,37; 0,85) p = 0,0072</b>	<b>-0,26 (-0,44; -0,09) NNH = 4 (3; 12) p = 0,0035</b>	<b>36% (-50; -18), p = 0,0001</b>	<b>0,40 (0,24; 0,67) p = 0,0004</b>	<b>-0,36 (-0,52; -0,19) NNH = 3 (2; 6) p &lt; 0,0001</b>
analiza complete case <sup>3</sup> (van Schaik 2018)											
54	19 (35%) [24; 49]	50	11 (22%) [13; 35]	53	32 (60%) [47; 72]	<b>-25% (-42; -6), p = 0,008</b>	<b>0,58 (0,38; 0,89) p = 0,0123</b>	<b>-0,25 (-0,44; -0,07) NNH = 4 (3; 15) p = 0,0070</b>	<b>-38% (-19,5; -20), p &lt; 0,0001</b>	<b>0,36 (0,21; 0,64) p = 0,0005</b>	<b>-0,38 (-0,56; -0,21) NNH = 3 (2; 5) p &lt; 0,0001</b>

ARR bezwzględne zmniejszenie ryzyka (z ang. *absolute risk reduction*);

- pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu z powodów innych niż nawrót CIDP zostali uznani za osoby bez nawrotu choroby;
- pacjenci, którzy mieli nawrót, w tym chorzy, którzy byli wykluczeni z udziału w badaniu po decyzji badacza (z uwagi na bezpieczeństwo lub ogólny stan zdrowia, które mogły ulec pogorszeniu) lub którzy otrzymali leczenie zabronione były porównywani z pacjentami bez nawrotu choroby, w tym pacjentami, którzy zostali wykluczeni z innych przyczyn;
- pacjenci z nawrotem byli porównywani z chorymi bez nawrotu, z wykluczeniem chorych którzy byli wykluczeni z udziału w badaniu

- \* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W trakcie trwania badania *PATH* nawrót choroby lub wykluczenie z badania odnotowano u 22 pacjentów (39% [95% CI: 27; 52]) z grupy SClg 0,2 g/kg mc., 19 pacjentów (33% [95% CI: 22; 46]) z grupy SClg 0,4 g/kg mc. i 36 pacjentów (63% [95% CI: 50; 74]) pacjentów z grupy PBO. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego (ocena autorów badania) wyniosło -25% (95% CI: -41; -6),  $p = 0,007$  dla porównania SClg 0,2 g/kg mc. vs PBO i -30% (95% CI: -46; -12),  $p = 0,001$  dla porównania SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO. Wyniki były istotne statystycznie.

Wyniki dodatkowych analiz nie zmieniały powyższego wniosku.

#### 5.4.2 Prawdopodobieństwo osiągnięcia głównego punktu końcowego

Autorzy publikacji *van Schaik 2018* przedstawili także informacje na temat skumulowanego prawdopodobieństwa wystąpienia głównego punktu końcowego w danym czasie (nawrót CIDP lub wykluczenie z badania) oszacowane na podstawie krzywych Kaplana-Meiera. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego lub nawrotu; SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie *PATH*.

SClg 0,2 g/kg mc. % (95% CI)	SClg 0,4 g/kg mc. % (95% CI)	PBO % (95% CI)	SClg 0,2 g/kg mc. vs PBO HR (95% CI), p	SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO HR (95% CI), p
Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia głównego punktu końcowego				
39,0% (27,7; 53,1)	33,7% (22,8; 47,8)	63,2% (50,9; 75,4)	<b>0,49 (0,29; 0,84), p = 0,007</b>	<b>0,38 (0,22; 0,67), p = 0,0005</b>
Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby				
35,0% (23,9; 49,3)	22,4% (12,9; 37,2)	58,8% (46,1; 72,0)	<b>0,48 (0,27; 0,85), p = 0,009</b>	<b>0,25 (0,12; 0,49), p &lt; 0,0001</b>

Prawdopodobieństwo nawrotu lub wykluczenia z badania w danym czasie było znamienne niższe w obu grupach otrzymujących SClg w porównaniu do placebo w okresie 24 tygodni obserwacji. Hazard wystąpienia głównego punktu końcowego wśród pacjentów przyjmujących SClg w niższej dawce (0,2 g/kg mc.) zmniejszył się o 51%: HR = 0,49 (95% CI: 0,29; 0,84),  $p = 0,007$  w porównaniu do grupy placebo, natomiast dla chorych przyjmujących SClg w wyższej dawce (0,4 g/kg mc.) o 62% w porównaniu do placebo, HR = 0,38 (95% CI: 0,22; 0,67),  $p = 0,0005$ .

Podobnie, ryzyko nawrotu choroby w danym czasie było znamienne niższe wśród pacjentów otrzymujących SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. w porównaniu do placebo, odpowiednio: HR = 0,48 (95% CI: 0,27; 0,85),  $p = 0,009$  i HR = 0,25 (95% CI: 0,12; 0,49),  $p < 0,0001$ .

### 5.4.3 Zmiana wyniku całkowitego INCAT

W publikacji głównej przedstawiono mediany zmiany wyniku całkowitego oceny wg skali INCAT (*van Schaik 2018*), powszechnie stosowanego narzędzia służącego do oceny stanu pacjentów w zakresie sprawności kończyny górnej i dolnej. Wyniki tej skali mieszczą się w granicach 0-10, a zmniejszenie wyniku oznacza poprawę. Dane odnalezione w publikacji zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Zmiana wyniku całkowitego INCAT; SCIg 0,2 g/kg mc. lub SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie *PATH*.

SCIg 0,2 g/kg mc. (N = 57)	SCIg 0,4 g/kg mc. (N = 58)	PBO (N = 57)	SCIg 0,2 g/kg mc. vs PBO	SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO
mediana zmian (IQR)	mediana zmian (IQR)	mediana zmian (IQR)	różnica zmian (95% CI), p	różnica zmian (95% CI), p
0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,0)	1,0 (0,0; 2,0)	<b>0,0 (-1,0; 0,0), p = 0,0046</b>	<b>-1,0 (-1,0; 0,0), p &lt; 0,0001</b>

W ocenie zmiany wyniku całkowitego skali INCAT (różnica median między grupami) wykazano osiągnięcie znamiennej poprawy wśród pacjentów poddanych leczeniu SCIg w dawce 0,2 g/kg mc. w porównaniu do placebo (p = 0,0046) oraz leczeniu SCIg w dawce 0,4 g/kg mc. w porównaniu do placebo (p < 0,0001).

### 5.4.4 Zmiana wyniku I-RODS

Zastosowanie kwestionariusza I-RODS ma na celu ocenę aktywności i udziału w życiu społecznym pacjentów. Zmiany wyniku I-RODS osiągnięte przez chorych z badania *PATH* w trakcie okresu leczenia immunoglobuliną ludzką w podaniu podskórnym przedstawione w publikacji *van Schaik 2018* zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 18. Zmiana wyniku I-RODS; SCIg 0,2 g/kg mc. lub SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie *PATH*.

SCIg 0,2 g/kg mc. (N = 57)	SCIg 0,4 g/kg mc. (N = 58)	PBO (N = 57)	SCIg 0,2 g/kg mc. vs PBO	SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO
mediana zmian (IQR)	mediana zmian (IQR)	mediana zmian (IQR)	różnica zmian (95% CI), p	różnica zmian (95% CI), p
-2,0 (-7,0; 2,0)	0,0 (-2,0; 3,5)	-3,0 (-16; 0,0)	3,0 (0,0; 9,0), p = 0,03	<b>5,0 (2,0; 9,0), p = 0,0002</b>

Istotną statystycznie poprawę wyniku kwestionariusza I-RODS odnotowano wśród pacjentów leczonych SCIg w dawce 0,4 g/kg mc. w porównaniu do placebo: różnica median między grupami wyniosła 5,0 (95 % CI: 2,0; 9,0), p = 0,0002. W podgrupie chorych otrzymujących immunoglobulinę ludzką normalną w niższej dawce (0,2 g/kg mc.) mediana zmiany wyniku kwestionariusza I-RODS wyniosła -2,0



(IQR: -7,0; 2,0) i była niższa niż w grupie placebo, -3,0 (IQR: -16; 0,0), jednak różnice pomiędzy grupami nie były istotne w ocenie autorów (testy jednostronne, próg istotności 0,025): 3,0 (95% CI: 0,0; 9,0),  $p = 0,03$ .

#### 5.4.5 Zmiana siły chwytu

Autorzy publikacji *van Schaik 2018* przedstawili wyniki oceny siły chwytu. Zmiana tego parametru uznawana jest za miarę powrotu do zdrowia chorych w zakresie funkcjonalności ramion. Dane odnalezione w publikacji zebrano poniżej.

Tabela 19. Zmiana siły chwytu; SCIg 0,2 g/kg mc. lub SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie *PATH*.

SCIg 0,2 g/kg mc. (N = 57)	SCIg 0,4 g/kg mc. (N = 58)	PBO (N = 57)	SCIg 0,2 g/kg mc. vs PBO	SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO
mediana zmian (IQR) [kPa]	mediana zmian (IQR) [kPa]	mediana zmian (IQR) [kPa]	różnica zmian (95% CI), p	różnica zmian (95% CI), p
dłoń dominująca				
64,0 (55,5; 87,0)	66,7 (43,3; 90,7)	-6,6 (36,0; 75,3)	<b>7,6 (2,0; 14,0), p = 0,004</b>	<b>5,7 (0,7; 11,7), p = 0,01</b>
dłoń niedominująca				
-0,4 (-10,3; 7,0)	-1,7 (-6,0; 4,6)	-8,3 (-24,7; 1,7)	<b>8,3 (1,7; 15,0), p = 0,005</b>	<b>8,3 (2,4; 15,6), p = 0,002</b>

W okresie leczenia immunoglobuliną ludzką normalną podawaną podskórnie u chorych SCIg w niskiej oraz wysokiej dawce odnotowano zwiększenie siły chwytu dłoni dominującej, mediana zmian wyniosła odpowiednio 64,0 kPa (IQR: 55,5; 87,0) oraz 66,7 kPa (IQR: 43,3; 90,7), podczas gdy w grupie placebo obserwowano pogorszenie w zakresie tego parametru, mediana zmian -6,6 kPa (IQR: 36,0; 75,3). Odnotowane różnice w medianach między grupami interwencji i kontroli były istotne statystycznie, odpowiednio 7,6 (95% CI: 2,0; 14,0),  $p = 0,004$  dla porównania SCIg 0,2 g/kg mc. vs PBO oraz 5,7 (95% CI: 0,7; 11,7),  $p = 0,01$  dla porównania SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO.

W ocenie zmiany siły uścisku dłoni niedominującej we wszystkich grupach obserwowano pogorszenie wyników, jednak analiza zmian różnic między grupami wykazała istnienie znamienych różnic na korzyść podania immunoglobuliny ludzkiej normalnej, odpowiednio 8,3 (95% CI: 1,7; 15,0),  $p = 0,005$  dla porównania SCIg 0,2 g/kg mc. vs PBO 8,3 (95% CI: 2,4; 15,6),  $p = 0,002$  dla porównania SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO.

### 5.4.6 Zmiana stężenia IgG w surowicy

Wyniki oceny zmiany stężenia IgG w surowicy przedstawione w załączniku do publikacji *van Schaik 2018* zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 20. Zmiana stężenia IgG w surowicy; SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie *PATH*.

SClg 0,2 g/kg mc.		SClg 0,4 g/kg mc.		PBO		SClg 0,2 g/kg mc. vs PBO	SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO
n	średnia zmiana (SD)	n	średnia zmiana (SD)	n	średnia zmiana (SD)	różnica średnich zmian (95% CI), p*	różnica średnich zmian (95% CI), p*
51	-0,9 (2,84)	55	4,1 (2,70)	48	-4,4 (3,40)	<b>3,5 (2,26; 4,74), p &lt; 0,001</b>	<b>8,5 (7,30; 9,70), p &lt; 0,001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Jak podają autorzy publikacji *van Schaik 2018* po podaniu ostatniej dawki immunoglobuliny ludzkiej normalnej podskórnie wśród chorych z grupy SClg 0,4 g/kg mc. odnotowano wzrost stężenia IgG w surowicy, w grupie SClg 0,2 g/kg mc. wartość utrzymywała się na stałym poziomie, natomiast w grupie PBO spadła. Odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami interwencji i kontroli w zakresie różnicy średniej zmian stężenia IgG w surowicy, MD = 3,5 (95% CI: 2,26; 4,74), p < 0,001 dla porównania SClg 0,2 g/kg mc. vs PBO oraz MD = 8,5 (95% CI: 7,30; 9,70), p < 0,001 dla porównania SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO.

### 5.4.7 Zmiana siły mięśniowej MRC

W publikacji *van Schaik 2018* przedstawiono również wyniki oceny siły mięśniowej wg MRC. Wynik całkowity dla tej skali mieści się w zakresie od 0 (paraliż) do 80 (siła normalna), a zwiększenie wyniku oznacza poprawę.

Tabela 21. Zmiana siły mięśniowej MRC; SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie *PATH*.

SClg 0,2 g/kg mc.	SClg 0,4 g/kg mc.	PBO	SClg 0,2 g/kg mc. vs PBO	SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO
mediana zmian (IQR)	mediana zmian (IQR)	mediana zmian (IQR)	różnica zmian (95% CI), p	różnica zmian (95% CI), p
0,0 (-2,0; 2,0)	0,0 (-2,0; 1,0)	-2,0 (-6,0; 0,0)	<b>2,0 (1,0; 4,0), p = 0,003</b>	<b>2,0 (1,0; 4,0), p = 0,002</b>

W obu grupach chorych przyjmujących immunoglobulinę ludzką normalną podawaną podskórnie odnotowano istotne statystycznie zwiększenie siły mięśniowej w porównaniu do placebo. Różnica median zmian dla SClg 0,2 g/kg mc. vs PBO wyniosła 2,0 (95% CI: 1,0; 4,0), p = 0,003, natomiast dla SClg 0,4 g/kg mc. 2,0 (95% CI: 1,0; 4,0), p = 0,002.

### 5.4.8 Zmiana parametrów elektrofizjologicznych

Ocenę parametrów elektrofizjologicznych w obrębie nerwów ruchowych prowadzoną wśród chorych z badania *PATH* przedstawiono na plakacie *Bril 2018*. Wyniki oceny wyrażone w postaci średnich zmian w obrębie poszczególnych nerwów ruchowych i średnich zmian ocenianych parametrów zebrano poniżej.

Tabela 22. Zmiana parametrów elektrofizjologicznych w poszczególnych nerwach ruchowych; SCIg 0,2 g/kg mc. lub SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie *PATH*.

Oceniany parametr	SCIg 0,2 g/kg mc. N=57		SCIg 0,4 g/kg mc. N=58		PBO N=57		SCIg 0,2 g/kg mc. vs PBO	SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO
	n	średnia zmiana (SD)	n	średnia zmiana (SD)	n	średnia zmiana (SD)	różnica zmian (95% CI), p*	różnica zmian (95% CI), p*
<b>Latencja [ms]</b>								
Nerw pośrodkowy – łokieć	41	-0,13 (1,27)	43	-0,07 (1,11)	43	0,87 (2,15)	<b>-1,00 (-1,75; -0,25)</b> p = 0,0091	<b>-0,94 (-1,66; -0,22)</b> p = 0,0108
Nerw pośrodkowy – nadgarstek	42	-0,18 (0,87)	43	0,10 (0,93)	43	0,23 (0,95)	<b>-0,41 (-0,80; -0,02)</b> p = 0,0379	-0,13 (-0,53; 0,27) p = 0,5214
Nerw strzałkowy – kostka	27	0,56 (1,42)	35	-0,19 (0,89)	35	0,50 (1,42)	0,06 (-0,65; 0,77) p = 0,8690	<b>-0,69 (-1,25; -0,13)</b> p = 0,0149
Nerw strzałkowy – głowa kości strzałkowej	27	0,45 (1,03)	35	-0,08 (1,22)	34	1,29 (3,07)	-0,84 (-1,94; 0,26) p = 0,1354	<b>-1,37 (-2,48; -0,26)</b> p = 0,0154
Nerw strzałkowy – powierzchnia boczna dołu podkolanowego	25	0,29 (1,68)	35	-0,20 (1,80)	43	1,69 (3,68)	<b>-1,40 (-2,68; -0,12)</b> p = 0,0323	<b>-1,89 (-3,14; -0,64)</b> p = 0,0031
Nerw łokciowy – łokieć	44	0,11 (1,32)	43	-0,05 (1,23)	43	0,61 (1,81)	-0,50 (-1,17; 0,17) p = 0,1417	<b>-0,66 (-1,31; -0,01)</b> p = 0,0480
Nerw łokciowy – nadgarstek	44	-0,04 (0,44)	43	0,09 (0,76)	43	0,27 (0,84)	<b>-0,31 (-0,59; -0,03)</b> p = 0,0316	-0,18 (-0,52; 0,16) p = 0,2974
<b>Szybkość przewodzenia [m/s]</b>								
Nerw pośrodkowy	41	-0,51 (5,23)	43	1,34 (4,59)	43	-1,17 (4,70)	0,66 (-1,47; 2,79) p = 0,5436	<b>2,51 (0,55; 4,47)</b> p = 0,0122
Nerw strzałkowy	44	0,52 (3,44)	42	-0,29 (3,30)	43	-2,26 (3,94)	<b>2,78 (1,22; 4,34)</b> p = 0,0005	<b>1,97 (0,43; 3,51)</b> p = 0,0124
Nerw łokciowy	44	0,58 (4,34)	43	0,62 (8,60)	55	-1,00 (4,22)	1,58 (-0,12; 3,28) p = 0,0684	1,62 (-1,18; 4,42) p = 0,2571
<b>Amplituda CMAP [mV]</b>								
Nerw pośrodkowy – łokieć	43	-0,26 (1,39)	43	-0,33 (1,84)	55	-0,67 (1,68)	0,41 (-0,20; 1,02) p = 0,1863	0,34 (-0,37; 1,05) p = 0,3458
Nerw pośrodkowy – nadgarstek	44	-0,37 (1,44)	43	-0,32 (2,31)	53	-0,37 (1,76)	0,00 (-0,64; 0,64) p = 1,0000	0,05 (-0,79; 0,89) p = 0,9068

Oceniany parametr	SCIg 0,2 g/kg mc. N=57		SCIg 0,4 g/kg mc. N=58		PBO N=57		SCIg 0,2 g/kg mc. vs PBO	SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO
	n	średnia zmiana (SD)	n	średnia zmiana (SD)	n	średnia zmiana (SD)	różnica zmian (95% CI), p*	różnica zmian (95% CI), p*
Nerw strzałkowy – kostka	42	0,08 (0,71)	43	0,15 (0,77)	53	0,17 (1,07)	-0,09 (-0,45; 0,27) p = 0,6235	-0,02 (-0,39; 0,35) p = 0,9153
Nerw strzałkowy – głowa kości strzałkowej	42	0,15 (0,64)	43	0,09 (0,63)	53	0,04 (0,84)	0,11 (-0,19; 0,41) p = 0,4689	0,05 (-0,24; 0,34) p = 0,7391
Nerw strzałkowy – powierzchnia boczna dołu podkolanowego	42	0,03 (0,71)	42	0,13 (0,63)	53	0,12 (0,81)	-0,09 (-0,40; 0,22) p = 0,5644	0,01 (-0,28; 0,30) p = 0,9460
Nerw łokciowy – łokieć	44	-0,18 (1,42)	43	-0,31 (1,50)	55	-0,23 (1,49)	0,05 (-0,53; 0,63) p = 0,8648	-0,08 (-0,68; 0,52) p = 0,7927
Nerw łokciowy – nadgarstek	44	0,05 (1,87)	43	-0,10 (1,83)	55	-0,09 (1,43)	0,14 (-0,53; 0,81) p = 0,6819	-0,01 (-0,67; 0,65) p = 0,9765
Bloki przewodzenia [%]								
Nerw pośrodkowy	41	-0,17 (19,37)	43	3,68 (14,40)	43	5,17 (17,72)	-5,34 (-13,29; 2,61) p = 0,1880	-1,49 (-8,31; 5,33) p = 0,6687
Nerw strzałkowy	27	0,98 (46,74)	34	-11,45 (55,97)	34	-0,63 (14,57)	1,61 (-16,69; 19,91) p = 0,8631	-10,82 (-30,26; 8,62) p = 0,2753
Nerw łokciowy	44	4,99 (14,82)	43	3,50 (15,58)	43	3,19 (21,57)	1,80 (-5,99; 9,59) p = 0,6508	0,31 (-7,64; 8,26) p = 0,9391

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
CMAP – potencjały czynnościowe (z ang. *compound muscle action potential*).

W ocenie latencji w poszczególnych nerwach ruchowych odnotowano brak zmian lub nieznaczne zmiany wśród chorych leczonych SCiG oraz pogorszenie wśród chorych, którym podawano placebo. Istotnie statystycznie różnice średniej zmiany latencji na korzyść leczenia aktywnego SCiG odnotowano dla pomiarów wykonywanych w odcinkach nerw pośrodkowy – łokieć dla obu dawek (MD = -1,00 [95% CI: -1,75; -0,25], p = 0,0091 dla porównania SCiG 0,2 g/kg mc. vs PBO oraz MD = -0,94 [95% CI: -1,66; -0,22], p = 0,0108 dla porównania SCiG 0,4 g/kg mc. vs PBO), a także dla pomiarów wykonywanych w odcinku nerw strzałkowy – powierzchnia boczna dołu podkolanowego (MD = -1,40 [95% CI: -2,68; -0,12], p = 0,0323 dla porównania SCiG 0,2 g/kg mc. vs PBO oraz MD = -1,89 [95% CI: -3,14; -0,64], p = 0,0031 dla porównania SCiG 0,4 g/kg mc. vs PBO). Dodatkowo, wśród chorych przyjmujących SCiG w wyższej z dawek znamienne różnice na korzyść leczenia aktywnego względem placebo odnotowano także w ocenie przeprowadzonej dla odcinków: nerw strzałkowy – kostka (MD = -0,69 [95% CI: -1,25; -0,13], p = 0,0149), nerw strzałkowy – głowa kości strzałkowej (MD = -1,37 [95% CI: -2,48; -0,26], p = 0,0154), nerw łokciowy – łokieć (MD = -0,66 [95% CI: -1,31; -0,01], p = 0,0480), a wśród chorych

przyjmujących SClg w niższej z dawek dla odcinków: nerw pośrodkowy – nadgarstek (MD = -0,41 [95% CI: -0,80; -0,02], p = 0,0379) i nerw łokciowy – nadgarstek (MD = -0,31 [95% CI: -0,59; -0,03], p = 0,0316).

Istotnie statystycznie różnicę średniej zmiany szybkości przewodzenia na korzyść leczenia aktywnego SClg odnotowano dla pomiarów wykonywanych w obrębie nerwu strzałkowego dla obu dawek (MD = 2,78 [95% CI: 1,22; 4,34], p = 0,0005 dla porównania SClg 0,2 g/kg mc. vs PBO oraz MD = 1,97 [95% CI: 0,43; 3,51], p = 0,0124 dla porównania SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO) oraz w obrębie nerwu pośrodkowego (MD = 2,51 [95% CI: 0,55; 4,47], p = 0,0122 dla porównania SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO).

W ocenie amplitudy CMAP w poszczególnych nerwach ruchowych oraz odsetka nerwów ruchowych objętych blokami przewodzenia nie odnotowano istotnych zmian w żadnej z grup.

Tabela 23. Zmiana parametrów elektrofizjologicznych; SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie PATH.

Oceniany parametr	SClg 0,2 g/kg mc. N=57		SClg 0,4 g/kg mc. N=58		PBO N=57		SClg 0,2 g/kg mc. vs PBO	SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO
	n	średnia zmiana (SD)	n	średnia zmiana (SD)	n	średnia zmiana (SD)	różnica zmian (95% CI), p*	różnica zmian (95% CI), p*
Latencja proksymalna [ms]	24	0,10 (1,10)	35	-0,10 (1,11)	36	1,10 (2,27)	<b>-1,00 (-1,86; -0,14)</b> p = 0,0230	<b>-1,20 (-2,03; -0,37)</b> p = 0,0045
Latencja dystalna [ms]	29	0,10 (0,69)	35	0,00 (0,61)	36	0,40 (0,96)	-0,30 (-0,70; 0,10) p = 0,1433	<b>-0,40 (-0,77; -0,03)</b> p = 0,0356
Szybkość przewodzenia [m/s]	25	0,20 (2,04)	35	1,00 (2,71)	36	-1,60 (3,30)	<b>1,80 (0,46; 3,14)</b> p = 0,0086	<b>2,60 (1,20; 4,00)</b> p = 0,0003
Amplituda CMAP [mv]	43	-0,10 (0,83)	42	-0,10 (0,82)	43	-0,20 (0,77)	0,10 (-0,24; 0,44) p = 0,5625	0,10 (-0,24; 0,44) p = 0,5624
Bloki przewodzenia [%]	27	1,50 (19,03)	34	-0,90 (19,79)	36	3,80 (12,88)	-2,30 (-10,62; 6,02) p = 0,5880	-4,70 (-12,57; 3,17) p = 0,2419

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
CMAP – potencjały czynnościowe (z ang. *compound muscle action potential*).

Odnotowano istotne statystycznie różnice w zakresie średniej zmiany latencji proksymalnej pomiędzy grupami SClg 0,2 g/kg mc. vs PBO, MD = -1,00 (95% CI: -1,86; -0,14), p = 0,0230 oraz SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO, MD = -1,20 (95% CI: -2,03; -0,37), p = 0,0045. Dodatkowo, wśród chorych przyjmujących SClg w wyższej z dawek znamienne różnice na korzyść leczenia aktywnego względem placebo odnotowano także w ocenie średniej zmiany latencji dystalnej, MD = -0,40 (95% CI: -0,77; -0,03), p = 0,0356.

W grupach chorych przyjmujących SCIg w dawce 0,2 g/kg mc. lub 0,4 g/kg mc. odnotowano zwiększenie średniej szybkości przewodzenia względem placebo. Obserwowane różnice średniej zmiany szybkości przewodzenia między grupami były znamienne i wyniosły MD = 1,80 (95% CI: 0,46; 3,14),  $p = 0,0086$  dla porównania SCIg 0,2 g/kg mc. vs PBO oraz MD = 2,60 (95% CI: 1,20; 4,00),  $p = 0,0003$  dla porównania SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO.

#### 5.4.9 Jakość życia

W ramach badania *PATH* zaplanowano ocenę jakości życia chorych przeprowadzoną za pomocą narzędzia EQ-5D. Wyniki oceny przedstawione w załączniku do publikacji *van Schaik 2018* zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 24. Jakość życia wg EQ-5D; SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie PATH.

Element oceny wg EQ-5D	SClg 0,2 g/kg mc.		SClg 0,4 g/kg mc.		PBO		SClg 0,2 g/kg mc. vs PBO		SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO		
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	
Zdolność do poruszania się	bez zmian	54	44 (82%)*	53	41 (71%)	44	30 (53%)	1,20 (0,94; 1,52) p = 0,1432	0,13 (-0,04; 0,31) p = 0,1302	1,13 (0,88; 1,46) p = 0,3201	0,09 (-0,09; 0,27) p = 0,3119
	poprawa	54	3 (6%)*	53	4 (7%)	44	2 (4%)	1,22 (0,21; 6,99) p = 0,8216	0,01 (-0,08; 0,10) p = 0,8194	1,66 (0,32; 8,64) p = 0,5469	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,5316
	pogorszenie	54	7 (13%)*	53	8 (14%)	44	12 (21%)	0,48 (0,20; 1,10) p = 0,0837	-0,14 (-0,30; 0,02) p = 0,0781	0,55 (0,25; 1,23) p = 0,1474	-0,12 (-0,28; 0,04) p = 0,1434
Samoopieka	bez zmian	54	39 (72%)*	53	44 (76%)	44	34 (60%)	0,93 (0,74; 1,18) p = 0,5651	-0,05 (-0,22; 0,12) p = 0,5651	1,07 (0,88; 1,31) p = 0,4848	0,06 (-0,10; 0,22) p = 0,4811
	poprawa	54	8 (15%)*	53	3 (5%)	44	1 (2%)	6,52 (0,85; 50,15) p = 0,0717	<b>0,13 (0,02; 0,23)</b> <b>p = 0,0186</b>	2,49 (0,27; 23,11) p = 0,4220	0,03 (-0,04; 0,11) p = 0,3837
	pogorszenie	54	7 (13%)*	53	6 (10%)	44	9 (16%)	0,63 (0,26; 1,56) p = 0,3227	-0,07 (-0,22; 0,07) p = 0,3247	0,55 (0,21; 1,43) p = 0,2235	-0,09 (-0,24; 0,06) p = 0,2219
Codzienna aktywność	bez zmian	54	41 (76%)*	53	44 (76%)	44	29 (51%)	1,15 (0,89; 1,49) p = 0,2866	0,10 (-0,08; 0,28) p = 0,2770	1,26 (0,99; 1,61) p = 0,0648	0,17 (0,00; 0,34) p = 0,0522
	poprawa	54	5 (9%)*	53	4 (7%)	44	1 (2%)	4,07 (0,49; 33,60) p = 0,1919	0,07 (-0,02; 0,16) p = 0,1238	3,32 (0,39; 28,64) p = 0,2749	0,05 (-0,03; 0,14) p = 0,2165
	pogorszenie	54	8 (15%)*	53	5 (9%)	44	14 (25%)	0,47 (0,22; 1,01) p = 0,0523	<b>-0,17 (-0,34; 0,00)</b> <b>p = 0,0461</b>	<b>0,30 (0,12; 0,76)</b> <b>p = 0,0112</b>	<b>-0,22 (-0,38; -0,07)</b> <b>NNH = 5 (3; 16)</b> <b>p = 0,0057</b>
Ból lub dyskomfort	bez zmian	54	48 (89%)*	53	39 (67%)	44	30 (53%)	<b>1,30 (1,04; 1,63)</b> <b>p = 0,0196</b>	<b>0,21 (0,05; 0,37)</b> <b>NNH = 5 (3; 22)</b> <b>p = 0,0118</b>	1,08 (0,83; 1,40) p = 0,5629	0,05 (-0,13; 0,24) p = 0,5601
	poprawa	54	2 (4%)*	53	9 (16%)	44	7 (12%)	0,23 (0,05; 1,06) p = 0,0602	-0,12 (-0,24; 0,00) p = 0,0448	1,07 (0,43; 2,63) p = 0,8875	0,01 (-0,14; 0,16) p = 0,8871
	pogorszenie	54	4 (7%)*	53	5 (9%)	44	7 (12%)	0,47 (0,15; 1,49)	-0,09 (-0,21; 0,04)	0,59 (0,20; 1,74)	-0,06 (-0,20; 0,07)

Element oceny wg EQ-5D	SCIg 0,2 g/kg mc.		SCIg 0,4 g/kg mc.		PBO		SCIg 0,2 g/kg mc. vs PBO		SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
							p = 0,1974	p = 0,1954	p = 0,3411	p = 0,3425
Niepokój lub przygnębianie	bez zmian	54 40 (74%)*	53 43 (74%)	44 32 (56%)	1,02 (0,80; 1,29) p = 0,8809	0,01 (-0,16; 0,19) p = 0,8808	1,12 (0,89; 1,39) p = 0,3358	0,08 (-0,08; 0,25) p = 0,3284		
	poprawa	54 7 (13%)*	53 4 (7%)	44 4 (7%)	1,43 (0,45; 4,56) p = 0,5496	0,04 (-0,08; 0,16) p = 0,5387	0,83 (0,22; 3,13) p = 0,7834	-0,02 (-0,13; 0,10) p = 0,7848		
	pogorszenie	54 7 (13%)*	53 6 (10%)	44 8 (14%)	0,71 (0,28; 1,81) p = 0,4773	-0,05 (-0,20; 0,09) p = 0,4804	0,62 (0,23; 1,66) p = 0,3434	-0,07 (-0,21; 0,07) p = 0,3448		

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.



Jak zaznaczyli autorzy publikacji *van Schaik 2018* jakość życia chorych leczonych immunoglobuliną ludzką normalną w podaniu podskórnym była lepsza w porównaniu z grupą kontrolną.

Dla domeny kwestionariusza EQ-5D oceniającej codzienną aktywność wykazano istotną statystycznie różnicę w ryzyku względnym wystąpienia jej pogorszenia, które było niższe wśród pacjentów leczonych SCIg 0,4 g/kg mc. w porównaniu do placebo, RR = 0,30 (95% CI: 0,12; 0,76), p = 0,0112; RD = -0,22 (95% CI: -0,38; -0,07), NNH = 5 (95% CI: 3; 16), p = 0,0057.

Dla domeny oceniającej ból lub dyskomfort odnotowano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa braku zmian w obrębie tej domeny wśród pacjentów przyjmujących SCIg 0,2 g/kg mc. w porównaniu do placebo RR = 1,30 (95% CI: 1,04; 1,63), p = 0,0196; RD = 0,21 (95% CI: 0,05; 0,37), NNH = 5 (95% CI: 3; 22), p = 0,0118, co świadczy o braku pogorszenia jakości życia wywołanego bólem lub dyskomfortem.

#### 5.4.10 Ocena satysfakcji z leczenia i preferencji pacjentów

W ocenie leczenia immunoglobuliną ludzką podawaną podskórną ujęto także wyniki dla kwestionariusza TSQM, odnoszącego się do satysfakcji z otrzymywanego leczenia oraz ocenę preferencji chorego. Dane zamieszczone w załączniku do publikacji *van Schaik 2018* przedstawiono poniżej.

Tabela 25. Satysfakcja z leczenia i preferencje pacjentów; SCIg 0,2 g/kg mc. lub SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie PATH.

Element oceny		SCIg 0,2 g/kg mc.		SCIg 0,4 g/kg mc.		PBO		SCIg 0,2 g/kg mc. vs PBO		SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
TSQM											
Łatwość stosowania	Łatwe	54	49 (91%)	55	44 (80%)	45	42 (93%)	0,97 (0,87; 1,09) p = 0,6328	-0,03 (-0,13; 0,08) p = 0,6325	<b>0,86 (0,74; 1,00)</b> p = 0,0490	<b>-0,13 (-0,26; 0,00)</b> NNH = 8 (4; 203) p = 0,0418
	Trudne	54	5 (9%)	55	11 (20%)	45	3 (7%)	1,39 (0,35; 5,50) p = 0,6397	0,03 (-0,08; 0,13) p = 0,6325	3,00 (0,89; 10,10) p = 0,0762	<b>0,13 (0,00; 0,26)</b> p = 0,0418
Preferencje pacjentów w odniesieniu do leczenia											
Preferuję leczenie SC		57	30 (53%)	58	31 (53%)	57	22 (39%)	1,36 (0,91; 2,05) p = 0,1379	0,14 (-0,04; 0,32) p = 0,1286	1,38 (0,92; 2,08) p = 0,1161	0,15 (-0,03; 0,33) p = 0,1061
Jestem zadowolony z częstości podania leczenia SC		57	16 (28%)	58	14 (24%)	57	9 (16%)	1,78 (0,86; 3,69) p = 0,1221	0,12 (-0,03; 0,27) p = 0,1091	1,53 (0,72; 3,25) p = 0,2695	0,08 (-0,06; 0,23) p = 0,2599
Wierzę, że leczenie SC zapewnia mi większą niezależność		57	25 (44%)	58	27 (47%)	57	15 (26%)	1,67 (0,99; 2,82) p = 0,0562	<b>0,18 (0,00; 0,35)</b> p = 0,0459	<b>1,77 (1,06; 2,96)</b> p = 0,0298	<b>0,20 (0,03; 0,37)</b> NNH = 5 (3; 33) p = 0,0210
Uważam, że leczenie SC wiąże się z mniejszą liczbą skutków ubocznych		57	14 (25%)	58	15 (26%)	57	7 (12%)	2,00 (0,87; 4,59) p = 0,1015	0,12 (-0,02; 0,26) p = 0,0867	2,11 (0,93; 4,78) p = 0,0748	0,14 (-0,01; 0,28) p = 0,0595
Wierzę, że obecna terapia (leczenie SC) pochłania mi mniej czasu		57	19 (33%)	58	18 (31%)	57	14 (25%)	1,36 (0,76; 2,44) p = 0,3059	0,09 (-0,08; 0,25) p = 0,2995	1,26 (0,70; 2,29) p = 0,4411	0,06 (-0,10; 0,23) p = 0,4372
Obecne leczenie (SC) działa lepiej		57	8 (14%)	58	12 (21%)	57	5 (9%)	1,60 (0,56; 4,60) p = 0,3827	0,05 (-0,06; 0,17) p = 0,3751	2,36 (0,89; 6,27) p = 0,0852	0,12 (-0,01; 0,25) p = 0,0670
Preferuję leczenie SC z innych powodów		57	2 (4%)	58	5 (9%)	57	0 (0%)	5,00 (0,25; 101,89) p = 0,2954	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,2311	10,81 (0,61; 191,16) p = 0,1043	<b>0,09 (0,01; 0,16)</b> p = 0,0301
Preferuję leczenie IV		57	10 (18%)	58	11 (19%)	57	14 (25%)	0,71 (0,35; 1,47)	-0,07 (-0,22; 0,08)	0,77 (0,38; 1,55)	-0,06 (-0,21; 0,09)

Element oceny	SClg 0,2 g/kg mc.		SClg 0,4 g/kg mc.		PBO		SClg 0,2 g/kg mc. vs PBO		SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
							p = 0,3622	p = 0,3563	p = 0,4691	p = 0,4663
Jestem zadowolony z częstości podania leczenia IV	57	2 (4%)	58	5 (9%)	57	5 (9%)	0,40 (0,08; 1,98) p = 0,2611	-0,05 (-0,14; 0,03) p = 0,2390	0,98 (0,30; 3,21) p = 0,9770	0,00 (-0,10; 0,10) p = 0,9770
Wierzę, że leczenie IV zapewnia mi większą niezależność	57	3 (5%)	58	4 (7%)	57	3 (5%)	1,00 (0,21; 4,75) p = 1,0000	0,00 (-0,08; 0,08) p = 1,0000	1,31 (0,31; 5,60) p = 0,7152	0,02 (-0,07; 0,10) p = 0,7137
Uważam, że leczenie IV wiąże się z mniejszą ilością skutków ubocznych	57	2 (4%)	58	5 (9%)	57	1 (2%)	2,00 (0,19; 21,44) p = 0,5669	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5579	4,91 (0,59; 40,76) p = 0,1402	0,07 (-0,01; 0,15) p = 0,0920
Wierzę, że poprzednia terapia (leczenie IV) pochłaniała mi mniej czasu	57	3 (5%)	58	4 (7%)	57	3 (5%)	1,00 (0,21; 4,75) p = 1,0000	0,00 (-0,08; 0,08) p = 1,0000	1,31 (0,31; 5,60) p = 0,7152	0,02 (-0,07; 0,10) p = 0,7137
Poprzednie leczenie (IV) działa lepiej	57	7 (12%)	58	4 (7%)	57	8 (14%)	0,88 (0,34; 2,25) p = 0,7820	-0,02 (-0,14; 0,11) p = 0,7817	0,49 (0,16; 1,54) p = 0,2232	-0,07 (-0,18; 0,04) p = 0,2087
Preferuję leczenie IV z innych powodów	57	2 (4%)	58	0 (0%)	57	1 (2%)	2,00 (0,19; 21,44) p = 0,5669	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5579	0,33 (0,01; 7,88) p = 0,4917	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4651
Brak preferencji	57	3 (5%)	58	0 (0%)	57	1 (2%)	3,00 (0,32; 27,99) p = 0,3349	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,3065	0,33 (0,01; 7,88) p = 0,4917	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4651
Brak danych	57	14 (25%)	58	16 (28%)	57	20 (35%)	0,70 (0,39; 1,25) p = 0,2248	-0,11 (-0,27; 0,06) p = 0,2163	0,79 (0,46; 1,36) p = 0,3882	-0,08 (-0,24; 0,09) p = 0,3845

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, 135 (88%) chorych ze wszystkich grup deklarowało, że samodzielne podanie było dla nich łatwe, odpowiednio 42 (93%) w grupie placebo, 49 (91%) w grupie SClg 0,2 g/kg mc. i 44 (80%) w grupie SClg 0,4 g/kg mc. (istotnie statystycznie różnice SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO, RR = 0,86 [95% CI: 0,74; 1,00], p = 0,0490; RD = -0,13 [95% CI: -0,26; 0,00], NNH = 8 [95% CI: 4; 203], p = 0,0418).

Większość chorych włączonych do badania preferowała leczenie podskórne, po 53% wśród chorych otrzymujących SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc.. W opinii chorych podanie podskórne raz w tygodniu w porównaniu do podania dożylnego raz w miesiącu zapewnia większą niezależność (odpowiednio 44% i 47% chorych z grup SClg 0,2 g/kg mc. i SClg 0,4 g/kg mc.) i powoduje mniej działań ubocznych (25% i 26% chorych z grup SClg 0,2 g/kg mc. i SClg 0,4 g/kg mc.).

## 5.5 Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej podskórnie w porównaniu do placebo w badaniu *PATH* opisano w publikacji *van Schaik 2018* wraz z suplementem. Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i przyjęli przynajmniej jedną dawkę ocenianego leku, jednak finalnie liczba pacjentów uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa pokrywała się z liczbą chorych włączonych do analizy ITT.

### 5.5.1 Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq$ 5% pacjentów

Dane dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w badaniu *PATH* zebrano w tabeli poniżej. W publikacji *van Schaik 2018* podano dane o najczęściej występujących AEs, które wystąpiły u  $\geq$  5% pacjentów w dowolnej z grup.

Tabela 26. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów; SCIg 0,2 g/kg mc. lub SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie PATH.

AEs występujące u $\geq 5\%$ pacjentów	SCIg 0,2 g/kg mc. N = 57		SCIg 0,4 g/kg mc. N = 58		PBO N = 57		SCIg 0,2 g/kg mc. vs PBO		SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO	
	liczba wstrzyknięć = 2007	liczba zdarzeń (częstość/wstrzyknięcie)	liczba wstrzyknięć = 2218	liczba zdarzeń (częstość/wstrzyknięcie)	liczba wstrzyknięć = 1514	liczba zdarzeń (częstość/wstrzyknięcie)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Jakiegokolwiek AEs wymagające leczenia	33 (58%)	158 (0,08)	30 (52%)	114 (0,05)	21 (37%)	52 (0,034)	<b>1,57 (1,05; 2,36)</b> p = 0,0290	<b>0,21 (0,03; 0,39)</b> NNH = 5 (3; 32) p = 0,0213	1,40 (0,92; 2,14) p = 0,1143	0,15 (-0,03; 0,33) p = 0,1042
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	16 (28%)	60 (0,03)	18 (31%)	52 (0,02)	6 (11%)	10 (0,007)	<b>2,67 (1,12; 6,32)</b> p = 0,0260	<b>0,18 (0,03; 0,32)</b> NNH = 6 (4; 30) p = 0,0149	<b>2,95 (1,26; 6,89)</b> p = 0,0125	<b>0,21 (0,06; 0,35)</b> NNH = 5 (3; 17) p = 0,0050
Zmęczenie	5 (9%)	5 (0,02)	0	0	1 (2%)	1 (< 0,001)	5,00 (0,60; 41,46) p = 0,1359	0,07 (-0,01; 0,15) p = 0,0893	0,33 (0,01; 7,88) p = 0,4917	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4651
Reakcje miejscowe	11 (19%)	54 (0,03)	17 (29%)	49 (0,02)	4 (7%)	7 (0,005)	2,75 (0,93; 8,13) p = 0,0674	<b>0,12 (0,00; 0,24)</b> p = 0,0486	<b>4,18 (1,50; 11,65)</b> p = 0,0063	<b>0,22 (0,09; 0,36)</b> NNH = 5 (3; 12) p = 0,0012
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	5 (9%)	11 (0,005)	10 (17%)	28 (0,013)	0	0	11,00 (0,62; 194,41) p = 0,1018	<b>0,09 (0,01; 0,17)</b> p = 0,0297	<b>20,64 (1,24; 344,20)</b> p = 0,0350	<b>0,17 (0,07; 0,27)</b> NNH = 6 (4; 14) p = 0,0008
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	5 (9%)	8 (0,004)	6 (10%)	8 (0,004)	2 (4%)	2 (0,001)	2,50 (0,51; 12,36) p = 0,2611	0,05 (-0,03; 0,14) p = 0,2390	2,95 (0,62; 14,00) p = 0,1738	0,07 (-0,02; 0,16) p = 0,1444
Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	2 (4%)	10 (0,005)	3 (5%)	3 (0,001)	1 (2%)	1 (< 0,001)	2,00 (0,19; 21,44) p = 0,5669	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5579	2,95 (0,32; 27,51) p = 0,3427	0,03 (-0,03; 0,10) p = 0,3131
Wzrost ciepłoty tkanek w miejscu wstrzyknięcia	0	0	3 (5%)	3 (0,001)	0	0	-	-	6,88 (0,36; 130,29) p = 0,1986	0,05 (-0,01; 0,12) p = 0,1177
Ból w miejscu wstrzyknięcia	3 (5%)	15 (0,007)	2 (3%)	2 (< 0,001)	2 (4%)	2 (0,001)	1,50 (0,26; 8,64) p = 0,6500	0,02 (-0,06; 0,09) p = 0,6471	0,98 (0,14; 6,74) p = 0,9859	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9859

AEs występujące u ≥ 5% pacjentów	SClg 0,2 g/kg mc. N = 57 liczba wstrzyknięć = 2007		SClg 0,4 g/kg mc. N = 58 liczba wstrzyknięć = 2218		PBO N = 57 liczba wstrzyknięć = 1514		SClg 0,2 g/kg mc. vs PBO		SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO	
	n (%)	liczba zdarzeń (częstość/ wstrzyknięcie)	n (%)	liczba zdarzeń (częstość/ wstrzyknięcie)	n (%)	liczba zdarzeń (częstość/ wstrzyknięcie)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Świąd w miejscu wstrzyknięcia	0	0	2 (3%)	3 (0,001)	0	0	-	-	4,92 (0,24; 100,18) p = 0,3006	0,03 (-0,02; 0,09) p = 0,2328
Wynacznienie w miejscu wstrzyknięcia	0	0	1 (2%)	1 (<0,001)	0	0	-	-	2,95 (0,12; 70,92) p = 0,5050	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4691
Naciek w miejscu wstrzyknięcia	0	0	1 (2%)	1 (<0,001)	1 (2%)	1 (<0,001)	0,33 (0,01; 8,01) p = 0,4983	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4670	0,98 (0,06; 15,34) p = 0,9901	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9901
Krwak w miejscu wstrzyknięcia	2 (4%)	2 (<0,001)	0	0	1 (2%)	1 (<0,001)	2,00 (0,19; 21,44) p = 0,5669	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5579	0,33 (0,01; 7,88) p = 0,4917	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4651
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	1 (2%)	1 (<0,001)	0	0	0	0	3,00 (0,12; 72,13) p = 0,4983	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4670	-	-
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	1 (2%)	6 (0,003)	0	0	0	0	3,00 (0,12; 72,13) p = 0,4983	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4670	-	-
Wysypka w miejscu wstrzyknięcia	1 (2%)	1 (<0,001)	0	0	0	0	3,00 (0,12; 72,13) p = 0,4983	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4670	-	-
Zakażenia i zarażenia	13 (23%)	18 (0,009)	6 (10%)	9 (0,004)	8 (14%)	11 (0,007)	1,63 (0,73; 3,62) p = 0,2346	0,09 (-0,05; 0,23) p = 0,2241	0,74 (0,27; 1,99) p = 0,5472	-0,04 (-0,16; 0,08) p = 0,5449
Zapalenie nosa i gardła	4 (7%)	6 (0,003)	2 (3%)	2 (<0,001)	1 (2%)	1 (<0,001)	4,00 (0,46; 34,70) p = 0,2085	0,05 (-0,02; 0,13) p = 0,1665	1,97 (0,18; 21,08) p = 0,5767	0,02 (-0,04; 0,07) p = 0,5672
Infekcje górnych dróg oddechowych	3 (5%)	3 (0,001)	2 (3%)	2 (<0,001)	2 (4%)	2 (0,001)	1,50 (0,26; 8,64) p = 0,6500	0,02 (-0,06; 0,09) p = 0,6471	0,98 (0,14; 6,74) p = 0,9859	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9859
Zakażenia układu moczowego	1 (2%)	1 (<0,001)	0	0	3 (5%)	3 (0,002)	0,33 (0,04; 3,11) p = 0,3349	-0,04 (-0,10; 0,03) p = 0,3065	0,14 (0,01; 2,66) p = 0,1908	-0,05 (-0,12; 0,01) p = 0,1158
Zaburzenia tkanki mięśniowej	10 (18%)	14 (0,007)	6 (10%)	7 (0,003)	4 (7%)	4 (0,003)	2,50 (0,83; 7,51)	0,11 (-0,01; 0,22)	1,47 (0,44; 4,95)	0,03 (-0,07; 0,14)

AEs występujące u ≥ 5% pacjentów	SClg 0,2 g/kg mc. N = 57 liczba wstrzyknięć = 2007		SClg 0,4 g/kg mc. N = 58 liczba wstrzyknięć = 2218		PBO N = 57 liczba wstrzyknięć = 1514		SClg 0,2 g/kg mc. vs PBO		SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO	
	n (%)	liczba zdarzeń (częstość/ wstrzyknięcie)	n (%)	liczba zdarzeń (częstość/ wstrzyknięcie)	n (%)	liczba zdarzeń (częstość/ wstrzyknięcie)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
wo-szkieletowej i tkanki łącznej							p = 0,1025	p = 0,0828	p = 0,5300	p = 0,5253
Bóle stawów	3 (5%)	4 (0,002)	1 (2%)	1 (< 0,001)	1 (2%)	1 (< 0,001)	3,00 (0,32; 27,99) p = 0,3349	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,3065	0,98 (0,06; 15,34) p = 0,9901	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9901
Ból pleców	3 (5%)	4 (0,002)	1 (2%)	1 (< 0,001)	1 (2%)	1 (< 0,001)	3,00 (0,32; 27,99) p = 0,3349	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,3065	0,98 (0,06; 15,34) p = 0,9901	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9901
Ból kończyn	1 (2%)	1 (< 0,001)	3 (5%)	3 (< 0,001)	0	0	3,00 (0,12; 72,13) p = 0,4983	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4670	6,88 (0,36; 130,29) p = 0,1986	0,05 (-0,01; 0,12) p = 0,1177
Zaburzenia układu nerwowego	6 (11%)	9 (0,004)	6 (10%)	7 (0,003)	4 (7%)	6 (0,004)	1,50 (0,45; 5,03) p = 0,5116	0,04 (-0,07; 0,14) p = 0,5070	1,47 (0,44; 4,95) p = 0,5300	0,03 (-0,07; 0,14) p = 0,5253
Ból głowy	4 (7%)	5 (0,002)	4 (7%)	4 (0,002)	2 (4%)	2 (0,001)	2,00 (0,38; 10,49) p = 0,4123	0,04 (-0,05; 0,12) p = 0,4001	1,97 (0,37; 10,31) p = 0,4243	0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,4114
Urazy, zatrucia i postępowanie w przypadku powikłań	7 (12%)	16 (0,008)	3 (5%)	4 (0,002)	2 (4%)	2 (0,001)	3,50 (0,76; 16,13) p = 0,1081	0,09 (-0,01; 0,19) p = 0,0784	1,47 (0,26; 8,50) p = 0,6641	0,02 (-0,06; 0,09) p = 0,6611
Upadek	3 (5%)	8 (0,004)	1 (2%)	1 (< 0,001)	0	0	7,00 (0,37; 132,51) p = 0,1947	0,05 (-0,01; 0,12) p = 0,1166	2,95 (0,12; 70,92) p = 0,5050	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4691

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia była większa w przypadku chorych otrzymujących SClg w niższej dawce (0,2 g/kg mc.) w porównaniu do placebo – 58% vs 37%. Względne ryzyko wstąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia było o 57% wyższe w grupie SClg 0,2 g/kg mc. w porównaniu do PBO: RR = 1,57 (95% CI: 1,05; 2,36), wynik ten był znamieny statystycznie ( $p = 0,0290$ ). Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 5 (95% CI: 3; 32), co oznacza, że lecząc 5 chorych SClg 0,2 g/kg mc. zamiast placebo w danym czasie, ryzykujemy wystąpienie jednego przypadku jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego wymagającego leczenia więcej. Podobnie, dla porównania częstości występowania zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania odnotowano znamienne różnice pomiędzy grupami SClg 0,2 g/kg mc. vs PBO 28% vs 11%, RR = 2,67 (95% CI: 1,12; 6,32),  $p = 0,0260$ ; NNH = 6 (95% CI: 4; 30),  $p = 0,0149$ .

Również wśród chorych przyjmujących immunoglobulinę ludzką normalną w podaniu podskórnym w dawce 0,4 g/kg mc. odnotowano zwiększoną częstość występowania zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania w porównaniu do placebo – 31% vs 11%. Względne ryzyko wstąpienia takich zdarzeń niepożądanych wyniosło RR = 2,95 (95% CI: 1,26; 6,89), wynik ten był znamieny statystycznie:  $p = 0,0125$ ; NNH = 5 (95% CI: 3; 17),  $p = 0,0050$ . U chorych z grupy SClg 0,4 g/kg mc. w porównaniu do placebo istotnie częściej występowały także reakcje miejscowe 19% vs 7%, RR = 4,18 (95% CI: 1,50; 11,65),  $p = 0,0063$ ; NNH = 5 (95% CI 3; 12)  $p = 0,0012$ . Spośród zdarzeń niepożądanych zaliczanych do reakcji miejscowych częściej w grupie SClg 0,4 g/kg mc. niż w grupie placebo odnotowywano wystąpienia rumienia w miejscu wstrzyknięcia, 9% vs 0%, RR = 20,64 (95% CI: 1,24; 344,20),  $p = 0,0350$ ; NNH = 6 (95% CI: 4; 14),  $p = 0,0008$ .

### 5.5.2 Zdarzenia niepożądane ogółem

W załączniku do publikacji *van Schaik 2018* przedstawiono dane na temat ogólnego występowania zdarzeń niepożądanych, które zebrano w poniższej tabeli.



Tabela 27. Zdarzenia niepożądane; SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie PATH.

AEs	SClg 0,2 g/kg mc. N = 57		SClg 0,4 g/kg mc. N = 58		PBO N = 57		SClg 0,2 g/kg mc. vs PBO		SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO	
	liczba wstrzyknięć = 2007	liczba zdarzeń (częstość/wstrzyknięcie)	liczba wstrzyknięć = 2218	liczba zdarzeń (częstość/wstrzyknięcie)	liczba wstrzyknięć = 1514	liczba zdarzeń (częstość/wstrzyknięcie)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Jakiegokolwiek AEs wymagające leczenia	33 (57,9)	158 (0,079)	30 (51,7)	114 (0,051)	21 (36,8)	52 (0,034)	<b>1,57 (1,05; 2,36)</b> p = 0,0290	<b>0,21 (0,03; 0,39)</b> NNH = 5 (3; 32) p = 0,0213	1,40 (0,92; 2,14) p = 0,1143	0,15 (-0,03; 0,33) p = 0,1042
łagodne	31 (54,4)	130 (0,065)	25 (43,1)	88 (0,040)	18 (31,6)	34 (0,022)	<b>1,72 (1,10; 2,70)</b> p = 0,0179	<b>0,23 (0,05; 0,40)</b> NNH = 5 (3; 20) p = 0,0115	1,36 (0,84; 2,21) p = 0,2069	0,12 (-0,06; 0,29) p = 0,1981
umiarkowane	13 (22,8)	22 (0,011)	9 (15,5)	20 (0,009)	11 (19,3)	17 (0,011)*	1,18 (0,58; 2,41) p = 0,6466	0,04 (-0,11; 0,18) p = 0,6456	0,80 (0,36; 1,79) p = 0,5939	-0,04 (-0,18; 0,10) p = 0,5926
poważne	4 (7,0)	6 (0,003)	3 (5,2)	6 (0,003)	1 (1,8)	1 (0,001)	4,00 (0,46; 34,70) p = 0,2085	0,05 (-0,02; 0,13) p = 0,1665	2,95 (0,32; 27,51) p = 0,3427	0,03 (-0,03; 0,10) p = 0,3131
Miejscowe reakcje skórne	11 (19,3)	54 (0,027)	17 (29,3)	49 (0,022)	4 (7,0)	7 (0,005)	2,75 (0,93; 8,13) p = 0,0674	<b>0,12 (0,00; 0,24)</b> p = 0,0486	<b>4,18 (1,50; 11,65)</b> p = 0,0063	<b>0,22 (0,09; 0,36)</b> NNH = 5 (3; 12) p = 0,0012
Jakiegokolwiek ciężkie AEs	3 <sup>1</sup> (5,3)	5 (0,002)	2 (3,4)	5 (0,002)	1 (1,8)	1 (0,001)	3,00 (0,32; 27,99) p = 0,3349	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,3065	1,97 (0,18; 21,08) p = 0,5767	0,02 (-0,04; 0,07) p = 0,5672
Ciężkie AEs związane przyczynowo i/lub czasowo z leczeniem	1 (1,8)	1 (< 0,001)	1 (1,7)	1 (< 0,001)	1 (1,8)	1 (0,001)	1,00 (0,06; 15,60) p = 1,0000	0,00 (-0,05; 0,05) p = 1,0000	0,98 (0,06; 15,34) p = 0,9901	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9901
AEs związane przyczynowo i/lub czasowo z leczeniem	29 (50,9)	118 (0,059)	27 (46,6)	95 (0,043)	19 (33,3)	37 (0,024)	1,53 (0,98; 2,39) p = 0,0638	0,18 (0,00; 0,35) p = 0,0539	1,40 (0,88; 2,21) p = 0,1539	0,13 (-0,05; 0,31) p = 0,1441
AE związane przyczynowo z leczeniem	17 (29,8)	71 (0,035)	20 (34,5)	64 (0,029)	10 (17,5)	14 (0,009)	1,70 (0,85; 3,39) p = 0,1314	0,12 (-0,03; 0,28) p = 0,1191	<b>1,97 (1,01; 3,82)</b> p = 0,0465	<b>0,17 (0,01; 0,33)</b> NNH = 6 (4; 83) p = 0,0347

AEs	SClg 0,2 g/kg mc. N = 57 liczba wstrzyknięć = 2007		SClg 0,4 g/kg mc. N = 58 liczba wstrzyknięć = 2218		PBO N = 57 liczba wstrzyknięć = 1514		SClg 0,2 g/kg mc. vs PBO		SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO	
	n (%)	liczba zdarzeń (częstość/ wstrzyknięcie)	n (%)	liczba zdarzeń (częstość/ wstrzyknięcie)	n (%)	liczba zdarzeń (częstość/ wstrzyknięcie)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
AE związane czasowo z leczeniem	29 (50,9)	115 (0,057)	25 (43,1)	88 (0,040)	19 (33,3)	37 (0,024)	1,53 (0,98; 2,39) p = 0,0638	0,18 (0,00; 0,35) p = 0,0539	1,29 (0,81; 2,07) p = 0,2852	0,10 (-0,08; 0,27) p = 0,2785
AE prowadzące do wycofania leczenia	1 (1,8)	1 (< 0,001)	2 (3,4)	6 (0,003)	0	0	3,00 (0,12; 72,13) p = 0,4983	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4670	4,92 (0,24; 100,18) p = 0,3006	0,03 (-0,02; 0,09) p = 0,2328
AE prowadzące do wykluczenia z badania	1 (1,8)	1 (< 0,001)	1 (1,7)	3 (0,001)	0	0	3,00 (0,12; 72,13) p = 0,4983	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4670	2,95 (0,12; 70,92) p = 0,5050	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4691
AE prowadzące do zgonu	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-

1 u 1 chorego wystąpiła ostra alergiczna reakcja skórna, którą uznano za zdarzenie niepożądane związane przyczynowo z otrzymywanym leczeniem; zdarzenie to było podstawą do wykluczenia z badania;  
\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W grupie chorych leczonych SClg 0,2 g/kg mc. znamiennie częściej w porównaniu z grupą placebo występowały jakiegokolwiek łagodne zdarzenia niepożądane wymagające leczenia, 54,4% vs 31,6%. Względne ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek łagodnych zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia było o 72% wyższe w grupie SClg 0,2 g/kg mc. w porównaniu do PBO: RR = 1,72 (95% CI: 1,10; 2,70), wynik ten był znamieny statystycznie ( $p = 0,0179$ ). Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 5 (95% CI: 3; 20), co oznacza, że lecząc 5 chorych SClg 0,2 g/kg mc. zamiast placebo w danym czasie, ryzykujemy wystąpienie jednego przypadku jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego wymagającego leczenia więcej.

Zdarzenia niepożądane związane przyczynowo z leczeniem występowały częściej u pacjentów przyjmujących immunoglobulinę ludzką normalną podawaną podskórnie w wyższej dawce w porównaniu do placebo, 34,5% vs 17,5%. Względne ryzyko wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych było istotnie statystycznie wyższe w grupie SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO, RR = 1,97 (95% CI: 1,01; 3,82),  $p = 0,0465$ . Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł NNH = 6 (95% CI: 4; 83),  $p = 0,0347$ .

### 5.5.3 Zdarzenia niepożądane w zależności od objętości wstrzyknięcia

W załączniku do publikacji *van Schaik 2018* przedstawiono także dane na temat częstości występowania zdarzeń niepożądanych wśród chorych z badania *PATH* w zależności od objętości wstrzyknięcia (bez względu na grupę). Dostępne dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 28. Zdarzenia niepożądane w zależności od objętości wstrzyknięcia; badanie *PATH*.

	Maksymalna objętość wstrzyknięcia/miejsce wstrzyknięcia		
	≤25 ml	>25 – <50 ml	≥50 ml
Liczba wstrzyknięć	4865	826	46
Jakiegokolwiek AEs n (częstość) [n/ liczba wstrzyknięć]	271 (0,056)	49 (0,059)	4 (0,087)
Jakiegokolwiek AEs związane przyczynowo z leczeniem n (częstość) [n/ liczba wstrzyknięć]	127 (0,026)	19 (0,023)	3 (0,065)
miejscowe	83 (0,017)	11 (0,013)	3 (0,065)
inne niż miejscowe	44 (0,009)	8 (0,010)	0

We wszystkich grupach chorych wyróżnionych ze względu na maksymalną objętość wstrzyknięcia/miejsce wstrzyknięcia obserwowano zbliżoną częstość występowania jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych. Wśród chorych otrzymujących podania o objętości ≤ 25 ml odnotowano 0,056 zda-

rzeń/wstrzyknięcie, u chorych dla których objętość podania mieściła się w zakresie od > 25 do < 50 ml wystąpiło 0,059 zdarzeń/podanie, a wśród pacjentów o objętości podania  $\geq$  50 ml 0,087 zdarzeń/podanie.

#### 5.5.4 Zdarzenia niepożądane w zależności od szybkości wstrzyknięcia

Autorzy publikacji *van Schaik 2018* (załącznik) zaprezentowali również dane na temat częstości występowania zdarzeń niepożądanych wśród chorych z badania *PATH* w zależności od szybkości wstrzyknięcia. Dostępne dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 29. Zdarzenia niepożądane w zależności od szybkości wstrzyknięcia; badanie *PATH*.

	Maksymalna szybkość wstrzyknięcia/miejsce wstrzyknięcia		
	<35 ml/h	35 ml/h	>35 ml/h
Liczba wstrzyknięć	4617	890	229
Jakiegokolwiek AEs n (częstość) [n/liczba wstrzyknięć]	258 (0,056)	54 (0,061)	12 (0,052)
Jakiegokolwiek AEs związane przyczynowo z leczeniem n (częstość) [n/liczba wstrzyknięć]	132 (0,029)	14 (0,016)	3 (0,013)
miejskowe	89 (0,019)	6 (0,007)	2 (0,009)
inne niż miejscowe	43 (0,009)	8 (0,009)	1 (0,004)

Częstość występowania jakiegokolwiek AEs była zbliżona we wszystkich grupach wyróżnionych ze względu na maksymalną szybkość wstrzyknięcia/miejsce wstrzyknięcia i wyniosła 0,056 zdarzeń/wstrzyknięcie przy szybkości podania < 35 ml/h, 0,061 zdarzeń/wstrzyknięcie przy szybkości podania 35 ml/h i 0,052 zdarzeń/wstrzyknięcie przy szybkości podania > 35 ml/h.

#### 5.5.5 Reakcje w miejscu podania przypadające na poszczególne wstrzyknięcia

W publikacji *van Schaik 2018* przedstawiono również dane obrazujące częstość występowania reakcji w miejscu podania przypadających na poszczególne wstrzyknięcia.

Tabela 30. Reakcje w miejscu podania przypadające na poszczególne wstrzyknięcia; badanie *PATH*.

Numer wstrzyknięcia	Reakcja w miejscu podania N = 172	
	Liczba chorych n (%)	Liczba reakcji (częstość)
1	18 (10,5)	25 (0,145)

Numer wstrzyknięcia	Reakcja w miejscu podania N = 172	
	Liczba chorych n (%)	Liczba reakcji (częstość)
2	9 (5,3)	11 (0,065)
3	6 (3,7)	12 (0,073)
4	4 (2,4)	5 (0,030)
5	5 (3,1)	10 (0,063)
6	2 (1,3)	2 (0,013)
7	2 (1,3)	3 (0,019)
8	5 (3,2)	7 (0,045)

Częstość występowania reakcji w miejscu podania była najwyższa po pierwszym podskórnym podaniu immunoglobuliny ludzkiej normalnej lub placebo: zdarzenia takie wystąpiły u 10,5% pacjentów, a liczba zdarzeń przypadająca na jedno podanie wyniosła 0,145. W kolejnych podaniach liczba występujących reakcji w miejscu podania ulegała zmniejszeniu.

## 6 Hizentra – faza rozszerzona badania z randomizacją *PATH*

### 6.1 Opis metodyki włączonych badań

Chorzy, którzy ukończyli 25-tygodniowy okres leczenia SClg w badaniu *PATH* lub z powodzeniem zastosowano u nich leczenie nawrotu CIDP w okresie leczenia SClg mieli możliwość udziału w fazie rozszerzonej, bez zaślepienia (NCT02027701), w której pacjentom podawano SClg w niższej z dawek (0,2 g/kg mc.) przez okres 48 tygodni. Sponsorem próby był *CSL Behring*. Badanie to ma status próby zakończonej, a jej metodykę i wyniki opublikowano na portalach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W związku z powyższym opis tego badania jest ograniczony.

Badanie *PATH OLE* miało na celu ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa podania podskórnego immunoglobuliny ludzkiej normalnej.

Tabela 31. Charakterystyka metodyki badania *PATH OLE*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMI/NICE	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>PATH OLE</i> NCT02027701 (IgPro20_3004; EudraCT Num- ber: 2013- 004157-24)	długoterminowa ocena skutecz- ności i bezpie- czeństwa	IID/6	49 tygodni (w tym 48 tygodni leczenia)	nie	SClg 0,2 g/kg mc.: 82	analiza bezpie- czeństwa <sup>1</sup> analiza skutecz- ności <sup>2</sup>	33 w 11 krajach (USA, Australia, Kanada, Cze- chy, Francja, Niemcy, Wło- chy, Japonia, Holandia, Hiszpania, UK)	<i>CSL Beh- ring</i>

1 wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę SClg 0,2 g/kg mc. (*safety data set*);

2 wszyscy pacjenci włączeni do badania (*total set*).

Oszacowano, że do próby włączonych będzie 70 chorych, jednak ostatecznie uwzględniono 82 pacjentów. Spośród nich badanie ukończyło 66 pacjentów (80,5%). Najczęstszą przyczyną przerwania udziału w badaniu był brak skuteczności (9,8%).

Tabela 32. Przepływ pacjentów w badaniu *PATH OLE*.

Etap badania		SClg 0,2 g/kg mc.
Pacjenci włączeni do próby		82
ogółem		16
Wycofanie z badania	AEs	3 (3,7%*)
	brak skuteczności	8 (9,8%*)
	decyzja badacza	2 (2,4%*)

Etap badania	SClg 0,2 g/kg mc.
wycofanie zgody	3 (3,7%*)
Ukończenie badania	66 (80,5%*)
Ukończenie leczenia	66 (80,5%*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

## 6.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu *PATH OLE* uczestniczyli dorośli chorzy na przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatię (CIDP), którzy ukończyli 25-tygodniowy okres leczenia SClg w badaniu *PATH* lub zastosowano u nich z powodzeniem leczenie nawrotu CIDP w trakcie stosowania SClg w tej próbie.

Tabela 33. Kryteria selekcji chorych do badania *PATH OLE*.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>ukończenie 25-tygodniowego okresu leczenia SClg w badaniu <i>PATH</i> lub zastosowanie z powodzeniem leczenia nawrotu CIDP w trakcie stosowania SClg</li> <li>wyrażanie pisemnej zgody na udział w badaniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci, których nie można było włączyć bezpośrednio po okresie leczenia w badaniu <i>PATH</i></li> <li>nowozdiagnowane schorzenia w trakcie badania <i>PATH</i> i/lub zachowania socjalne (np. uzależnienie od alkoholu, leków lub narkotyków), które w ocenie badaczy mogłyby u chorego zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu, wpływać na ocenę leczenia i/lub wpływać na przebieg badania</li> </ul>

### 6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Średni wiek pacjentów włączonych do próby *PATH OLE* wynosił około 58 lat, z czego większość osób znajdowała się w grupie wiekowej  $>18-65$  lat (32,9%). Wśród chorych włączonych do badania większość stanowili mężczyźni (61,0%), rasy białej (85,4%). Nie przedstawiono innych charakterystyk włączonej populacji.

Tabela 34. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu *PATH OLE*.

Wyjściowa charakterystyka	SClg 0,2 g/kg mc. N=82	
Wiek, średnia (SD) [lata]	57,57 (13,224)	
Wiek, n (%)	$>18-65$ lat	55 (67,1%)
	$\geq 65$ lat	27 (32,9%)
Liczba mężczyzn (%)	50 (61,0%)	

Wyjściowa charakterystyka		SClg 0,2 g/kg mc. N=82
Rasa, n (%)	biała	70 (85,4%)
	azjatycka	10 (12,2%)
	Indianie Amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	1 (1,2%)
	nieznana	1 (1,2%)

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

W badaniu *PATH OLE* oceniano długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność stosowania SClg w dawce 0,2 g/kg mc./tydzień podawanego przez 48 tygodni. W przypadku nawrotu CIDP możliwe było zwiększenie dawki leku do 0,4 g/kg mc. i kontynuacja terapii do zakończenia pełnego okresu obserwacji.

Tabela 35. Opis interwencji stosowanej w badaniu *PATH OLE*.

Etap badania	<i>PATH OLE</i>
Leczenie oceniane	• immunoglobulina IgPro20 w dawce 0,2 g/kg mc. (stężenie 20%; 200 mg/ml)
Modyfikacja leczenia	• u chorych doświadczających nawrotu CIDP była możliwość zwiększenia dawki do 0,4 g/kg mc.; leczenie było kontynuowane do zakończenia pełnego okresu obserwacji
Leczenie zabronione	bd.

## 6.4 Skuteczność kliniczna

### 6.4.1 Zmiana wyniku całkowitego, dopasowanego INCAT

Na stronie *clinicaltrial.gov* zamieszczono mediany zmiany wyniku całkowitego oceny wg skali INCAT wśród chorych z badania *PATH OLE*. Wyniki całkowite tej skali mieszczą się w granicach 0-10, a zmniejszenie wyniku oznacza poprawę. Wynik dopasowany skali nie uwzględnia zmian w zakresie od 0 do 1 lub od 1 do 0 dla podskali oceniającej funkcjonalność kończyny górnej. Dane te zebrano w tabeli poniżej.



Tabela 36. Zmiana wyniku całkowitego, dopasowanego skali INCAT; SClg 0,2 g/kg mc.; badanie *PATH OLE*.

Skala INCAT	SClg 0,2 g/kg mc. (N=80)
	mediana (zakres)
Zmiana wyniku INCAT	0,0 (-3 do 6)

Wśród pacjentów otrzymujących SClg 0,2 g/kg mc./tydzień w badaniu *PATH OLE* mediana zmiany wyniku całkowitego, dopasowanego INCAT wyniosła 0,0 (zakres: -3 do 6).

### 6.4.2 Czas do pierwszego nawrotu CIDP

Czas do pierwszego nawrotu CIDP oceniano na podstawie dopasowanego wyniku skali INCAT. Nawrót zdefiniowano jako wzrost wyniku INCAT o przynajmniej 1 punkt (z wyjątkiem wzrostu wyniku wyłącznie dla górnej kończyny od 0 do 1). Jak podano na stronie *clinicaltrial.gov* mediana czasu do pierwszego nawrotu CIDP wyniosła 266,0 dni (95% CI: 225,0; nie osiągnięto).

### 6.4.3 Zmiana siły mięśniowej MRC

Na portalu *clinicaltrial.gov* przedstawiono również wyniki oceny siły mięśniowej wg MRC. Wynik całkowity dla tej skali mieści się w zakresie od 0 (paraliż) do 80 (siła normalna), a zwiększenie wyniku oznacza poprawę.

Tabela 37. Zmiana siły mięśniowej MRC; SClg 0,2 g/kg mc.; badanie *PATH OLE*.

MRC	SClg 0,2 g/kg mc. (N=78)
	mediana (zakres)
Zmiana wyniku MRC	0,0 (-23 do 18)

Mediana zmiany MRC wśród pacjentów otrzymujących SClg 0,2 g/kg mc./tydzień wyniosła 0,0 (zakres: -23 do 18).

### 6.4.4 Zmiana wyniku I-RODS

Zastosowanie kwestionariusza I-RODS ma na celu ocenę aktywności i udziału w życiu społecznym pacjentów. Zmiany wyniku I-RODS osiągnięte przez chorych z badania *PATH OLE* w trakcie okresu leczenia immunoglobuliną ludzką w podaniu podskórnym przedstawione na stronie *clinicaltrial.gov* zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 38. Zmiana wyniku I-RODS; SCIg 0,2 g/kg mc.; badanie *PATH OLE*.

I-RODS	SCIg 0,2 g/kg mc. (N=71)
	mediana (zakres)
Zmiana wyniku I-RODS	0,0 (-76 do 33)

Wśród pacjentów otrzymujących SCIg 0,2 g/kg mc./tydzień w badaniu *PATH OLE* mediana zmiany wyniku I-RODS wyniosła 0,0 (zakres: -76 do 33).

### 6.4.5 Zmiana siły chwytu

Na stronie *clinicaltrial.gov* przedstawiono wyniki oceny siły chwytu. Zmiana tego parametru uznawana jest za miarę powrotu do zdrowia chorych w zakresie funkcjonalności ramion. Dane te zebrano poniżej.

Tabela 39. Zmiana siły chwytu; SCIg 0,2 g/kg mc.; badanie *PATH OLE*.

Zmiana siły chwytu	SCIg 0,2 g/kg mc. (N=79)
	mediana (zakres)
Zmiana siły chwytu	-0,7 (-80 do 27)

Mediana zmiany siły chwytu wyniosła -0,7 kPa (zakres: -80 do 27).

## 6.5 Bezpieczeństwo

### 6.5.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Pierwszorzędowym punktem ocenianym w badaniu *PATH OLE* była ogólna częstość zdarzeń niepożądanych przypadających na wstrzyknięcie.

Tabela 40. Zdarzenia niepożądane ogółem; SCIg 0,2 g/kg mc.; badanie *PATH OLE*.

AEs	SCIg 0,2 g/kg mc. (N=82; liczba podań = 5553)	
	n* (%)	liczba zdarzeń (częstość/wstrzyknięcie)
Jakiegokolwiek AEs	62 (75,6%)	bd. (0,032)
łagodne AEs	51 (62,2%)	bd. (0,024)
umiarkowane AEs	24 (29,3%)	bd. (0,006)
poważne ( <i>severe</i> ) AEs	8 (9,8%)	bd. (0,002)
AEs związane z leczeniem	21 (25,6%)	bd. (0,011)
Ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs	7 (8,54%)	bd. (0,001)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W okresie do 49 tygodni obserwacji u 75,6% pacjentów odnotowano jakiegokolwiek AEs (częstość 0,032 AEs/podanie). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (*casually related*) wystąpiły u 25,6% (częstość 0,011 AEs/podanie).

### 6.5.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane

Na portalu *clinicaltrial.gov* zamieszczone dane odnoszące się do częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, innych niż ciężkie, raportowanych u przynajmniej 5% pacjentów. Dane te podsumowano poniżej.

Tabela 41. Poszczególne zdarzenia niepożądane; SCIg 0,2 g/kg mc.; badanie *PATH OLE*.

AEs	SCIg 0,2 g/kg mc. (N = 82)	
	n (%)	liczba zdarzeń
Jakiegokolwiek AEs	25 (30,49%)	bd.
Zaburzenia układu nerwowego: ból głowy	4 (4,88%)	5
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej: miejscowe zaczerwienienie w miejscu podania	7 (8,54%)	9
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej: uogólnione zaczerwienienie w miejscu podania	7 (8,54%)	9
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej: obrzęk miejscowy w miejscu podania	9 (10,98%)	11
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej: obrzęk uogólniony w miejscu podania	9 (10,98%)	11
Infekcje i zakażenia: zapalenie nosa i gardła	11 (13,41%)	13

Najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi były zapalenie nosa i gardła (13,41% pacjentów) i zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej: obrzęk miejscowy lub uogólniony w miejscu podania (każde u 10,98% pacjentów) oraz miejscowe lub uogólnione zaczerwienienie w miejscu podania (każde u 8,54% pacjentów).

### 6.5.3 Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane

W tabeli poniżej zebrano poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u chorych w badaniu *PATH OLE*.

Tabela 42. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane; SCIg 0,2 g/kg mc.; badanie *PATH OLE*.

SAEs	SCIg 0,2 g/kg mc. (N = 82)
	n (%)
Ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs	7 (8,54%)
Zgony	0 (0,0%)
Zgony spowodowane AEs	0 (0,0%)
Zaburzenia kardiologiczne: trzepotanie przedsionków	2 (2,44%)
Zaburzenia układu oddechowego, płuc i śródpiersia: posocznica płuc	1 (1,22%)
Zaburzenia układu odpornościowego: nawrót CIDP	1 (1,22%)
Zaburzenia układu nerwowego: kompresja nerwów	1 (1,22%)
Zaburzenia układu pokarmowego: zaleganie kału	1 (1,22%)
Zaburzenia nerek i układu moczowego: zakażenia dróg moczowych	1 (1,22%)
Zaburzenia układu wątrobowo-żółciowego: perforacja woreczka żółciowego	1 (1,22%)
Zaburzenia układu mięśniowego i tkanki łącznej: ból pleców	1 (1,22%)

łącznie ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 8,54% chorych włączonych do próby. Do najczęstszych należały zaburzenia kardiologiczne (trzepotanie przedsionków) odnotowane u 2 pacjentów. W trakcie trwania próby nie odnotowano zgonów. Żadne z występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane za związane z leczeniem (*casually related*).

## 7 Hizentra – badania bez randomizacji i grupy kontrolnej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa badania bez randomizacji i bez grupy kontrolnej, w których stosowano produkt leczniczy Hizentra w terapii podtrzymującej u pacjentów z CIDP: *Cocito 2017* i *Cirillo 2018*.

### 7.1 Opis metodyki włączonych badań

W badaniu *Cocito 2017* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej podskórnie. W badaniu tym chorzy otrzymywali leczenie SCIg o stężeniu 20% (produkt leczniczy Hizentra) określane przez autorów publikacji jako podanie konwencjonalne (1 g/kg mc./miesiąc, 1-3 podania w tygodniu) przez okres 6 miesięcy, a następnie leczenie SCIg bolus (podania co dwa tygodnie) przez okres dalszych 6 miesięcy. Leczenie stosowane w pierwszym okresie badania było zgodne ze schematem dawkowania produktu leczniczego Hizentra opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (*ChPL Hizentra 2019*) w związku z czym w niniejszych analizach uwzględniono jedynie wyniki pochodzące z tego okresu obserwacji. Wszyscy chorzy pochodzili z jednego ośrodka (Szpital Uniwersytecki w Turynie) i rekrutowani byli konsekwentnie w okresie od marca 2015 r. do marca 2016 roku. Próba była finansowana ze środków *Associazione Neuropatie Croniche Piemonte ONLUS*.

Badanie *Cirillo 2018* miało na celu ocenę długoterminowego (okres obserwacji do 24 miesięcy) wpływu stosowania terapii SCIg (produkt leczniczy Hizentra) na parametry neurofizjologiczne i kliniczne u chorych na CIDP wcześniej nieleczonych, którzy przed podaniem SCIg przeszli jeden cykl leczenia IVIg (produkt leczniczy Privigen) i wystąpiła u nich odpowiedź kliniczna. Chorzy rekrutowani byli z jednego ośrodka (Oddział Neurologii i Neurofizjopatologii Uniwersytetu w Kampanii „Luigi Vanvitelli”) w okresie pomiędzy 2014 a 2016 roku. Próba nie była finansowana ze środków zewnętrznych.

Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 43. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji.

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMIT/ ocena jakości NICE	Okres obserwacji	Liczba chorych*	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Cocito 2017</i>	prospektywne badanie bez grupy kontrolnej	IVA 6/8	6 miesięcy <sup>^</sup>	7	1	<i>Associazione Neuropatie Croniche Piemonte ONLUS</i>
<i>Cirillo 2018</i>	prospektywne badanie bez grupy kontrolnej	IVA 5/8	24 miesiące	16	1	badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych

- \* chorzy leczeni SClg;  
 ^ w badaniu *Cocito 2017* chorzy otrzymywali leczenie SClg o stężeniu 20% (produkt leczniczy Hizentra) określane przez autorów publikacji jako podanie konwencjonalne (1 g/kg mc./miesiąc, 1-3 podania w tygodniu) przez okres 6 miesięcy a następnie leczenie SClg bolus (podania co 2 tygodnie) przez okres dalszych 6 miesięcy. Leczenie stosowane w pierwszym okresie badania było zgodne ze schematem dawkowania produktu leczniczego Hizentra opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (*ChPL Hizentra 2019*) w związku z czym w niniejszych analizach uwzględniono jedynie wyniki pochodzące z tego okresu obserwacji;  
 SClg – immunoglobulina podawana podskórnie.

Włączone do analizy próby były zbliżone pod względem liczby ocenianych chorych. Autorzy próby *Cocito 2017* nie przedstawili danych o utracie chorych z badania. W badaniu *Cirillo 2018* 4 (20%) chorych nie ukończyło pełnego okresu obserwacji. Dane na temat przepływu chorych w próbach zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Przepływ chorych w badaniach bez randomizacji.

Etap badania	Przepływ chorych
<i>Cocito 2017</i>	Do badania włączono 7 pacjentów. Żaden chory nie został utracony z obserwacji.
<i>Cirillo 2018</i>	Do badania włączono 20 pacjentów. Z badania wykluczono 4 (20%) pacjentów z uwagi na brak odpowiedzi na leczenie IVlg. Pozostali pacjenci zostali poddani leczeniu SClg.

## 7.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do analizowanych badań włączano chorych na CIDP zdiagnozowanych zgodnie z kryteriami EFNS/PNS z 2010 roku.

Chorzy włączani do analizowanych prób różnili się pod względem otrzymywanego wcześniej leczenia. W próbie *Cocito 2017* chorzy otrzymywali wcześniej leczenie immunoglobuliną ludzką IVlg w comiesięcznym schemacie podań (w dawce 1-2 g/kg mc./miesiąc), a ponadto wymagano występowania nawracających objawów pomiędzy kolejnymi podaniami IVlg (*wear off effect*). Dodatkowo u tych chorych warunkiem koniecznym udziału w badaniu było uzyskanie długotrwałej odpowiedzi na leczenie SClg zdefiniowanej jako stabilny klinicznie wynik INCAT w ciągu  $\geq 6$  miesięcy.

Do badania *Cirillo 2018* włączano pacjentów wcześniej nieleczonych, przy czym próba ta rozpoczynała się od terapii IVlg i tylko pacjenci z odpowiedzią kliniczną na leczenia byli przełączani na leczenie podtrzymujące SClg.

Kryteria wykluczenia przedstawiono jedynie w jednej spośród włączonych publikacji, *Cocito 2017*. Z badania wyłączano chorych z masą ciała przekraczającą 80 kg lub u których odnotowano występowanie skórnych zdarzeń niepożądanych utrzymujących się  $> 24$  godz. po podaniu SClg.

Kryteria włączenia i wykluczenia przedstawiono zbiorczo w poniższej tabeli.

Tabela 45. Kryteria selekcji chorych do badań bez randomizacji.

Kryteria selekcji	Cocito 2017	Cirillo 2018
<b>Kryteria włączenia</b>	<p><b>Jednostka chorobowa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnoza kliniczna CIDP zgodnie z kryteriami EFNS/PNS z 2010 r.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z nawracającymi, symetrycznymi deficytami sensomotorycznymi z hipo- lub arefleksją, spełniający kryteria typowej i zdefiniowanej CIDP wg EFNS/PNS z 2010 r.</li> <li>• W momencie rozpoznania CIDP podawano jeden cykl IVIg, w następnych 4 tygodniach od ostatniej infuzji oceniano odpowiedź na leczenie IVIg z użyciem zmodyfikowanej skali Rankina (mRS) i <i>Medical Research Council</i> (MRC), definiując odpowiedź jako kliniczną poprawę wyrażoną zmniejszeniem o <math>\geq 1</math> stopień w mRS i/lub zwiększeniem o <math>\geq 1</math> punkt w MRC. Chorych wykluczono z badania z powodu braku odpowiedzi na terapię IVIg, tylko pacjenci odpowiadający byli przełączani na leczenie podtrzymujące produktem Hizentra.</li> </ul>
	<p><b>Wcześniejsze leczenie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie IVIg w comiesięcznym schemacie podań (w dawce 1-2 g/kg mc./miesiąc)</li> <li>• Potwierdzone nawracające objawy pomiędzy kolejnymi podaniami IVIg (<i>wear off effect</i>)</li> <li>• Długotrwała odpowiedź na leczenie SClg zdefiniowana jako stabilny klinicznie wynik INCAT w okresie <math>\geq 6</math> miesięcy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy wcześniej nieleczeni</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masa ciała <math>&gt;80</math> kg</li> <li>• Występowanie skórnych zdarzeń niepożądanych utrzymujących się <math>&gt;24</math> godz. po podaniu SClg</li> </ul>	bd.

EFNS/PNS – *European Federation of Neurological Societies/ Peripheral Nerve Society*.

## 7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

łącznie do analizowanych badań włączono 23 osoby. We wszystkich próbach przeważali mężczyźni (z odsetkiem włączonych w zakresie 56%-86%), a średni wiek pacjentów wynosił powyżej 60 lat. Autorzy publikacji *Cocito 2017* podali również informacje o średniej masie ciała chorych, która wynosiła 66,17 kg (SD: 10,68).

Chorzy włączeni do analizowanych prób różnili się czasem trwania choroby. W badaniu *Cocito 2017*, oceniającym SClg u chorych wcześniej leczonych, czas trwania choroby u pacjentów wyniósł średnio

13,17 lat (zakres: 7-25), a w badaniu *Cirillo 2018*, w którym uczestniczyli chorzy wcześniej nieleczeni, średni czas trwania choroby wynosił 1,3 lat (SD: 0,8). Średni wiek wystąpienia choroby, raportowany dla pacjentów z prób *Cocito 2017* i *Cirillo 2018* był zbliżony i wynosił odpowiednio 50 lat (SD: 20,25) oraz 58,9 lat (SD: 13,9).

Średnia miesięczna dawka SClg wyniosła 75 g/miesiąc w próbie *Cocito 2017*. Autorzy publikacji *Cocito 2017* podali również, że średni czas trwania leczenia u chorych wynosił 5,67 lat (SD: 3,83). Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 46. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach bez randomizacji.

Wyjściowa charakterystyka	<i>Cocito 2017</i> N=7	<i>Cirillo 2018</i> N=16
Wiek, średnia (SD), (zakres) [lata]	63,17 (16,42), (35-82)	61,4 (14,6), (bd.)
Liczba mężczyzn (%)	6 (86*)	9 (56%*)
Masa ciała, średnia (SD), (zakres) [kg]	66,17 (10,68), (47-77)	bd.
Czas trwania choroby, średnia (SD), (zakres) [lata]	13,17 (6,59), (7-25)	1,3 (0,8), (bd.)
Wiek w momencie wystąpienia choroby, średnia (SD), (zakres) [lata]	50,00 (20,25), (19-72)	58,9 (13,9), (bd.)
Dawka IVIg, średnia z 5 dni [g/kg mc./dzień]	bd.	0,4
Miesięczna dawka SClg, średnia (SD), (zakres) [g/miesiąc]	75 (14), (50-80)	0,4 <sup>^</sup>
Czas trwania leczenia, średnia (SD) (zakres) [lata]	5,67 (3,83), (2-11)	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dawka tygodniowa.

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

We wszystkich analizowanych badaniach interwencją stanowiło podanie podskórne immunoglobuliny ludzkiej normalnej o stężeniu 20% (produktu leczniczego Hizentra).

Chorzy włączeni do badania *Cocito 2017* w ramach podania określonego przez autorów publikacji jako konwencjonalne, otrzymywali SClg w dawce 1 g/kg mc./miesiąc podawanej co tydzień, w zależności od masy ciała pacjenta w 1-2 kolejno następujących po sobie dniach za pomocą programowalnej pompy infuzyjnej sprzężonej ze strzykawką o pojemności 50 ml połączoną z dwiema podskórnymi igłami motylkowymi. Jak podali autorzy publikacji *Cocito 2017* dawka leku na końcu okresu leczenia SClg



w podaniu konwencjonalnym wyniosła 1/g/kg mc./miesiąc (średnio 75 g/miesiąc [SD: 14], zakres: 50-80).

W badaniu *Cirillo 2018* w momencie rozpoznania CIDP podawano jeden cykl IVIg (Privigen), w następnych 4 tygodniach od ostatniej infuzji oceniano odpowiedź na leczenie IVIg z użyciem zmodyfikowanej skali Rankina (mRS) i *Medical Research Council* (MRC), definiując odpowiedź jako kliniczną poprawę wyrażoną zmniejszeniem o  $\geq 1$  stopień w mRS i/lub zwiększeniem o  $\geq 1$  punkt w MRC. Chorych wykluczono z badania z powodu braku odpowiedzi na terapię IVIg, tylko pacjenci odpowiadający byli przełączani na leczenie podtrzymujące produktem Hizentra w dawce 0,4 g/kg mc./tydzień podawana w 2 infuzjach na tydzień przez 24 miesiące.

Informacje na temat niedozwolonego leczenia zaprezentowali jedynie autorzy publikacji *Cirillo 2018*. W czasie trwania badania zabronione było stosowanie sterydów, plazmaferezy oraz innych leków immunosupresyjnych.

Tabela 47. Opis interwencji stosowanej w badaniach bez randomizacji.

Badanie	Opis interwencji
<i>Cocito 2017</i>	<p><b>Leczenie oceniane:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Immunoglobulina ludzka normalna w stężeniu 20% podawana podskórnie (Hizentra) za pomocą programowalnej pompy infuzyjnej sprzężonej ze strzykawką o pojemności 50 ml połączoną z dwiema podskórnymi igłami motylkowymi.</li> </ul> <p><b>podanie konwencjonalne:</b> SCIg w dawce 1 g/kg mc./miesiąc podawane co tydzień, w zależności od masy ciała chorego w 1-2 kolejno następujących po sobie dniach.</p> <p>Dawka leku na końcu okresu leczenia SCIg w podaniu konwencjonalnym wyniosła 1/g/kg mc./miesiąc (średnio 75 g/miesiąc, SD: 14, zakres: 50-80).</p> <p>W trakcie badania nie odnotowano przypadków utraty z obserwacji i/lub dostosowania dawki leków.</p>
<i>Cirillo 2018</i>	<p><b>Leczenie wcześniejsze:</b></p> <p>W momencie rozpoznania CIDP podawano jeden cykl IVIg (Privigen) obejmujący jedną infuzję/dzień w dawce 0,4 g/kg mc./dzień, w następnych 4 tygodniach od ostatniej infuzji oceniano odpowiedź na leczenie IVIg, tylko pacjenci wykazujący odpowiedź kliniczną byli przełączani na leczenie podtrzymujące produktem Hizentra.</p> <p><b>Leczenie oceniane:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Immunoglobulina ludzka normalna w stężeniu 20% podawana podskórnie (Hizentra) w dawce 0,4 g/kg mc./tydzień podawana w 2 infuzjach na tydzień przez 24 miesiące.</li> </ul> <p><b>Leczenie zabronione</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie sterydów, plazmaferezy, innych leków immunosupresyjnych.</li> </ul>

## 7.4 Skuteczność kliniczna

### 7.4.1 Ocena sprawności mRS

Autorzy publikacji *Cirillo 2018* przedstawili wyniki oceny sprawności w skali mRS (*modified Rankin Scale*). Skala ta początkowo była stosowana u pacjentów po udarze w celu oceny ogólnej niepełnosprawności i deficytu siły. Wyniki osiągnięte w tej skali mieszczą się w zakresie 0 (całkowity brak objawów) do 5 (poważna niepełnosprawność).

Tabela 48. Wynik oceny sprawności wg mRS; badania bez randomizacji.

Badanie	Okres obserwacji	Średnia (SD)*
<i>Cirillo 2018</i>	12 miesięcy	2,83 (2,32)
	24 miesiące	1,91 (2,64)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Długoterminowe stosowanie produktu leczniczego Hizentra spowodowało obniżenie wyniku mRS, który na końcu 12 miesiąca terapii wynosił 2,83 punktów (SD: 2,32), a po kolejnych 12 miesiącach leczenia zmniejszył się do 1,91 punktów (SD: 2,64). W trakcie leczenia obserwowano poprawę sprawności.

### 7.4.2 Ocena sensoryczna INCAT

Dane na temat wyniku oceny sensorycznej INCAT (*INCAT Sensory Sum Score*) zaprezentowali autorzy badania *Cirillo 2018*. Skala ta ocenia ogólne funkcje czuciowe w kończynie górnej i dolnej. Wartości osiągnięte przez chorych mogą mieścić się w granicach od 0 (prawidłowe czucie) do 20 (poważny deficyt czuciowy) (*Cirillo 2018*).

Tabela 49. Wynik oceny sensorycznej INCAT; badania bez randomizacji.

Badanie	Okres obserwacji	Średnia (SD), (zakres)
<i>Cirillo 2018</i>	12 miesięcy	14,7 (17,2*), (bd.)
	24 miesiące	12,9 (24,4*), (bd.)

\* SD obliczono na podstawie dostępnych danych z SE.

W badaniu *Cirillo 2018* na końcu 12 miesiąca terapii produktem leczniczym Hizentra średni wynik oceny sensorycznej INCAT wynosił 14,7 punktów (SD: 17,2), a na końcu 24 miesiąca 12,9 punktów (SD: 24,4). Leczenie SCIg było skuteczne, w miarę jego trwania obserwowano poprawę funkcji czuciowych w kończynach.

### 7.4.3 Ocena siły mięśniowej MRC

W badaniach *Cirillo 2018* przeprowadzono ocenę siły mięśniowej wg skali MRC (*Medical Research Scale*). Wynik całkowity dla tej skali mieści się w zakresie od 0 (paraliż) do 60 (siła normalna), a zwiększenie wyniku oznacza poprawę.

Tabela 50. Wynik oceny MRC; badania bez randomizacji.

Badanie	Okres obserwacji	Średnia (SD)
<i>Cirillo 2018</i>	12 miesięcy	43,9 (27,2*)
	24 miesiące	56,6 (28,8*)

\* SD obliczono na podstawie dostępnych danych z SE.

Z kolei w próbie *Cirillo 2018* obserwowano zwiększanie się średniego wyniku oceny siły mięśniowej wg MRC w dłuższym okresie obserwacji: średni wynik na końcu 12 miesiąca terapii produktem leczniczym Hizentra wyniósł 43,9 punktów (SD: 27,2), a na końcu 24 miesiąca 56,6 punktów (SD: 28,8).

### 7.4.4 Ocena R-ODS

Autorzy publikacji *Cocito 2017* przedstawili wyniki oceny wg kwestionariusza R-ODS (*Rasch-built Overall Disability Scale*), którego zastosowanie ma na celu ocenę aktywności i udziału w życiu społecznym pacjentów. Kwestionariusz ten obejmuje 24 pozycje, a każdy element można ocenić przyporządkowując punktację 0 (brak możliwości wykonania), 1 (trudności z wykonaniem) lub 2 (wykonanie bez trudności) (*van Nes 2011*). Zwiększenie wyniku R-ODS oznacza poprawę.

Tabela 51. Wynik oceny R-ODS; badania bez randomizacji.

Badanie	Okres obserwacji	Średnia (SD)
<i>Cocito 2017</i>	6 miesięcy	36,1 (9,67)^

^ dane odczytano z wykresu.

Średni wynik oceny R-ODS w 6 miesiącu obserwacji osiągnęli pacjenci z badania *Cocito 2017* wyniósł 36,1 punktów (SD: 9,67).

### 7.4.5 Zmiana parametrów neurofizjologicznych

W próbie *Cirillo 2018* przeprowadzono ocenę zmiany parametrów neurofizjologicznych. Badania neurofizjologiczne wykonuje się w celu oceny zmian patologicznych w czynności jednostek ruchowych mięśni lub zmian w przewodnictwie włókien ruchowych i czuciowych nerwów.

Tabela 52. Zmiana parametrów neurofizjologicznych w obrębie segmentów nerwowych; badania bez randomizacji – Cirillo 2018.

Badanie	Okres obserwacji	Odsetek segmentów nerwowych objętych zmianą
Blokady przewodzenia (CB) (n=24 segmentów nerwowych)		
Cirillo 2018	12 miesięcy	11,4%
	24 miesiące	1,6%
Dyspersja czasowa (TD) (n=24 segmentów nerwowych)		
Cirillo 2018	12 miesięcy	16,6%
	24 miesiące	3,2%
Dystalne opóźnienie motoryczne (DML) (n=8 segmentów nerwowych)		
Cirillo 2018	12 miesięcy	65,8%
	24 miesiące	52,0%
Szybkość przewodzenia we włóknach ruchowych (MCV) (n=24 segmentów nerwowych)		
Cirillo 2018	12 miesięcy	66,6%
	24 miesiące	44,0%
Minimalne opóźnienie fali F <sup>1</sup> (n=8 segmentów nerwowych)		
Cirillo 2018	12 miesięcy	63,7%
	24 miesiące	39,5%
Czuciowy potencjał czynnościowy (SNAP) nieobecny (n=8 segmentów nerwowych)		
Cirillo 2018	12 miesięcy	47,9%
	24 miesiące	33,3%
Czuciowy potencjał czynnościowy (SNAP) zredukowany (n=8 segmentów nerwowych)		
Cirillo 2018	12 miesięcy	25,0%
	24 miesiące	14,5%

1 potencjał czynnościowy wywołany stymulacją antydromową włókien ruchowych powstały w wyniku pobudzenia macierzystego motoneuronu (Niewiadomska 2010).

W próbie Cirillo 2018 odnotowano zmniejszanie się odsetka segmentów nerwowych objętych blokadami przewodzenia lub dyspersją czasową wraz z wydłużaniem czasu trwania terapii produktem leczniczym Hizentra. Po 12 i 24 miesiącach stosowania SCIG o stężeniu 20% bloki przewodzenia obserwowano w 11,4% i 1,6% objętych badaniem segmentów nerwowych, natomiast zjawisko dyspersji czasowej dotyczyło odpowiednio 16,6% i 3,2% segmentów nerwowych.

Podobnie w przypadku analizy dystalnego opóźnienia motorycznego, szybkości przewodzenia we włóknach ruchowych oraz minimalnego opóźnienia fali F obserwowano spadek ich wartości pomiędzy 12 a 24 miesiącem terapii produktem leczniczym Hizentra, odpowiednio 68,5% vs 52% segmentów nerwowych, 66,6% vs 44,0% segmentów nerwowych, 63,7% vs 39,5% segmentów nerwowych.

W ocenie neurofizjologicznej nerwów czuciowych wykazano zmniejszenie odsetka segmentów nerwowych z nieobecny czuciowym potencjałem czynnościowym pomiędzy 12 a 24 miesiącem terapii SCIg o stężeniu 20% , 47,9% vs 33,3%, oraz zmniejszenie odsetka segmentów nerwowych ze zredukowanym czuciowym potencjałem czynnościowym, 25,0% vs 14,5%.

Tabela 53. Zmiana parametrów neurofizjologicznych; badania bez randomizacji – Cirillo 2018.

Badanie	Okres obserwacji	Parametr neurofizjologiczny
Dystalna latencja ruchowa (DML) [ms], średnia (SD)*		
Cirillo 2018	12 miesięcy	6,1 (13,2)
	24 miesiące	4,6 (11,6)
Amplituda potencjałów czynnościowych przy stymulacji proksymalnej (pCMAP) [mV], średnia (SD)*		
Cirillo 2018	12 miesięcy	6,3 (5,6)
	24 miesiące	11,6 (6,4)
Amplituda potencjałów czynnościowych przy stymulacji dystalnej (dCMAP) [mV], średnia (SD)*		
Cirillo 2018	12 miesięcy	8,4 (6,4)
	24 miesiące	14,9 (10,8)
Stosunek pCAMP/dCAMP, średnia (SD)*		
Cirillo 2018	12 miesięcy	0,75 (1,2)
	24 miesiące	0,77 (1,2)
Szybkość przewodzenia we włóknach ruchowych (MCV) [m/s], średnia (SD)*		
Cirillo 2018	12 miesięcy	35,2 (29,6)
	24 miesiące	39,5 (44,4)
Minimalne opóźnienie fali F [m/s], średnia (SD)*		
Cirillo 2018	12 miesięcy	62,4 (61,2)
	24 miesiące	48,8 (39,6)
Wskaźnik latencji końcowej (TLi), średnia (SD)*		
Cirillo 2018	12 miesięcy	0,28 (0,4)
	24 miesiące	0,33 (0,4)
Czuciowy potencjał czynnościowy (SNAP) [μV], średnia (SD)*		
Cirillo 2018	12 miesięcy	2,9 (2,8)
	24 miesiące	4,7 (2,4)

\* SD obliczono na podstawie dostępnych danych z SE.

W okresie leczenia produktem leczniczym Hizentra obserwowano zmniejszenie średniego czasu dystalnej latencji ruchowej, z 6,1 ms (SD: 13,2) po 12 miesiącu terapii do 4,6 ms (SD: 11,6) po 24 miesiącu terapii.

Jak podają autorzy publikacji *Cirillo 2018* ze zmniejszeniem odsetka segmentów nerwowych dotkniętych blokami przewodzenia (tabela powyżej) obserwowano jednocześnie zwiększenie amplitudy potencjałów czynnościowych, zarówno po stymulacji dystalnej jak i proksymalnej. Średnie wartości pCAMP pomiędzy 12 a 24 miesiącem terapii SCIg o stężeniu 20% wynosiły 6,3 mV (SD: 5,6) vs 11,6 mV (SD: 6,4), natomiast średnie wartości dCAMP 8,4 mV (SD: 6,4) vs 14,9 mV (SD: 10,8).

W okresie pomiędzy 12 a 24 miesiącem leczenia SCIg o stężeniu 20% odnotowano wzrost średniej wartości szybkości przewodzenia we włóknach ruchowych, 35,2 m/s (SD: 29,6) vs 39,5 m/s (SD: 44,4) oraz podniesienie się wskaźnika latencji końcowej, 0,28 (SD: 0,4) vs 0,33 (0,4).

Porównując zmiany pomiędzy 12 a 24 miesiącem terapii produktem leczniczym Hizentra odnotowano spadek średniego minimalnego opóźnienia fali F, 62,4 m/s (SD: 61,2) vs 48,8 m/s (SD: 39,6) oraz wydłużenie średniej amplitudy SNAP, 2,9  $\mu$ V (SD: 2,8) vs 4,7  $\mu$ V (SD: 2,4).

#### 7.4.6 Wynik oceny ODSS

Autorzy publikacji *Cirillo 2018* przedstawili wyniki oceny ogólnej niepełnosprawności, ODSS (*Overall Disability Sum Score*). Całkowity wynik w tej skali może mieścić się w zakresie od 0 (brak upośledzenia) do 12 (poważne upośledzenie). Wyniki osiągnięte przez chorych w 12 i 24 miesiącu zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 54. Wynik oceny ODSS; badania bez randomizacji.

Badanie	Okres obserwacji	Średnia (SD*)
<i>Cirillo 2018</i>	12 miesięcy	3,3 (6,4)
	24 miesiące	2,9 (6,0)

\* SD obliczono na podstawie dostępnych danych z SE.

Porównując zmiany pomiędzy 12 a 24 miesiącem terapii produktem leczniczym Hizentra odnotowano zmniejszenie średniej wartości wyniku ODSS, 3,3 (SD: 6,4) vs 2,9 (SD: 6,0), czyli zmniejszenie niepełnosprawności.

#### 7.4.7 Ocena jakości życia

Wyniki oceny jakości życia w skali LQI (*Life Quality Index*) przedstawiono w *Cocito 2017*. Skala LQI obejmuje cztery domeny oceniające: I – wpływ leczenia na codzienną aktywność (6 pytań), II – trudności związane z leczeniem (4 pytania), III – satysfakcję ze stosowanego schematu leczenia (3 pytania), IV – koszty leczenia (2 pytania). Na każde pytanie w obrębie domeny chory może udzielić odpowiedzi

w 7-stopniowej skali od 1 (najgorszy) do 7 (najlepszy). Wynik całkowity mieści się w zakresie 15 do 105 punktów, gdzie wyższe wartości wskazują na większe zadowolenie chorego (*Nicolay 2005*).

W badaniu *Cocito 2017* przedstawiono ocenę wszystkich domen z wynikami w postaci odsetka maksymalnej wartości dla danej domeny.

Tabela 55. Wynik oceny jakości życia; badania bez randomizacji.

Badanie	Okres obserwacji	LQI I	LQI II	LQI III	LQI IV
		% (SD)	% (SD)	% (SD)	% (SD)
<i>Cocito 2017</i>	6 miesięcy	94,79 (3,39)^	91,89 (4,60)^	96,49 (2,78)^	65,38 (7,99)^

^ dane odczytano z wykresu.

Średni odsetek maksymalnej wartości wyniku dla poszczególnych domen LQI dla pierwszych trzech domen skali LQI (wpływ leczenia na codzienną aktywność, trudności związane z leczeniem, satysfakcję ze stosowanego schematu leczenia) osiągnęły przez chorych z próby *Cocito 2017* był zbliżony (zakres 91,89%-96,49%), natomiast dla domeny LQI IV oceniającej koszty leczenia niższy, 65,38%.

## 7.5 Bezpieczeństwo

W publikacji *Cocito 2017* zaznaczono jedynie, że wszyscy pacjenci przeszli z leczenia SCIg określanego jako konwencjonalne (odpowiadające podaniu produktu leczniczego Hizentra w dawkowaniu zgodnym z ChPL) na podanie bolus bez znaczących zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem przemijających reakcji skórnych w miejscu podania, które odnotowano w obydwu schematach leczenia.

W badaniu *Cirillo 2018* nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa.

## 8 Porównanie terapii SClg vs IVlg

### 8.1 Opis metodyki włączonych badań

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym zidentyfikowano łącznie 7 publikacji, opisujących 6 badań, które spełniły kryteria włączenia do porównawczej oceny SClg z IVlg. Największą próbę (66 chorych z CIDP) stanowiło badanie *Cocito 2014*, opisane w publikacjach *Cocito 2014* oraz *Cocito 2016* (opublikowanej w formie listu do redakcji). Próba była wieloośrodkowym, prospektywnym badaniem, oceniającym wyniki 4-miesięcznego leczenia SClg po zmianie terapii z IVlg u chorych z CIDP – w dodatkowej publikacji *Cocito 2016* przedstawiono wyniki z dłuższego okresu obserwacji dla tej kohorty (do 2 lat). Z kolei próba *Markvardsen 2014* przedstawiała wyniki dla 16 chorych uczestniczących wcześniej w badaniu porównującym SClg z PBO (*Markvardsen 2013*, wykluczonym z niniejszej analizy z powodu braku wyników dla porównania SClg vs IVlg), w 12-miesięcznym okresie obserwacji. Pozostałe publikacje przedstawiały opisy przypadków chorych przechodzących z terapii IVlg na SClg: *Cocito 2016a* (N = 8, publikacja w formie listu do redakcji), *Hadden 2015* (N = 4) oraz *Yoon 2015* (N = 3). Podsumowanie metodyki uwzględnionych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Metodyka badań uwzględnionych w porównaniu SClg z IVlg.

Badanie	Rodzaj badania	Ocena jakości	Klasyfikacja AOTMIT	Okres obserwacji	N chorych	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Cocito 2014</i> ( <i>Cocito 2014</i> , <i>Cocito 2016</i> )	prospektywne badanie obserwacyjne	NICE: 7/8	IID	4 miesiące ( <i>Cocito 2014</i> ) 2 lata ( <i>Cocito 2016</i> )	66	12 (Włochy)	Stowarzyszenie „Associazione Neuropatie Croniche Piemonte ONLUS”
<i>Markvardsen 2014</i>	faza wydłużonej obserwacji dla badania RCT	NICE: 6/8	IID	1 rok	16	1 (Dania)	Brak informacji
<i>Cocito 2016a</i>	opis przypadków	–	IVA	6 miesięcy (24 tyg.)	8	bd.	Brak informacji
<i>Hadden 2015</i>	opis przypadków	–	IVA	20-64 miesiące	4	1	Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych
<i>Yoon 2015</i>	opis przypadków	–	IVA	do 8 lat	3	bd.	CSL Behring

Okres obserwacji chorych podczas terapii SClg różnił się pomiędzy analizowanymi badaniami. W największej próbie *Cocito 2014* pacjentów obserwowano przez 4 miesiące w podstawowej fazie badania, a następnie w okresie około 2 lat (*Cocito 2016*). Z kolei, w próbie *Markvardsen 2014* obserwacja chorych po zmianie terapii na SClg trwała 1 rok. W próbie *Cocito 2016a* chorych obserwowano przez około



6 miesięcy (24 tygodnie), natomiast w próbie *Hadden 2015* występowała pewna dysproporcja w okresie obserwacji – 3 spośród 4 chorych obserwowano przez 20-21 miesięcy, natomiast jedną pacjentkę przez 64 miesiące. Najdłużej pacjentów obserwowano w badaniu *Yoon 2015* – dwóch spośród 3 chorych z CIDP obserwowano przez 8 lat, natomiast trzeciego – przez 6 lat. Próba *Cocito 2014* była wieloośrodkowym badaniem prowadzonym we Włoszech (12 ośrodków), natomiast badania *Hadden 2015* oraz *Markvardsen 2014* prowadzono w pojedynczych ośrodkach, odpowiednio w UK (Londyn) oraz w Danii. W przypadku pozostałych publikacji nie podano informacji o liczbie ośrodków. Badanie *Hadden 2015* nie było finansowane z zewnętrznych źródeł, z kolei próbę *Cocito 2014* sfinansowano ze źródeł stowarzyszenia „ONLUS”. Publikacja *Yoon 2015* była finansowana przez firmę CSL Behring, natomiast w przypadku pozostałych dwóch publikacji nie podano informacji o sponsorze.

W tabeli poniżej przedstawiono punkty końcowe oceniane w analizowanych badaniach. Pomimo oceny tego samego punktu końcowego w kilku badaniach, nie zawsze udało się zestawić uzyskanych wyników razem, z uwagi na odmienny sposób ich prezentacji.

Tabela 57. Zestawienie punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu SCIg z IVIg.

Punkt końcowy	<i>Cocito 2014</i>	<i>Cocito 2016</i>	<i>Cocito 2016a</i>	<i>Hadden 2015</i>	<i>Markvardsen 2014</i>	<i>Yoon 2015</i>
MRC	+	-	+	+	+	+
ONLS	+	-	-	+	-	-
INCAT	-	-	+	-	-	-
LQI	+	+	-	-	-	-
Siła chwytu	-	-	+	-	+	-
9-HPT	-	-	-	-	+	-
40-MWT	-	-	-	-	+	-
IKS	-	-	-	-	+	-
ODSS	-	-	-	-	+	-
Stężenie IgG w osoczu	-	-	+	-	+	-
<i>Adherence</i>	-	+	-	-	-	-
Bezpieczeństwo	+	-	-	+	-	-

Ogółem, ze względu na charakter ocenianych badań oraz stosunkowo małą liczbę chorych uwzględnionych w większości analizowanych prób, nie przedstawiano w nich przepływu chorych – wyniki przedstawiono dla wybranej grupy pacjentów, którzy otrzymali leczenie. Informacje o przepływie podano w próbie *Markvardsen 2014*, która przedstawiała wyniki okresu *follow-up* do badania RCT

*Markvardsen 2013*. Ogółem, po zakończeniu próby *Markvardsen 2013*, 20 spośród 29 chorych biorących udział w badaniu zdecydowało się na dalszą terapię SCIg. Wśród tych chorych, 3 (15%) nie spełniło kryteriów włączenia do fazy wydłużonej (brak pogorszenia siły mięśni podczas otrzymywania placebo). Do fazy wydłużonej włączono więc 17 chorych, z których 1 (5,9%) został utracony z obserwacji. Ostatecznie więc w badaniu przedstawiono wyniki dla 16 chorych.

## 8.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 8.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Wszystkie odnalezione badania uwzględniały chorych z CIDP, a w przypadku uwzględnienia dodatkowych populacji (*Cocito 2014*, *Hadden 2015* oraz *Yoon 2015*) podano osobne wyniki dla chorych z CIDP. W badaniach oceniano zmianę terapii IVIg na SCIg i wymagano dobrej odpowiedzi na prowadzone leczenie dożylne (zapisu tego nie odnaleziono w próbach *Hadden 2015* oraz *Yoon 2015*) – w próbach *Cocito 2014* oraz *Cocito 2016* zaznaczono, że odpowiedź ta musiała utrzymywać się przynajmniej 6 miesięcy. Dodatkowo, w tych dwóch próbach wymagano obecności efektu „wear off”, czyli zmniejszenia kontroli objawów pomiędzy kolejnymi infuzjami leku. W badaniu *Markvardsen 2014*, z uwagi na fakt że pacjenci w nim uczestniczący brali udział we wcześniejszej fazie z randomizacją oraz kontrolą placebo, wymagano by pacjenci charakteryzowali się utrzymaniem siły mięśniowej podczas terapii SCIg oraz zmniejszeniem siły mięśniowej w grupie PBO.

Szczegółowe kryteria wykluczenia podano w dwóch publikacjach, *Cocito 2014* oraz *Markvardsen 2014*. W pierwszej z nich zaznaczono, że wykluczano chorych ze współistniejącymi schorzeniami, które mogły dawać objawy neuropatii, natomiast w drugiej podano szersze informacje odnośnie kryteriów wykluczenia – do próby nie włączono chorych wykazujących reakcje alergiczne względem IgG, a także kobiet w ciąży lub karmiących piersią, pacjentów z zaburzoną krzepiwością krwi oraz chorych z nowotworami oraz innymi ciężkimi schorzeniami klinicznymi.

Tabela 58. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach oceniających porównanie SCIg z IVIg.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Cocito 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoza CIDP lub MMN</li> <li>• terapia podtrzymująca IVIg</li> <li>• utrzymująca się odpowiedź na terapię IVIg <math>\geq 6</math> miesięcy</li> <li>• występowanie efektu „wear off”<sup>^</sup> pomiędzy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schorzenia współistniejące, które mogą dawać objawy neuropatii</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	kolejnymi infuzjami	
<i>Cocito 2016a</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoza CIDP</li> <li>• terapia podtrzymująca <math>\geq 6</math> miesięcy</li> <li>• występowanie efektu „wear off”<sup>^</sup> pomiędzy kolejnymi infuzjami</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie przedstawiono</li> </ul>
<i>Hadden 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoza CIDP lub MMN</li> <li>• przejście z terapii IVIg na SClg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie przedstawiono</li> </ul>
<i>Markvardsen 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoza CIDP postawiona na podstawie kryteriów EFNS/PNS</li> <li>• uczestnictwo w badaniu oceniającym SClg vs placebo (<i>Markvardsen 2013</i>)</li> <li>• pacjenci odpowiadający na leczenie IVIg ze zjawiskiem „końca dawki” (ang. <i>end-of-dose</i>)</li> <li>• utrzymująca się poprawa w zakresie siły mięśniowej podczas 12-tygodniowego leczenia SClg lub pogorszenie podczas leczenia placebo (w badaniu <i>Markvardsen 2013</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• reakcje alergiczne względem IgG</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią</li> <li>• wydłużony czas krzepnięcia krwi</li> <li>• nowotwory lub inne ciężkie schorzenia kliniczne</li> <li>• brak zmniejszenia siły mięśni podczas terapii PBO w badaniu <i>Markvardsen 2013</i></li> </ul>
<i>Yoon 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoza CIDP, MMN, IM oraz MG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie przedstawiono</li> </ul>

<sup>^</sup> efekt „wear off” został zdefiniowany różnie w badaniach: w próbie *Cocito 2014* jako wystąpienie pomiędzy kolejnymi infuzjami jednego z objawów: wzrost zmęczenia, wzrost o  $\geq 1$  punkt wyniku skali ONLS, zmniejszenie o  $\geq 1$  punkt wyniku skali MRC, w próbie *Cocito 2016a* jako zwiększenie o  $\geq 1$  punkt wyniku skali INCAT i/lub zmniejszenie  $\geq 1$  punkt wyniku skali MRC.

## 8.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zebrano dane uzyskane z analizowanych publikacji odnośnie charakterystyk wyjściowych uwzględnionych w nich chorych.

Tabela 59. Zestawienie wyjściowej charakterystyki chorych uwzględnionych w porównaniu SClg z IVIg.

Charakterystyka	<i>Cocito 2014</i>	<i>Cocito 2016a</i>	<i>Hadden 2015</i>	<i>Markvardsen 2014</i>	<i>Yoon 2015</i>
Liczba chorych	66	8	4	16 <sup>^</sup>	3
Wiek, średnia (SD) [lata]	56,7 (14,9) zakres: 12-84	56 (16) zakres: 26-72	64,5 (8,9)*	56 (zakres: 36-72)	61,3 (0,9)*
Liczba mężczyzn, n (%)	41 (62,1%*)	bd.	3 (75%*)	12 (70,6%*)	1 (33%*)
Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	8,6 (6,0) zakres: 1,5-25	9 (6) zakres: 2-19	bd.	3 (zakres: 1-18)	bd.
Średni czas trwania terapii IVIg (SD) [lata]	$\geq 6$ miesięcy	$\geq 6$ miesięcy	9,2 (7,4)*	bd.	2,7 (2,4)*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> charakterystyki wyjściowe dotyczą 17 chorych, z uwzględnieniem 1 pacjenta utraconego następnie z obserwacji (nie był uwzględniany w dalszych obliczeniach).

W większości badań uwzględniono chorych z CIDP, w średnim wieku około 56 lat – wyjątek stanowiła próba *Hadden 2015* oraz *Yoon 2015*, gdzie uwzględniono starszych chorych: 61 lat w próbie *Yoon 2015* i 65 lat w próbie *Hadden 2015* (próba ta uwzględniała więc chorych starszych o średnio 10 lat niż uczestnicy większości pozostałych badań). W większości badań mężczyźni stanowili większy odsetek niż kobiety, z wyjątkiem najmniejszej próby *Yoon 2015*, gdzie wśród 3 uwzględnionych chorych znalazł się 1 pacjent płci męskiej. Średni czas trwania choroby był zbliżony w próbach *Cocito 2014* oraz *Cocito 2016a*, wynosząc około 9 lat, natomiast w próbie *Markvardsen 2014* był dużo mniejszy i wynosił 3 lata (zakres: 1-18). W pozostałych dwóch próbach nie podano informacji o czasie trwania choroby. Średni czas trwania terapii również różnił się między analizowanymi badaniami. W próbach *Cocito 2014* oraz *Cocito 2016a* podano jedynie, że wynosił przynajmniej pół roku, natomiast w próbie *Hadden 2015* średni czas trwania terapii IVIg wyniósł 9,2 (SD: 7,4) lat, przy czym u 2 chorych czas trwania terapii wynosił 1,1 oraz 3,1 lat, natomiast u dwóch pozostałych 19,3 oraz 13,2 lat. W najmniejszej próbie *Yoon 2015* średni czas leczenia IVIg przed przejściem na terapię SCIg wynosił 2,7 (SD: 2,4) lat, natomiast w próbie *Markvardsen 2014* nie podano informacji o średnim czasie terapii IVIg.

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

Informacje odnośnie interwencji zastosowanej w analizowanych badaniach zebrano w tabeli poniżej, przedstawiając charakterystykę zarówno terapii IVIg, jak również prowadzonej następnie terapii SCIg.

Tabela 60. Opis interwencji w badaniach uwzględnionych w porównaniu SCIg z IVIg.

Badanie	Terapia IVIg	Terapia SCIg
<i>Cocito 2014</i>	IVIg w dawce 1-2 g/kg mc. miesięcznie (infuzje w ciągu dwóch kolejnych dni, z wyjątkiem jednego chorego otrzymującego infuzję jednodniową co 2 tygodnie [1 g/kg mc. co 2 tygodnie]).	SCIg, roztwór 16% u 6/87 (6,9%) lub roztwór 20% u 81/87 (93,1%) (nie przedstawiono udziału poszczególnych rodzajów SCIg osobno dla chorych z CIDP). Dawka odpowiadająca terapii IVIg podawana podskórnie 1-3 razy/tydzień, samodzielnie przez pacjenta przy pomocy pompy (chrono-speed 50, Cane S.p.a, Italy). Średnia dawka w grupie CIDP (N=66) wyniosła 86,5 g (SD: 32,7) (zakres: 55-200). W publikacji <i>Cocito 2016</i> podano, że 4,4% (2/45) pacjentów wymagało zwiększenia dawki SCIg o 20% odpowiednio po 6 i 38 miesiącach terapii.
<i>Cocito 2016a</i>	IVIg w dawce 1-2 g/kg mc. miesięcznie (zgodnie z indywidualną kliniczną odpowiedzią pacjenta), średnia dawka 1,25 (SD: 0,38) g/kg mc./miesiąc.	SCIg roztwór 20% w dawce równoważnej do uprzednio stosowanej IVIg, podawana podskórnie, samodzielnie przez pacjenta przy użyciu pompy.

Badanie	Terapia IVIg	Terapia SCIg
<i>Hadden 2015</i>	<p>IVIg w średniej dawce 14,3 (SD: 4,9)* g/tydzień u 4 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lek Vigam (5%) w dawce 17,5 g/tydzień</li> <li>• Lek Privigen (10%) w dawce 20 g/tydzień</li> <li>• Lek Privigen (7,3%) w dawce 7,3 g/tydzień</li> <li>• Lek Flebogamma (5%) w dawce 12,5 g/tydzień</li> </ul>	<p>SCIg w średniej dawce 15,1 (SD: 5,1)* u 4 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lek Hizentra 20% w dawce 17 g/tydzień</li> <li>• Lek Hizentra 20% w dawce 22 g/tydzień</li> <li>• Lek Hizentra 20% w dawce 8 g/tydzień</li> <li>• Leky Vivaglobin 16%, Hizentra 20%, Gammanorm 16,5% w dawce 13,2 g/tydzień</li> </ul>
<i>Markvardsen 2014</i>	<p>Lek Kiovig, nie przedstawiono informacji odnośnie dawkowania (informacja z publikacji <i>Markvardsen 2013</i>).</p>	<p>SCIg, lek Subcuvia (16%) w średniej dawce 0,33 (zakres: 0,20-051) g/kg mc./tydzień (28 g/tydzień, zakres: 15-47,5).</p> <p>Pierwszą iniekcję podawano w szpitalu pod nadzorem pielęgniarki, następne chory administrował samodzielnie w domu; iniekcje podawano 2-3 razy w tygodniu w maksymalnej objętości 20 ml/miejsce wkłucia, pojedyncza procedura obejmowała 4 miejsca wkłucia, a infuzja trwała od 0,5 do 2 godzin.</p>
<i>Yoon 2015</i>	<p>Pacjent nr 1: IVIg początkowo 2 g/kg mc. przez 3 dni, następnie 0,5 g/kg mc./4 tygodnie co 6 tygodni przez 6 lat.</p> <p>Pacjent nr 2: IVIg początkowo 2 g/kg mc. przez 3 dni, następnie 0,3 g/kg mc./4 tygodnie co 12 tygodni przez 1 rok.</p> <p>Pacjent nr 3: IVIg początkowo 1,5 g/kg mc. przez 3 dni, następnie 0,75 g/kg mc./4 tygodnie co 8 tygodni przez 1 rok.</p>	<p>Pacjent nr 1: SCIg 16% w dawce 0,7 g/kg mc./4 tygodnie (objętość iniekcji 360 ml/wlew/4 tygodnie), następnie zmieniono stężenie SCIg na 20% utrzymując taką samą dawkę, ale redukując objętość iniekcji – 288 ml/wlew/4 tygodnie.</p> <p>Pacjent nr 2: SCIg 16% w dawce 0,3 g/kg mc./4 tygodnie (objętość infuzji 360 ml/wlew/4 tygodnie), następnie dawkę zwiększono do 0,45 g/kg mc./4 tygodnie (250 ml objętość infuzji/4 tygodnie); następnie terapię zmieniono na SCIg 20% w takiej samej dawce (200 ml objętość infuzji/4 tygodnie).</p> <p>Pacjent nr 3: SCIg 20% w dawce 0,4 g/kg mc./4 tygodnie (objętość iniekcji 120 ml/wlew/4 tygodnie, dawka 6 g/tydzień).</p>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Terapia IVIg była prowadzona indywidualnie dla każdego pacjenta. W próbach *Cocito 2014* oraz *Cocito 2016* podano, że lek podawano w dawce 1-2 g/kg mc./miesiąc, natomiast w próbie *Yoon 2015* początkowo lek podawano również w dawkach 1,5-2 g/kg mc., następnie zmniejszono do 0,3-0,75 g/kg mc./4 tygodnie. W próbie *Hadden 2015* nie przedstawiono dawki w przeliczeniu na kilogramy, a jedynie średnie tygodniowe wartości stosowanych dawek – ogółem, w badaniu średnia dawka IVIg wyniosła 14,3 (SD: 4,9) g/tydzień u 4 chorych z CIDP. W badaniu tym podano nazwy stosowanych leków – były to Vigam (5%), Privigen (10% oraz 7,3%) oraz Flebogamma (5%). Z kolei w badaniu *Markvardsen 2014* nie podano szczegółów dotyczących terapii IVIg, zaznaczono jednak, że chorzy otrzymywali lek Kiovig (dane z publikacji *Markvardsen 2013*).

W przypadku terapii SCIg, stosowano różne preparaty o różnym stężeniu. W badaniu *Hadden 2015* podano, że chorzy otrzymywali lek Hizentra (20% SCIg). W przypadku jednego pacjenta (oznaczanego

w próbie numerem 5) początkowo podawano lek Vivaglobin (16% SClg) i nie odnotowano zdarzeń niepożądanych podczas tej terapii. Gdy produkt przestał być produkowany, pacjentka przeszła na terapię lekiem Hizentra, ale wystąpiły u niej objawy skórne (wysypka) oraz ogólne uczucie choroby po każdym z wlewów, więc terapię zmieniono na lek Gammanorm (16,5%) i obserwowane AEs ustąpiły. W badaniu tym średnia dawka SClg wyniosła 15,1 (SD: 5,1) u 4 chorych. SClg w stężeniu 20% stosowano również w badaniach *Cocito 2014* (ogółem u większości [93,1%] chorych, jednak nie wiadomo dokładnej liczby chorych z CIDP otrzymujących takie leczenie), *Cocito 2016* (wszyscy chorzy otrzymywali takie leczenie) oraz w próbie *Yoon 2015* u jednego z pacjentów (dawka 0,4 g/kg mc./4 tygodnie). W próbie *Markvardsen 2014* wszyscy pacjenci otrzymywali lek Subcuvia (16% roztwór IgG) w średniej dawce 0,33 g/kg mc./tydzień.

## 8.4 Skuteczność kliniczna

Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji pacjentów z rozpoznaniem CIDP (z ang. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*), którzy otrzymywali podtrzymującą terapię podskórnymi immunoglobulinami po leczeniu immunoglobulinami podawanymi dożylnie. Z włączonych badań, które uwzględniały różne populacje, przedstawiano jedynie informacje dotyczące chorych na CIDP. Tam, gdzie było to możliwe przeprowadzono metaanalizę danych z prób analizujących te same punkty końcowe – nie przedstawiono własnych obliczeń różnic między SClg a IVIg w przypadku punktów końcowych opisanych w pojedynczych próbach.

Ocena skuteczności w odnalezionych badaniach obejmowała następujące punkty końcowe przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 61. Punkty końcowe uwzględnione w porównaniu SClg z IVIg.

Punkt końcowy	Badanie/ publikacja	Definicja
	<i>Cocito 2014</i>	Skala dotycząca siły mięśniowej oceniająca 8 mięśni obustronnie (odwodziciele ramienia, zginacze stawu łokciowego, prostowniki nadgarstka, pierwsze grzbietowe mięśnie międzykostne, zginacze stawu biodrowego i zginacze/prostowniki kostki), maksymalna punktacja: 80
Zmiana punktacji skali MRC (z ang. <i>Medical Research Council</i> )	<i>Cocito 2016a</i>	Brak definicji
	<i>Hadden 2015</i>	Skala oceniająca siłę mięśniową, zmodyfikowana poprzez dodanie oceny pierwszego mięśnia międzykostnego grzbietowego. Punktacja od 0 (najgorszy wynik) do 70 (prawidłowy wynik)
	<i>Markvardsen 2014</i>	Skala oceniająca siłę mięśniową poszczególnych mięśni w zakresie od 0 (brak skurczu) do 5 (prawidłowa siła skurczu): odwodziciele ramienia, zginacze/prostowniki stawu łokciowego, nadgarstkowego, zginacze stawu biodrowego, zgina-

Punkt końcowy	Badanie/ publikacja	Definicja
		cze/prostowniki stawu kolanowego oraz zginacze grzbietowe kostki. Maksymalna punktacja: 90
	<i>Hadden 2015</i>	Brak definicji
	<i>Yoon 2015</i>	Całkowita ocena skali MRC w zakresie od 0 (niedowład) do 60 (prawidłowa siła skurczu). Wynik stanowi sumę punktów 6 mięśni: trzech z kończyn górnych oraz trzech z kończyn dolnych po obu stronach (każdy oceniany w punktacji od 0 do 5) – naramienny, dwugłowy ramienia, prostownik promieniowy nadgarstka, biodrowo-lędźwiowy, czworogłowy uda oraz piszczelowy przedni
Zmiana punktacji skali ONLS (z ang. <i>Overall Neuropathy Limitations Scale</i> )	<i>Hadden 2015</i>	Skala oceny niesprawności skierowana w szczególności do pacjentów z neuropatią, 0 (prawidłowa sprawność), 11 (niesprawność). Całkowity wynik w skali ONLS stanowił sumę punktacji oceny niesprawności w górnych i dolnych kończynach
	<i>Cocito 2014</i>	Brak definicji
Zmiana punktacji skali INCAT (z ang. <i>Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment</i> )	<i>Cocito 2016a</i>	Skala oceny niesprawności w zakresie kończyn górnych i dolnych. Brak definicji w publikacji
Zmiana punktacji skali LQI (z ang. <i>Life Quality Index</i> )	<i>Cocito 2014,</i>	Skala dotycząca jakości życia, składająca się z 15 pozycji oceniająca wrażenie pacjenta dotyczące wpływu terapii immunoglobulinami na codzienne aktywności. Wyróżniono cztery podskale dotyczące: wpływu terapii na życie pacjenta, trudności związanych z terapią, planu terapii oraz kosztów terapii
	<i>Cocito 2016</i>	Brak definicji
Ocena satysfakcji z leczenia i preferencji pacjentów	<i>Hadden 2015</i>	W publikacji posługiwano się własnym, stworzonym na potrzeby badania, kwestionariuszem oceniającym satysfakcję z leczenia. Odpowiedzi na pytania podawano przy użyciu skali VAS. Definicja poszczególnych wartości punktacji (0-100) różniła się w zależności od pytania
Siła chwytu	<i>Markvardsen 2014</i>	Ocena siły uścisku dłoni za pomocą dynamometru JAMAR, wynik stanowił średnią z trzech pomiarów
	<i>Cocito 2016a</i>	Brak definicji
Test 9-HPT (z ang. <i>Nine-Hole Peg Test</i> )	<i>Markvardsen 2014</i>	Test oceniający niesprawność kończyn górnych
Test 40-MWT (z ang. <i>40-m Walking Test</i> )	<i>Markvardsen 2014</i>	Test oceniający niesprawność kończyn dolnych
IKS (z ang. <i>Isokinetic Muscle Strength</i> )	<i>Markvardsen 2014</i>	Zmiany w izokinetycznej sile mięśni były mierzone za pomocą dynamometru Biodex w zakresie czterech mięśni dotkniętych chorobą
ODSS (z ang. <i>Overall Disability Sum Score</i> )	<i>Markvardsen 2014</i>	Brak definicji
Stężenie IgG w osoczu	<i>Markvardsen 2014</i> <i>Cocito 2016a</i>	–
<i>Adherence</i>	<i>Cocito 2016</i>	–

### 8.4.1 Zestawienie punktów końcowych powtarzających się w badaniach porównujących SClg vs IVlg

Wśród wspomnianych punktów końcowych w co najmniej dwóch badaniach porównujących skuteczność SClg z IVlg przedstawiono analizę dla skal MRC, ONLS, oceny siły chwytu oraz oceny stężenia IgG w osoczu.

#### 8.4.1.1 Ocena siły mięśniowej MRC

Ocena sprawności chorych z użyciem punktacji w skali MRC została przedstawiona w badaniach: *Cocito 2014*, *Cocito 2016a*, *Hadden 2015*, *Markvardsen 2014* oraz *Yoon 2015*. Informacje te zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 62. Zestawienie wyników badań porównujących SClg vs IVlg – średnia MRC; badanie *Cocito 2014*, *Hadden 2015*, *Yoon 2015*.

Badanie	SClg	IVlg	Różnica, [MD (95% CI), p]*
<b>MRC; średnia (SD)</b>			
<i>Cocito 2014</i> , n=66	72,1 (9,0)	69,9 (10,1)	2,20 (-1,06; 5,46), p = 0,186; p = 0,342 <sup>#</sup>
<i>Hadden 2015</i> , n=4	69,75 (0,5)*	69,13 (0,85)*	0,62 (-0,35; 1,59), p = 0,2086
<i>Yoon 2015</i> , n=3	52,67 (3,06)*	51,33 (5,03)*	1,34 (-5,32; 8,00), p = 0,6934
<i>Cocito 2016a</i> <sup>^</sup> , n=8	78 (1,9)	77 (2,3)	1,00 (-1,07; 3,07), p = 0,3431; p = 0,209 <sup>#</sup>

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w raporcie założono, że wyniki są przedstawione w publikacji w postaci średniej i SD (autorzy próby nie sprecyzowali tej informacji);

<sup>#</sup> wynik przedstawiony w publikacji.

W badaniach *Cocito 2014*, *Hadden 2015* oraz *Yoon 2015* odnaleziono wyniki dotyczące oceny sprawności pacjentów w skali MRC porównujące skuteczność SClg vs IVlg. We wszystkich trzech badaniach zaobserwowano nieznacznie wyższą punktację w skali MRC wśród chorych otrzymujących SClg w porównaniu z pacjentami leczonymi IVlg, jednak odnotowane różnice między interwencjami nie były istotne statystycznie: MD = 2,20 (95% CI: -1,06; 5,46), p = 0,186 (*Cocito 2014*); MD = 0,62 (95% CI: -0,35; 1,59), p = 0,2086 (*Hadden 2015*); MD = 1,34 (95% CI: -5,32; 8,00), p = 0,6934 (*Yoon 2015*) oraz MD = 1,00 (95% CI: -1,07; 3,07), p = 0,3431 (*Cocito 2016a*).

Ponadto, ocenę punktacji w skali MRC przedstawiono również w publikacji *Markvardsen 2014*. Wyniki analizy nie zostały zestawione powyżej, ze względu na sposób przedstawienia wartości w postaci median i zakresów.

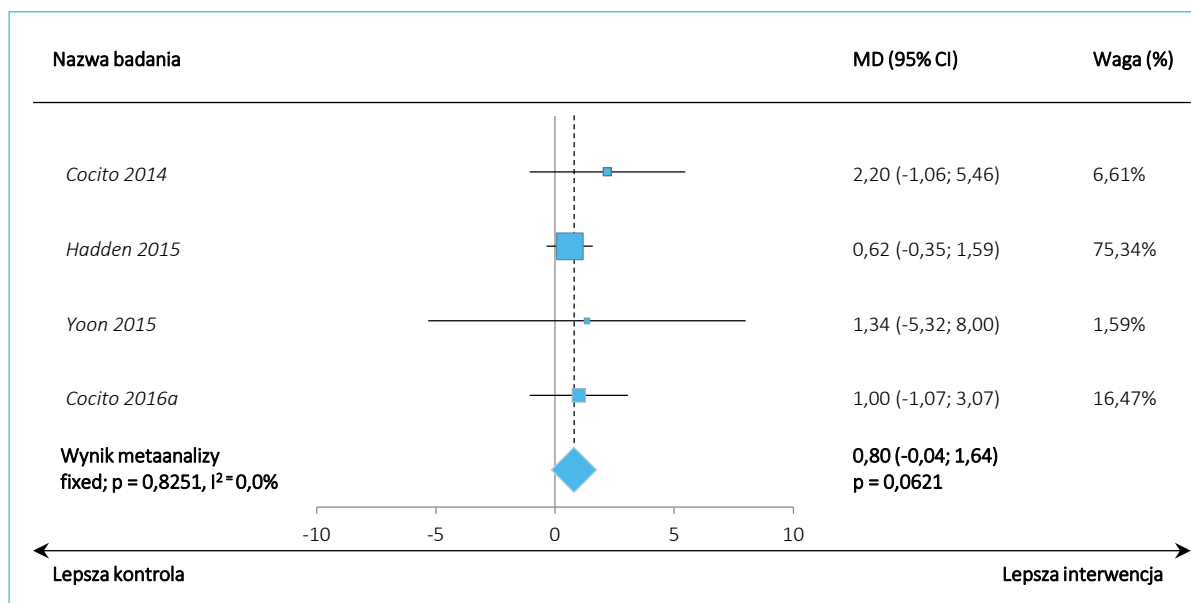


Tabela 63. Wyniki oceny siły mięśniowej w skali MRC; SClg vs IVlg, publikacja *Markvardsen 2014*.

Punkt końcowy	IVlg	SClg; 3 miesiąc	SClg, 6 miesiąc	SClg, 12 miesiąc	p (SClg vs IVlg)
MRC, n=15 mediana (zakres)	87 (77-90)	89 (76,5-90)	88,5 (78,5-90)	89,0 (79,5-90)	<b>p &lt; 0,05</b> (dla wszystkich punktów czasowych pod- czas terapii SClg)

Wynik punktacji w skali MRC wśród chorych otrzymujących SClg był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z pacjentami otrzymującymi IVlg. Autorzy oszacowali całkowity wzrost punktacji (poprawę) w skali MRC o 1,7% (95% CI: 0,2; 3,2), p = 0,007.

W niniejszym raporcie przeprowadzono metaanalizę oceny punktacji w skali MRC w grupie otrzymującej podskórną immunoglobulinę (SClg) w porównaniu do grupy stosującej immunoglobulinę dożylną (IVlg). Uwzględnione wyniki przedstawione w publikacjach dotyczą różnych interwencji w tej samej populacji pacjentów, co stanowi ograniczenie. Należy jednak zaznaczyć, że takie zestawienie stosowano również w przeglądzie systematycznym *Racosta 2017* i *Markvardsen 2017*, dlatego zostało zawarte w niniejszym raporcie. Wykres metaanalizy został przedstawiony poniżej.

Wykres 4. Metaanaliza oceny punktacji w skali MRC; SClg vs IVlg; badania *Cocito 2014*, *Hadden 2015*, *Yoon 2015*, *Cocito 2016a*.

Powyższa analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic w zwiększaniu punktacji skali MRC między pacjentami otrzymującymi SClg w porównaniu z chorymi stosującymi IVlg, MD = 0,80 (95% CI:

-0,04; 1,64),  $p = 0,0621$ . W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (ang. *fixed*) z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych ( $p = 0,8251$ ).

#### 8.4.1.2 Wynik oceny ONLS

W publikacjach *Cocito 2014* i *Hadden 2015* przeprowadzono analizę punktacji w skali ONLS dotyczącej niesprawności ruchowej szczególnie wśród pacjentów z neuropatią. Wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 64. Wynik oceny ONLS; SClg vs IVlg; badanie *Cocito 2014*, *Hadden 2015*.

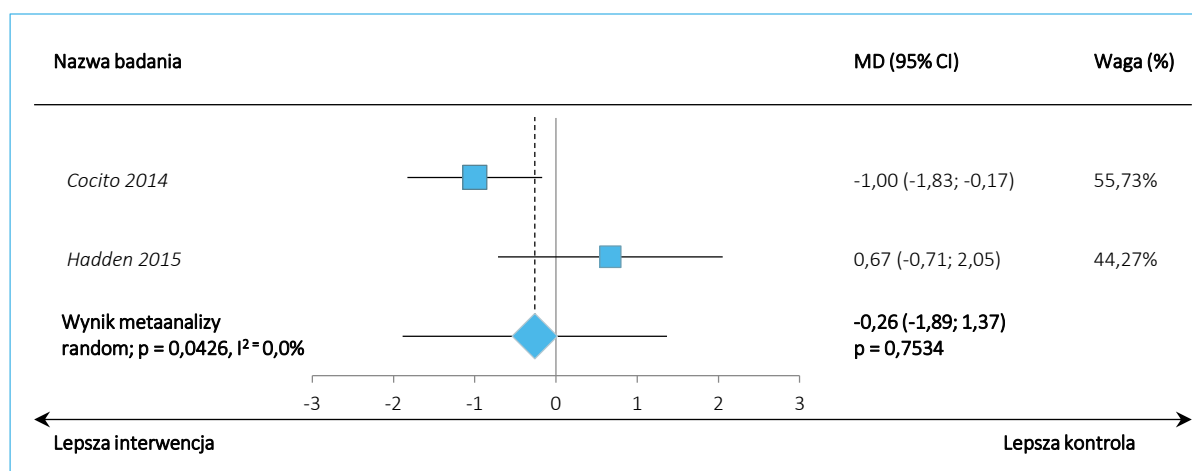
Badanie	SClg	IVlg	Różnica, [MD (95% CI), p]*
<b>ONLS; średnia (SD)</b>			
<i>Cocito 2014</i> , n=66	3,1 (2)	4,1 (2,8)	-1,0 (-1,83; -0,17), p = 0,0182; p = 0,018#
<i>Hadden 2015</i> , n=4	4 (0,82)*	3,33 (1,15)*	0,67 (-0,71; 2,05), p = 0,3428

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

# dane pochodzące z publikacji.

Analiza wyników badania *Cocito 2014* wykazała większy spadek punktacji w grupach chorych otrzymujących SClg, co świadczy o większej redukcji niesprawności wśród chorych otrzymujących podskórne immunoglobuliny, ponieważ w skali ONLS wyższe wartości wskazują na większą niesprawność. Wyniki uzyskały istotność statystyczną w badaniu *Cocito 2014*, MD = -1,0 (95% CI: -1,83; -0,17),  $p = 0,0182$ . W publikacji *Hadden 2015* średnia punktacja w skali ONLS była wyższa w grupie SClg w porównaniu z grupą IVlg, jednak należy zwrócić uwagę, że badanie dotyczyło 4 pacjentów, spośród których wyjściowy wynik w skali ONLS jednego z chorych w okresie otrzymywania IVlg nie był dostępny, co może wpływać na wynik analizy.

W niniejszym raporcie przeprowadzono metaanalizę oceny punktacji w skali ONLS w grupie SClg w porównaniu do grupy IVlg, która została przedstawiona na wykresie poniżej.

Wykres 5. Metaanaliza oceny punktacji w skali ONLS; SCIg vs IVIg; badania *Cocito 2014* i *Hadden 2015*.

Metaanaliza wykazała większy spadek punktacji w skali ONLS w grupie pacjentów otrzymujących SCIg w porównaniu z chorymi stosującymi IVIg, co świadczy o większej poprawie niesprawności wśród chorych otrzymujących podskórną immunoglobulinę. Jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej, MD = -0,26 (-1,89; 1,37), p = 0,7535. W obliczeniach użyto modelu efektów losowych (z ang. *random*) ze względu na istotną heterogeniczność danych (p = 0,0426).

#### 8.4.1.3 Ocena siły chwytu

Wyniki oceny siły chwytu zostały przedstawione w publikacjach: *Markvardsen 2014* oraz *Cocito 2016a*. Wyniki z publikacji *Markvardsen 2014* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65. Wyniki oceny siły chwytu; SCIg vs IVIg; publikacja *Markvardsen 2014*.

Punkt końcowy	IVIg	SCIg; 3 miesiąc	SCIg, 6 miesiąc	SCIg, 12 miesiąc	p (SCIg vs IVIg)
Siła chwytu, n = 16 mediana (zakres) [kg]	31,5 (13,7-47,5)	30,7 (10,9-43,5)	33,4 (15,0-43,4)	31,1 (11,9-50,84)	NS (dla wszystkich punktów czasowych podczas terapii SCIg)

Analiza siły chwytu została przeprowadzona wśród 16 pacjentów. Pomiar przeprowadzono na końcu okresu terapii IVIg oraz podczas leczenia SCIg (w 3, 6 i 12 miesiącu). Siła chwytu była mierzona przy użyciu dynamometru JAMAR. W analizie uwzględniano średnie z trzech pomiarów dla każdej dłoni. Analiza siły chwytu nie wykazała zmian podczas stosowania SCIg w porównaniu z okresem terapii IVIg. Autorzy wykazali, że średnia ogólna zmiana złożonego parametru (uwzględniającego siłę chwytu, test 40-MWT i 9-HPT) podczas trwania badania wynosiła 0,2% (95% CI: -3,0; 3,4), p = 0,91.

W badaniu *Cocito 2016a* oceniano siłę chwytu wśród 8 pacjentów z rozpoznaniem CIDP, którzy początkowo otrzymywali terapię IVIg, a następnie SCIg. Wykazano, że średnia siła chwytu wzrosła od 79 (SD: 21) do 84 (SD: 25) kPa, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej,  $p = 0,121$ . Wykazano różnicę pomiędzy maksymalną oraz minimalną siłą chwytu podczas terapii IVIg wynoszącą średnio 8,5 (SD: 6) kPa, podczas gdy odnotowano umiarkowane wahanie siły chwytu podczas terapii SCIg, gdzie różnica wynosiła 3,1 (SD: 2) kPa.

Powyższe wyniki nie zostały poddane metaanalizie ze względu na brak pewności co do okresu z jakich pochodzą dane dotyczące siły chwytu w badaniu *Cocito 2016a* (faza badania IVIg lub SCIg). Ponadto, w powyżej przedstawionych wynikach założono, że wartości są przedstawione w postaci średnich z odchyleniami standardowymi, jednak nie zostało to jasno sprecyzowane w publikacji. Z racji powyższych wniosków, uwzględniając fakt, że publikacja stanowi opis serii przypadków, wnioskowanie na podstawie metaanalizy powyższego punktu końcowego byłoby ograniczone.

#### 8.4.1.4 Ocena stężenia IgG w osoczu

Ocena stężenia IgG w osoczu została przedstawiona w publikacji *Markvardsen 2014* oraz *Cocito 2016a*. Dane z publikacji *Markvardsen 2014* zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 66. Wyniki oceny stężenia IgG w osoczu; SCIg vs IVIg; publikacja *Markvardsen 2014*.

Punkt końcowy	IVIg	SCIg; 3 miesiąc	SCIg, 6 miesiąc	SCIg, 12 miesiąc	p (SCIg vs IVIg)
Stężenie IgG w osoczu, n=12 mediana (zakres) [g/l]	23,2 (17,2-29,4)	19,8 (12,7-30,1)	21,1 (12,4-26,7)	21,3 (13,2-27,2)	NS (dla wszystkich punktów czasowych podczas terapii SCIg)

W publikacji *Markvardsen 2014* zawarto informacje dotyczące oceny stężenia IgG w osoczu pacjentów z CIDP w poszczególnych okresach badania. W analizie uwzględniającej 12 pacjentów oznaczono mediany stężeń IgG na końcu terapii IVIg oraz podczas terapii SCIg (w 3, 6 i 12 miesiącu). Analiza stężenia immunoglobulin G w osoczu wykazała zmniejszenie stężenia po 12 miesiącach terapii SCIg w porównaniu ze stężeniem IgG podczas terapii IVIg, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

W badaniu *Cocito 2016a* oceniano stężenie IgG w osoczu 8 pacjentów z rozpoznaniem CIDP podczas terapii dożylnymi immunoglobulinami, a następnie podskórnymi immunoglobulinami. Odnotowano, że podczas terapii IVIg średnie stężenie IgG w osoczu zawierało się w zakresie od 10,4 (SD: 3,7) mg/ml (zakres: 5,8-17,3) do 41 (SD: 9,2) mg/ml (zakres: 28-57). Po zmianie terapii na SCIg, średnie stężenie

IgG w osoczu stopniowo zmniejszało się od 18,9 (SD: 4,6) [mg/ml] do 12,7 (SD: 6,2) mg/ml w ciągu pierwszych trzech miesięcy terapii, wynik osiągnął istotność statystyczną  $p = 0,025$ . W okresie pomiędzy trzecim a szóstym miesiącem odnotowano istotny wzrost stężenia IgG do średniej wartości 20,6 (SD: 5,4) [mg/ml],  $p = 0,012$ . W 24 tygodniu badania, średnie stężenie IgG w osoczu było o 98% wyższe w porównaniu do wartości wyjściowych osiągając istotność statystyczną,  $p = 0,012$ , ale o 51% niższe od stężeń IgG w osoczu podczas szczytowych stężeń (z ang. *peaks*) w okresie terapii IVIg,  $p = 0,001$ .

Powyższe wyniki nie zostały poddane metaanalizie ze względu na sposób przedstawienia danych. W publikacji *Markvardsen 2014* zawarto mediany z zakresami bez przedstawienia średnich wartości, co uniemożliwia porównanie z wynikami przedstawionymi w badaniu *Cocito 2016a*.

## 8.4.2 Zestawienie punktów końcowych przedstawionych w pojedynczych badaniach porównujących SCIg z IVIg

W badaniach porównujących skuteczność SCIg z IVIg odnaleziono także punkty końcowe przedstawione w pojedynczych badaniach, tzn.: INCAT, LQI, 9-HPT, 40-MWT, IKS, ODSS oraz *adherence*.

### 8.4.2.1 Zmiana wyniku całkowitego INCAT

Ocena sprawności w postaci punktacji w skali INCAT została przedstawiona w badaniu *Cocito 2016a*. W badaniu zaobserwowano spadek w punktacji w skali INCAT z wartości  $2,9 \pm 0,4$  w grupie IVIg do  $2,8 \pm 0,5$  w grupie SCIg, a wynik nie osiągnął istotności statystycznej,  $p = 0,921$ .

### 8.4.2.2 Ocena jakości życia

Z kolei w badaniu *Cocito 2014* przedstawiono ocenę punktacji w skali dotyczącej porównania jakości życia LQI (z ang. *life quality index*) podczas stosowania IVIg oraz SCIg. Oceniano cztery podskale LQI stosowane w badaniu: wpływ terapii na życie pacjenta, trudności związane z terapią, plan terapii i koszty terapii. W tabeli poniżej zestawiono wyniki dotyczące punktacji w skali LQI przedstawione w tym badaniu.

Tabela 67. Ocena punktacji w skali LQI; SCIg vs IVIg; badanie *Cocito 2014*.

LQI	SCIg		IVIg		p
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
Podskala I	66	91,5 (7,5)	66	54,4 (21,1)	<b>0,016</b>
Podskala II	66	87,7 (8,9)	66	61,8 (14,2)	<b>0,021</b>

LQI	SCIg		IVIg		p
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
Podskala III	66	96,6 (4,5)	66	65,6 (24,0)	<b>0,044</b>
Podskala IV	66	59,6 (10,2)	66	34,8 (20,3)	0,071

Analiza powyższych wyników wykazała, że pacjenci uzyskiwali wyższe punktacje w skali LQI po stosowaniu SCIg w porównaniu z terapią IVIg w zakresie wszystkich analizowanych podskal. Zmiany istotne odnotowano w podskali I, II i III, co oznacza złagodzenie wpływu stosowanego leczenia na codzienne aktywności, zmniejszenie trudności wynikających z terapii oraz dogodniejszy plan terapii. Odnotowano wzrost punktacji w podskali IV dotyczącej kosztów terapii podczas leczenia SCIg w porównaniu do IVIg, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

W publikacji *Cocito 2016* przedstawiającej wyniki dotyczące dłuższej obserwacji do badania *Cocito 2014* zaobserwowano ogólną poprawę po zmianie terapii z IVIg na SCIg. Ponadto, autorzy podali, że wśród pacjentów wymagających zwiększenia dawki SCIg zaobserwowano istotną poprawę w zakresie wszystkich podskali LQI:  $p = 0,048$  dla podskali I,  $p = 0,043$  dla podskali II,  $p = 0,042$  dla podskali III oraz  $p = 0,048$  dla podskali IV, podczas gdy wśród chorych, którzy przegrali leczenie (ze względu na brak skuteczności terapii lub efekty uboczne), nie odnotowano poprawy w zakresie podskal I i II, ale wykazano istotny wzrost punktacji w podskali III i IV ( $p = 0,046$  w obu punktach).

#### 8.4.2.3 Ocena satysfakcji z leczenia i preferencji pacjentów

Ocena satysfakcji z leczenia i preferencji pacjentów została zawarta w badaniu *Hadden 2015*. W tym celu opracowano własny kwestionariusz oceny satysfakcji z leczenia SCIg. Badanie satysfakcji zostało przeprowadzone wśród wszystkich pacjentów z rozpoznaniem CIDP oraz MMN. Wśród chorych na CIDP (4 pacjentów) odnotowano, że 3 (75%) zgłosiło brak potrzeby pomocy innych osób przy podawaniu immunoglobuliny w domu, a jedna osoba (25%) wymagała okazjonalnej pomocy innych osób przy podawaniu leku.

#### 8.4.2.4 Ocena sprawności testem 9-HPT

Ocena sprawności kończyn górnych przeprowadzana testem 9-HPT została przedstawiona w publikacji *Markvardsen 2014*. Analizie poddano 16 chorych otrzymujących początkowo IVIg, a następnie terapię SCIg. Pacjenci zostali poddani ocenie na początku fazy SCIg (2 tygodnie po ostatniej dawce IVIg) oraz w 3, 6 i 12 miesiącu terapii SCIg. Wyjściowe wyniki analizy wykazały, że pacjenci potrzebowali 20,5 s

(zakres: 14,8-46,1) na wykonanie testu. Po trzech miesiącach terapii SCIg mediana szybkości wykonywania testu 9-HPT wynosiła 20,2 s (14,9-64,0), po 6 miesiącach 20,4 s (zakres: 14,8-88,6), a po 12 miesiącach 19,6 s (zakres: 15,6-63,1). Autorzy publikacji oszacowali, że w ciągu wszystkich okresów obserwacji ocena punktacji dotycząca sprawności przeprowadzona za pomocą testu 9-HPT nie uległa zmianie. W tabeli poniżej zestawione powyższe dane.

Tabela 68. Wyniki oceny sprawności testem 9-HPT; SCIg vs IVIg; publikacja *Markvardsen 2014*.

Punkt końcowy	IVIg	SCIg; 3 miesiąc	SCIg, 6 miesiąc	SCIg, 12 miesiąc	p (SCIg vs IVIg)
9-HPT, n = 16 mediana (zakres) [s]	20,5 (14,8-46,1)	20,2 (14,9-64,0)	20,4 (14,8-88,6)	19,6 (15,6-63,1)	NS (dla wszystkich punktów czasowych podczas terapii SCIg)

#### 8.4.2.5 Ocena sprawności testem 40-MWT

W publikacji *Markvardsen 2014* przeprowadzono analizę sprawności w zakresie kończyn dolnych przy pomocy testu 40-MWT oceniając szybkość pokonywania dystansu 40 m. Wyjściowa ocena wykazała, że mediana szybkości oceniana testem 40-MWT wynosiła 23,3 s (zakres: 15,5-34,0). Następnie, po trzech miesiącach fazy SCIg badania mediana ta wynosiła 23,2 s (zakres: 14,1-34,9), po 6 miesiącach 23,2 s (zakres: 13,2-36,9), a po 12 miesiącach 23,6 s (zakres: 12,1-37,0). Autorzy publikacji podali, że sprawność w zakresie poruszania się, mierzona przy użyciu testu 40-MWT nie uległa zmianie w trakcie terapii SCIg w porównaniu z terapią IVIg. Powyższe dane zostały zestawione w tabeli poniżej.

Tabela 69. Wyniki oceny sprawności testem 40-MWT; SCIg vs IVIg; publikacja *Markvardsen 2014*.

Punkt końcowy	IVIg	SCIg; 3 miesiąc	SCIg, 6 miesiąc	SCIg, 12 miesiąc	p (SCIg vs IVIg)
40-MWT, n = 16 mediana (zakres) [s]	23,3 (15,5-34,0)	23,2 (14,1-34,9)	23,2 (13,2-36,9)	23,6 (12,1-37,0)	NS (dla wszystkich punktów czasowych podczas terapii SCIg)

#### 8.4.2.6 Zmiana izokinetycznej siły mięśniowej (IKS)

W publikacji *Markvardsen 2014* głównym ocenianym parametrem była całkowita zmiana izokinetycznej siły mięśniowej (IKS). Całkowity wynik IKS w ciągu wszystkich trzech przedziałów czasowych wzrósł nieistotnie o 7,2% (95% CI: 0,7;13,7),  $p = 0,033$  (w badaniu założono poziom istotności 0,025 dla głównych punktów końcowych). Odnotowano, że po 3 miesiącach parametr IKS wzrósł o 5,7% (95% CI: -0,3; 11,8), po 6 miesiącach o 8,2% (95% CI: 0,5; 15,8), a po 12 miesiącach o 6,8% (95% CI: -1,7; 15,2).

Tabela 70. Wzrost izokinetycznej siły mięśniowej; badanie *Markvardsen 2014*.

Punkt końcowy	IVIg	SCIg; 3 miesiąc	SCIg, 6 miesiąc	SCIg, 12 miesiąc	p (IVIg vs SCIg)
IKS, % (95% CI)	bd	5,7 (-0,3; 11,8)	8,2 (0,5; 15,8)	6,8 (-1,7; 15,2)	bd <sup>^</sup>

<sup>^</sup> w publikacji podano, że całkowity IKS oceniany łącznie dla trzech punktów czasowych wzrósł nieistotnie o 7,2% (95% CI: 0,7; 13,7), p = 0,033.

### 8.4.2.7 Adherence

W publikacji *Cocito 2016* (przedstawiającej dłuższy okres obserwacji do badania *Cocito 2014*) jako główny punkt końcowy analizowano *adherence*, w ramach którego szacowano odsetki pacjentów utrzymujących terapię, przerywających badanie z różnych powodów oraz wymagających modyfikacji leczenia. Dane na temat odsetka pacjentów stosujących się do zaleceń lekarskich przedstawiono jednak zbiorczo dla chorych z CIDP i MMN. Dla populacji pacjentów tylko z CIDP (45 chorych) podano natomiast, że 4 (8,9%) chorych przerywało leczenie z powodu pogorszenia stanu klinicznego, 2 (4,4%) ze względu na skórne zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po 21 i 37 tygodniach i po jednym pacjencie z uwagi na osobistą preferencję IVIg oraz trudności logistyczne (oba przypadki po 6 miesiącach SCIg). Ponadto, 2 (4,4%) pacjentów z CIDP wymagało zwiększenia dawki SCIg o 20%, co nastąpiło po 6 i 38 miesiącach. Ogólnie w publikacji podano, że 6 (13,3%) pacjentów z CIDP wymagało zwiększenia dawki SCIg, skojarzenia terapii z IVIg lub zmiany leczenia na IVIg w celu utrzymania skuteczności terapii. Dane dotyczące wyników zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 71. Wyniki oceny *adherence*; badanie *Cocito 2016*.

<i>Adherence</i>	SCIg	
	N	n (%)
Przerwanie leczenia z powodu pogorszenia stanu klinicznego	45	4 (8,9)
Przerwanie leczenia z powodu skórnych zdarzeń niepożądanych	45	2 (4,4)
Przerwanie leczenia ze względu na osobistą preferencję IVIg	45	1 (2,2)
Przerwanie leczenia ze względu na trudności logistyczne	45	1 (2,2)
Odsetek pacjentów wymagających zwiększenia dawki SCIg	45	2 (4,4)

## 8.5 Bezpieczeństwo

### 8.5.1 Analiza bezpieczeństwa w badaniach porównujących SCIg z IVIg

Dane dotyczące analizy bezpieczeństwa w badaniach porównujących SCIg vs IVIg odnaleziono w publikacjach *Cocito 2014*, *Hadden 2015* oraz *Yoon 2015*.



W publikacji *Hadden 2015* opisano jednego pacjenta z CIDP, który początkowo przyjmował produkt leczniczy Vivaglobin, ale ze względu na wycofanie go z obrotu zmieniono terapię na produkt Hizentra, po którym odnotowano wystąpienie takich zdarzeń niepożądanych jak: wysypka pokrzywkowa i ogólne złe samopoczucie. Następnie zdecydowano o zmianie terapii na produkt Gammanorm, po którym nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych. Ponadto, 2 (50%) pacjentów zgłosiło łagodne zmęczenie w trakcie terapii.

W badaniu *Cocito 2014* analiza bezpieczeństwa została przedstawiona wspólnie dla populacji pacjentów z rozpoznaniem CIDP oraz MMN, dlatego wyniki nie zostały zawarte w niniejszym raporcie.

W publikacji *Yoon 2015* podano występowanie łagodnego obrzęku i zaczerwienienia w miejscu podania u jednego pacjenta, które uległy poprawie podczas trwania terapii. U dwóch innych pacjentów zaobserwowano zdarzenia niepożądane w postaci łagodnego zaczerwienienia w miejscu podania, które również poprawiły się w trakcie leczenia.

## 9 Porównanie pośrednie Hizentra versus IVIg

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono tylko jedno badanie RCT oceniające zastosowanie IVIg w leczeniu podtrzymującym CIDP umożliwiające porównanie pośrednie z SCIg – badanie *ICE* (publikacja *Hughes 2008*), poniżej przedstawiono jego charakterystykę, a następnie porównanie pośrednie przez wspólny komparator (placebo) z produktem Hizentra.

### 9.1 Badanie RCT ICE – IVIg versus placebo

#### 9.1.1 Opis metodyki włączonych badań

Do badania rekrutowano chorych w okresie od kwietnia 2004 do czerwca 2005 roku w 33 ośrodkach na terenie Europy (w tym w Polsce), Ameryki Północnej i Południowej oraz Izraela. Badanie było finansowane przez Grifols Therapeutics LLC. Sponsor w porozumieniu z komitetem wykonawczym byli odpowiedzialni za projekt badania, interpretację danych oraz zapewnienie wsparcia redakcyjnego w przygotowaniu dokumentu. Komitet wykonawczy posiadał pełny dostęp do wszystkich danych i był odpowiedzialny za podejmowanie ostatecznych decyzji dotyczących publikacji dokumentu.

W badaniu przewidziano zakwalifikowanie do poszczególnych grup badania po 49 chorych, co pozwoli na uzyskanie 80% mocy statystycznej, przy założeniu, że odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie IVIg będzie wynosił 40%, a w grupie PBO – 10%. Uwzględniając, że w trakcie badania około 10% chorych zostanie utraconych, oszacowano, że do każdej grupy powinno zostać zakwalifikowanych po 55 pacjentów.

Charakterystyka metodyki badania *ICE* została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 72. Charakterystyka metodyki badania *ICE* (*Hughes 2008*).

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup IVIg vs PBO	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>ICE</i> (NCT00220740)	<i>superiority</i>	IIA/7 (R3;B2;W2)	24 tyg. (faza rozszerzona)	tak	43 vs 31 <sup>^</sup>	skuteczność: mITT bezpieczeństwo: mITT	33 (Europa, w tym Polsce; Północna i Południowa Ameryka, Izrael)	Grifols Therapeutics LLC

<sup>^</sup> ogółem do badania włączono 117 chorych wśród których ponownej randomizacji poddano 74 pacjentów; 43 przydzielono do grupy IVIg, a 31 do grupy SCIg; liczebności pacjentów, którzy ukończyli badanie wyniosły 37 vs 16, w tabeli powyżej podano jedynie liczebność grup z fazy re-randomizacji (*extension*) ponieważ tylko ta faza badania została uwzględniona w niniejszym raporcie.  
mITT zmodyfikowana populacja ITT (z ang. *modified Intention-to-treat*);  
IVIg immunoglobulina podawana dożylnie;

PBO placebo.

Badanie *ICE* składało się z trzech etapów. Podczas pierwszego etapu badania pacjenci poddani randomizacji byli leczeni w dwóch grupach, z których jedna otrzymywała terapię IVIg, a druga placebo. Drugi etap badania (*response conditional crossover*) został zaprojektowany w celu zapewnienia terapii ratunkowej pacjentom, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie (*adjusted-INCAT non-responders*). Warunkiem stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie było pogorszenie sprawności w zakresie modyfikowanej skali INCAT (aINCAT, z ang. *adjusted inflammatory neuropathy cause and treatment*) o przynajmniej 1 punkt podczas którejkolwiek z wizyt po pierwszym podaniu leczenia, stabilizacja punktacji w skali aINCAT do 6 tygodnia lub poprawa w zakresie punktacji w skali aINCAT z ponownym obniżeniem do wartości wyjściowej lub niższej zaobserwowane w okresie od 6 do 24 tygodnia badania. Pacjenci, którzy uzyskali poprawę w zakresie skali aINCAT i ją utrzymali podczas badań kontrolnych przeprowadzanych od 3 tygodnia po *crossover*, pozostawali na obecnym leczeniu przez 24 tygodnie. Chorzy, u których nie odnotowano poprawy w punktacji skali aINCAT w ciągu trzech tygodni etapu *crossover* lub u których stwierdzono poprawę z następującym powrotem do wyjściowej lub niższej punktacji w skali aINCAT przerywali badanie i nie byli kwalifikowani do fazy rozszerzonej badania *ICE*. Ukończenie pierwszego etapu próby lub etapu *crossover* oraz utrzymanie poprawy sprawności w skali aINCAT  $\geq 1$  w stosunku do wartości wyjściowej było kryterium koniecznym do spełnienia w celu kwalifikacji do 24-tygodniowej fazy rozszerzonej badania *ICE*. Pacjenci spełniających warunki trzeciego etapu badania byli poddawani ponownej randomizacji do dwóch grup: otrzymującej IVIg lub placebo. W niniejszym raporcie opisano tylko rozszerzoną fazę badania *ICE*, ponieważ dotyczy ona oceny skuteczności terapii IVIg w leczeniu podtrzymującym u pacjentów, którzy uzyskali poprawę w zakresie niesprawności po wstępnym leczeniu dożylnymi immunoglobulinami.

Do trzeciego etapu badania, który był uwzględniony w niniejszej analizie zakwalifikowano 75 chorych. Jeden pacjent leczony IVIg w pierwszym etapie badania nie uzyskał odpowiedzi na leczenie ocenionej na podstawie wyniku w skali aINCAT, ale został błędnie zakwalifikowany do re-randomizacji rozpoczynającej fazę rozszerzoną badania. Ponadto, dwoje chorych wykluczono z badania – jeden z powodu wycofania zgody na udział w próbie, a drugi ze względu na brak odpowiedzi na leczenie. Wobec powyższego, ostatecznie 74 chorych zostało poddanych re-randomizacji do fazy rozszerzonej badania *ICE*. 43 pacjentów zostało zakwalifikowanych do grupy IVIg, otrzymującej dożylną immunoglobulinę w dawce 1 g/kg mc., a 31 pacjentów zostało zakwalifikowanych do grupy placebo otrzymującej dożylne wstrzyknięcia roztworu albuminy. Przydział do poszczególnych grup badania został przeprowadzony przy pomocy wygenerowanych komputerowo kodów. Powyższe kody oraz przyporządkowane leczenie

zostały przygotowane przez niezależną grupę określoną przez sponsora oraz rozdzielone przez niego do nieobjętych zaślepieniem farmaceutów z poszczególnych ośrodków. Osiem liczb randomizacyjnych, w czterech blokach po dwie losowe liczby, zostało przypisanych początkowo do każdego ośrodka. Jeśli centrum wymagało dodatkowych liczb randomizacyjnych, otrzymywało dodatkowy zestaw ośmiu liczb randomizacyjnych. Oprócz personelu sprawdzającego przygotowanie oraz wydanie leku zgodnie z randomizacją, który nie był objęty zaślepieniem, wszyscy członkowie badania byli zaślepieni w kontekście danych dotyczących przydziału pacjentów i wyników leczenia.

Spośród wszystkich chorych poddanych randomizacji w rozszerzonej fazie leczenia 57 chorych zostało poddanych analizie skuteczności: 31 (72,1%) pacjentów z grupy IVIg oraz 26 (83,9%) z grupy PBO. W grupie otrzymującej immunoglobulinę dożylnie 6 (14%) chorych wycofało się z badania z powodu nawrotu choroby. W grupie otrzymującej placebo, w sumie utracono 15 (48,4%) chorych, z których 11 (35,5%) wycofało się z badania z powodu nawrotu choroby, 1 (3,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (3,2%) ze względu na niewystarczający efekt terapeutyczny, 1 (3,2%) w związku z niestosowaniem się do zaleceń lekarskich i 1 (3,2%) został utracony z obserwacji bez odnotowanej przyczyny. Badanie ukończyły (24 tydzień rozszerzonej fazy) 53 osoby, z czego 37 (86%) z grupy IVIg oraz 16 (51,6%) z grupy PBO.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane dotyczące przepływu chorych w badaniu ICE.

Tabela 73. Przepływ chorych w badaniu ICE (Hughes 2008).

Etap badania		ICE	
pacjenci poddani skryningowi		148	
randomizacja (pierwszy etap badania)		117	
zakwalifikowani do re-randomizacji		75	
re-randomizacja		74 <sup>^</sup>	
pacjenci, którzy otrzymali leczenie		<b>IVIg</b>	<b>PBO</b>
		43	31
nawrót choroby		6 (14%*)	11 (35,5%*)
zdarzenia niepożądane		–	1 (3,2%*)
wycofanie z badania	niewystarczający efekt terapeutyczny	–	1 (3,2%*)
	niestosowanie się do zaleceń	–	1 (3,2%*)
	utraceni z obserwacji	–	1 (3,2%*)
analiza skuteczności		31 (72,1%*)	26 (83,9%*)

Etap badania	ICE	
ukończenie rozszerzonej fazy badania (24. tydzień)	37 (86%*)	16 (51,6%*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ 1 pacjent został błędnie uwzględniony w re-randomizacji; 2 pacjentów wykluczono z badania: 1 z powodu wycofania zgody, 1 z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie.

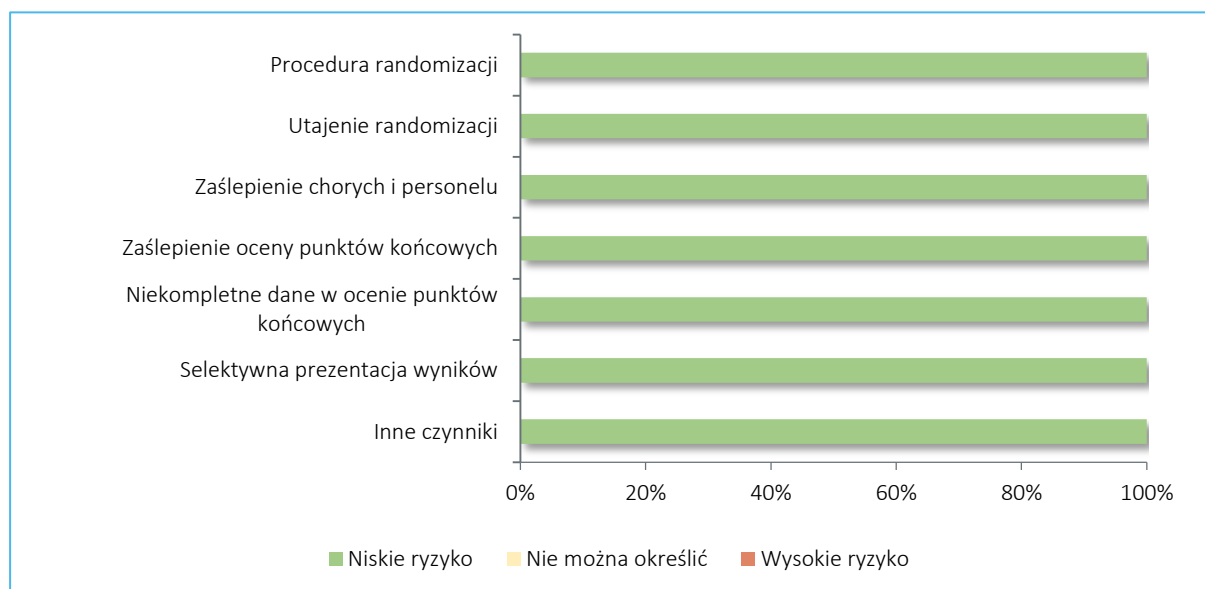
W badaniu ICE zastosowano poprawny sposób randomizacji pacjentów z wykorzystaniem komputerowo wygenerowanych kodów, które wraz z przyporządkowanym leczeniem zostały przygotowane przez niezależną grupę. Przeprowadzono randomizację blokową, a liczba bloków nie była znana ośrodkom. Ponadto, do placebo został dodany roztwór albumin, dzięki któremu preparat przypominał wyglądem ocenianą interwencję. W związku z powyższym, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z zastosowania nieprawidłowej procedury randomizacji, braku jej zaślepienia, a także zaślepienia pacjentów, personelu medycznego i oceny wyników uznano za niskie (szczegółową oceną ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration* została przedstawiona poniżej). W badaniu ICE re-randomizacji poddano 43 pacjentów (grupa IVIg) oraz 31 pacjentów (grupa PBO), a analiza skuteczności została przedstawiona dla 31 pacjentów z grupy IVIg oraz 26 z PBO. Ryzyko błędu systematycznego wynikające z niekompletności wyników oceniono na niskie, ponieważ przyczyny przerywania leczenia w poszczególnych grupach po re-randomizacji były wyjaśnione. Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie był wyższy w grupie placebo (48%) niż w grupie otrzymującej IVIg (14%), jednak efekt ten jest związany ze skutecznością dożylnych immunoglobulin w leczeniu CIDP i byłby trudny do uniknięcia. Ryzyko błędu systematycznego wynikające z selektywnej prezentacji wyników uznano za niskie, ponieważ w publikacji podano wszystkie wyniki punktów końcowych, które założono. Nie zidentyfikowano innych czynników ryzyka.

Tabela 74. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu ICE, przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Element oceny	Badanie ICE	
	Uzasadnienie oceny	Ryzyko i uzasadnienie wyboru
<b>Procedura randomizacji</b> ( <i>selection bias</i> )	Pacjenci zostali przydzieleni do poszczególnych grup w stosunku 1:1, przydziału dokonano za pomocą wygenerowanych komputerowo kodów	Poprawna – niskie ryzyko <i>selection bias</i>
<b>Utajenie randomizacji</b> ( <i>selection bias</i> )	Randomizacja wykonana centralnie przez sponsora. Jedna osoba w danym ośrodku odpowiadała za przydział leków	Alokacja poprawnie utajona – niskie ryzyko <i>selection bias</i>
<b>Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego</b> ( <i>performance bias</i> )	Zastosowano podwójne zaślepienie: chorych i personelu medycznego. Ponadto, do placebo dodano roztwór albuminy, aby wyglądem przypominał ocenianą interwencję	Badanie podwójnie zaślepienie – niskie ryzyko <i>performance bias</i>
<b>Zaślepienie oceny wyników</b> ( <i>detection</i> )	<b>Ocena skuteczności</b> Wszyscy członkowie zespołu byli zaślepieni w zakresie danych dotyczących terapii pacjentów podczas badania	Zaślepienie oceny istotnych punktów końcowych, w tym wyniku I-rzędowego – niskie ryzyko <i>detection bias</i>

Element oceny	Badanie ICE	
	Uzasadnienie oceny	Ryzyko i uzasadnienie wyboru
<i>bias</i>		
<b>Niekompletność wyników</b> ( <i>attrition bias</i> )	Re-randomizacji zostało poddanych 74 pacjentów, z czego 43 otrzymało IVIg, a 31 placebo, analizę skuteczności fazy rozszerzonej przedstawiono dla populacji pacjentów liczących 31 chorych w grupie IVIg oraz 26 w grupie PBO dane dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione wspólnie dla wszystkich faz badania w celu zobrazowania kompletnego profilu bezpieczeństwa	Niskie ryzyko <i>attrition bias</i> . Przyczyny przerwania leczenia w poszczególnych grupach były wyjaśnione. Przerwanie leczenia występowało z różną częstością w porównywanych ramionach badania - częściej w grupie placebo, jednak efekt ten jest związany ze skutecznością dożylnych immunoglobulin w leczeniu CIDP i byłby trudny do uniknięcia.
<b>Selektywna prezentacja wyników</b> ( <i>reporting bias</i> )	Z przeprowadzonego porównania listy punktów końcowych ocenianych w protokole badania i opublikowanych wyniku, że do publicznej wiadomości podano wszystkie wyniki kluczowe do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa leku w badaniu III fazy.	Niskie ryzyko <i>reporting bias</i>
<b>Inne czynniki</b> ( <i>other bias</i> )	Nie zidentyfikowano następujących, innych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: oceny złożonych punktów końcowych, przedwczesnego przerwania badania ani możliwości zmiany interwencji na inną niż przypisana w wyniku randomizacji ( <i>cross-over</i> nie był przewidziany).	Niskie ryzyko <i>other bias</i>

Wykres 6. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu ICE.



## 9.1.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 9.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania ICE włączano dorosłych pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii (CIDP). Wśród chorych zakwalifikowanych do badania znajdowali się również pacjenci

z postępującą lub nawracającą dysfunkcją ruchową i czuciową w zakresie przynajmniej jednej kończyny, wynikającą z neuropatii, która trwała przynajmniej od dwóch miesięcy przed badaniem. W ramach kryteriów włączenia wyróżniono także konieczność spełnienia warunku niepełnosprawności ocenianej za pomocą skali INCAT, która powinna zawierać się w przedziale od 2 do 9 punktów. W przypadku zgłoszenia niepełnosprawności na poziomie 2 punktów ocenianej w skali INCAT, musi ona dotyczyć wyłącznie kończyny dolnej. Do fazy rozszerzonej badania *ICE* zostali zakwalifikowani wyłącznie pacjenci, którzy ukończyli pierwszą fazę badania lub fazę *crossover* z poprawą w zakresie skali INCAT o  $\geq 1$  punkt w porównaniu z oceną na początku badania.

Z udziału w badaniu zostali wykluczeni chorzy, u których w ostatnich 3 miesiącach przed rozpoczęciem badania stosowano steroidy, dożylnie wlewy immunoglobulin lub plazmaferezę. Ponadto, do badania nie kwalifikowali się pacjenci, którzy stosowali suplementy diety bogate w oleje rybne. Dyskwalifikacja z udziału w badaniu dotyczyła również pacjentów, którzy w ostatnich 6 miesiącach przed rozpoczęciem badania byli leczeni preparatami immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi. Ze względu na charakter choroby, do badania nie włączano chorych, u których stwierdzono inne zaburzenia układu neurologicznego, jak mielopatia, demielinizacja centralna, deficyty neurologiczne wywołane udarem mózgu, urazy ośrodkowego układu nerwowego lub obwodowa neuropatia z innej przyczyny. Stwierdzenie zaburzeń ruchowych spełniających kryteria wieloogniskowej neuropatii ruchowej z blokiem przewodzenia również stanowiło kryterium wykluczające z badania. Ponadto, nie włączano pacjentów z chorobami ogólnoustojowymi, które mogłyby być przyczyną neuropatii.

Kryteria włączenia do badania *ICE* poszerzono o dane zawarte na portalu *Clinicaltrials.gov* i przedstawiono poniżej (*CT 2018*).

Stwierdzenie w badaniach laboratoryjnych odchyień wskazujących na nadmierną lepkość krwi, niewydolność nerek (poziom kreatyniny  $> 221 \mu\text{mol/l}$  lub  $2,5 \text{ mg/dl}$ ), nadmierny katabolizm białek, wysoki poziom TSH i niski T4 (niewyrównana niedoczynność tarczycy) oraz stan nadkrzepliwości stanowiły kryteria wykluczenia z badania.

Ponadto, do badania nie włączano chorych z zaburzeniami układu krążeniowo-oddechowego. Pacjenci z niewydolnością oddechową wymagający wspomagania respiratorem, niewydolnością krążenia (NYHA III, IV), kardiomiopatią, istotną arytmią serca, niestabilną lub zaawansowaną chorobą niedokrwienną serca lub zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie oraz ciężkim nadciśnieniem tętniczym byli wykluczani z możliwości wzięcia udziału w badaniu. Ze względu na niejasny wpływ ocenianych prepa-

ratów na kobiety w ciąży i płód, zostały one również wykluczone z badania, podobnie kobiety karmiące i w okresie rozrodczym, gdy odmawiały równoczesnego stosowania skutecznej antykoncepcji na czas trwania badania.

Do badania nie kwalifikowano również chorych, u których w przeszłości odnotowano wystąpienie reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej odpowiedzi ogólnoustrojowej po podaniu immunoglobulin lub innych preparatów krwiopochodnych.

Szczegółowe kryteria selekcji chorych do badania ICE zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 75. Kryteria selekcji chorych do badania ICE (Hughes 2008).

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli (18 lat lub więcej)</li> <li>• rozpoznanie CIDP</li> <li>• postępująca lub nawracająca dysfunkcja ruchowa i czuciowa w zakresie przynajmniej jednej kończyny wynikająca z neuropatii, trwająca od dwóch miesięcy przed badaniem;</li> <li>• istotna niepełnosprawność zdefiniowana za pomocą skali INCAT (2-9 punktów); uzyskanie 2 punktów w skali INCAT musi pochodzić wyłącznie z oceny niepełnosprawności kończyn dolnych</li> <li>• do fazy rozszerzonej badania ICE kwalifikowali się chorzy, którzy ukończyli pierwszą fazę badania lub fazę crossover z poprawą w zakresie skali INCAT o <math>\geq 1</math> punktów w porównaniu z oceną na początku badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie steroidów (<math>&gt;10</math> mg/d prednizolonu lub jego ekwiwalentu), IVIg lub plazmaferezy w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania</li> <li>• stosowanie suplementów zawierających olej rybny (kwasy tłuszczowe omega-3, posiadające działanie przeciwzapalne)</li> <li>• leczenie innymi lekami immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi (np. interferon lub azatiopryna) w ciągu ostatnich 6 miesięcy</li> <li>• mielopatia lub dowody na demielinizację centralną</li> <li>• trwałe deficyty neurologiczne będące konsekwencjami udaru mózgu</li> <li>• uraz ośrodkowego układu nerwowego lub obwodowa neuropatia z innej przyczyny (np. cukrzyca, paraproteinemie IgM, neuropatia mocznicowa, toksyczna lub rodzinna)</li> <li>• zaburzenia ruchowe spełniające kryteria wieloogniskowej neuropatii ruchowej z blokiem przewodzenia (tj. osłabienie ruchomości kończyny dolnej bez deficytów czuciowych z 50% zmniejszeniem amplitudy potencjałów czynnościowych lub potencjału czynnościowego na obszarze proksymalnym w porównaniu ze stymulacją dystalną nerwów ruchowych)</li> <li>• choroba ogólnoustrojowa mogąca być przyczyną neuropatii</li> <li>• niewydolność oddechowa wymagająca wspomagania;</li> <li>• anafilaksja w wywiadzie lub ciężka, ogólnoustrojowa odpowiedź na leczenie immunoglobulinami lub preparatami krwiopochodnymi</li> <li>• niewydolność serca (NYHA III,IV), kardiomiopatia, istotna arytmia serca wymagająca leczenia, niestabilna lub zaawansowana choroba niedokrwienna serca lub zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie, ciężkie nadciśnienie tętnicze (rozkurczowe <math>&gt;120</math> mmHg lub skurczowe <math>&gt;170</math> mmHg)</li> <li>• ciężarne, karmiące lub planujące ciążę kobiety, które nie</li> </ul>



Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>zgadzają się na stosowanie skutecznej antykoncepcji na czas trwania badania</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nadmierna lepkość krwi</li> <li>• niewydolność nerek lub poziom kreatyniny &gt;221 µmol/l (2,5 mg/dl)</li> <li>• znany selektywny niedobór immunoglobuliny A</li> <li>• otrzymywanie innego leku w ramach badań klinicznych w przeciągu 30 dni przed zakwalifikowaniem</li> <li>• schorzenia, które mogą odpowiadać za odmienny katabolizm białek i/lub utylizację immunoglobulin G (np. enteropatia z utratą białka, zespół nefrytyczny)</li> <li>• stany nadkrzepliwości</li> <li>• chorzy upośledzeni umysłowo, niezdolni do wyrażenia świadomej zgody</li> <li>• chorzy z niewyrównaną niedoczynnością tarczycy (nieprawidłowo wysoki poziom TSH i niski poziom T4) lub niedobór witaminy B12 w ciągu ostatnich trzech miesięcy przed rozpoczęciem badania</li> </ul>

INCAT skala niepełnosprawności (z ang. *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*);

NYHA *New York Heart Association*;

TSH hormon tyreotropowy (z ang. *Thyroid-Stimulating Hormone*).

### 9.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W publikacji nie zamieszczono wyjściowej charakterystyki klinicznej i demograficznej chorych na początku fazy rozszerzonej badania, dlatego poniższy rozdział dotyczy wszystkich chorych zakwalifikowanych do badania. Do badania ICE początkowo włączono 117 chorych, którzy zostali poddani randomizacji w pierwszej fazie badania. Do rozszerzonej fazy badania zostali zakwalifikowani tylko pacjenci, którzy ukończyli pierwszą fazę lub etap *crossover* badania oraz, u których odnotowano poprawę w zakresie punktacji w skali zmodyfikowanej skali INCAT (aINCAT, z ang. *adjusted inflammatory neuropathy cause and treatment*) o  $\geq 1$  punkt w porównaniu z oceną wyjściową.

Analizując dane przedstawiające wyjściową charakterystykę kliniczną i demograficzną pacjentów zaobserwowano, że w grupie PBO znalazło się więcej pacjentów płci męskiej – w grupie IVIg 53% a w grupie SCIg 79%. Ponadto, autorzy publikacji zaznaczyli, że wyjściowe wyniki punktacji w skali INCAT, MRC, ISS oraz siły chwytu były podobne w obu grupach.

Średni wiek pacjentów zakwalifikowanych do badania był zbliżony pomiędzy grupami i wynosił 50 lat w grupie IVIg oraz 53 lata w grupie PBO. Ponadto, przeważającą większość chorych stanowili pacjenci rasy białej: 93% i 90% odpowiednio w grupie interwencji i kontroli. U 34% pacjentów z IVIg oraz 21%

z PBO stosowano wcześniej terapię dożylnymi immunoglobulinami. Odnotowano, że od wystąpienia pierwszych objawów CIDP upływało średnio 5,8 lat w grupie IVIg oraz 4,8 lat w grupie PBO. W obu grupach stwierdzono zbliżoną wyjściową punktację w skali INCAT, która dla grupy IVIg wynosiła 4,2, a dla PBO – 4,1. Ponadto, w publikacji odnotowano również początkową, średnią wartość aINCAT na początku fazy rozszerzonej, która dla pacjentów otrzymujących dożylne immunoglobuliny wynosiła 2,3, a dla grupy otrzymującej placebo – 2,7. W momencie rozpoczęcia badania średnia siła chwytu mierzona w ręce dominującej wynosiła 48,2 kPa w grupie ocenianej interwencji oraz 52,1 kPa w grupie placebo. Nieco niższe, ale zbliżone wyniki uzyskano dla ręki niedominującej (odpowiednio 47,0 i 50,2 kPa). Średnia wyjściowa punktacja w skali MRC wynosiła w obu grupach w przybliżeniu 50, a w skali ISS około 7,8-7,9.

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściową charakterystykę populacji włączonej do badania ICE.

Tabela 76. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu ICE (Hughes 2008).

Wyjściowa charakterystyka	IVIg N = 59	PBO N = 58
Płeć męska, n (%)	31 (53%)	46 (79%)
Wiek, średnia (SD) [lata]	50 (17) zakres: 19-79	53 (16) zakres: 18-83
Rasa biała, n (%)	55 (93%)	52 (90%)
Wcześniejsza terapia IVIg, n (%)	20 (34%)	12 (21%)
Czas od pierwszych objawów CIDP, średnia (SD) [lata]	5,8 (7,4)	4,8 (4,9)
Czas od postawienia rozpoznania CIDP, średnia (SD) [lata]	2,4 (3,7)	1,8 (2,9)
Punktacja w skali INCAT oceniana na początku badania, średnia (SD)	4,2 (1,4) <sup>^</sup>	4,1 (1,5) <sup>^</sup>
Średnia amplituda*, średnia (SD) [mV]	1,29 (1,39)	1,82 (1,99)
Wyjściowa siła chwytu, średnia (SD) [kPa]	Ręka dominująca	48,2 (23,6) <sup>#</sup>
	Ręka niedominująca	47,0 (25,1) <sup>§</sup>
Wyjściowa punktacja w skali MRC	49,3 (6,9)	50,0 (7,2)
Wyjściowa punktacja w skali ISS	7,8 (4,9) <sup>#</sup>	7,9 (4,9) <sup>#</sup>
* ^ # § MRC IVIg ISS	wyjściowa amplituda potencjału czynnościowego nerwu ruchowego najpoważniej uszkodzonego, mierzona w najbardziej proksymalnym miejscu; ocena średniej punktacji w skali INCAT na początku fazy rozszerzonej była podobna w obu grupach i wynosiła: 2,3 (SD: 1,5) dla IVIg oraz 2,7 (SD: 1,6) dla PBO; N=57; N=58; <i>Medical Research Council</i> ; dożylne immunoglobuliny; <i>INCAT sensory sum score</i> .	

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

W rozszerzonej fazie badania *ICE* pacjentom zakwalifikowanym do grupy IVIg podawano immunoglobulinę (Gamunex) dożylnie w dawce 1 g/kg mc. w 1. lub 2. dniu, co trzy tygodnie przez 24 tygodnie badania. W grupie PBO pacjentom podawano placebo, na które składał się 0,1% roztwór albumin podawanych dożylnie, który swoim wyglądem przypominał roztwór immunoglobulin. Placebo było podawane również w 1. lub 2. dniu, co trzy tygodnie, przez 24 tygodnie. W przeciwieństwie do fazy podstępnej badania, w fazie rozszerzonej nie zastosowano większej dawki początkowej, tzw. „*loading dose*” (2 g/kg mc. przez 2-4 dni przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego). Opis interwencji stosowanych w badaniu *ICE* został zamieszczony w tabeli poniżej.

Tabela 77. Opis interwencji stosowanej w badaniu *ICE* (Hughes 2008).

Interwencja	<i>ICE</i>	
IVIg	Immunoglobulina (Gamunex) podawana dożylnie w dawce 1 g/kg m.c.	w obu grupach podanie wykonywane w 1. lub 2. dniu, co trzy tygodnie, przez 24 tygodnie
PBO	Placebo (0,1% roztwór albuminy) podawane dożylnie	

### 9.1.4 Skuteczność kliniczna

W poniższym rozdziale przedstawiono wyniki punktów końcowych analizowanych w badaniu *ICE*, które pokrywały się z punktami końcowymi uwzględnionymi w badaniu *PATH*.

Definicje poszczególnych punktów końcowych uwzględnionych w niniejszym raporcie, ocenianych w badaniu *ICE* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 78. Definicje punktów końcowych w badaniu *ICE* (Hughes 2008).

Punkt końcowy w fazie rozszerzonej	Definicja
Zmiana wyniku <i>adjusted-INCAT</i> (aINCAT)	Zmiana wyniku punktacji w skali aINCAT na końcu fazy rozszerzonej (24 tydzień) w porównaniu z oceną na początku fazy. Wynik przedstawiony w postaci średniej. Ocena sprawności była wykonywana wyjściowo, a następnie od 16 dnia leczenia, co 3 tygodnie przez 24 tygodnie badania. W badaniu użyto zmodyfikowanej skali INCAT (ang. <i>adjusted INCAT, aINCAT</i> ), która jest identyczna ze skalą INCAT z wyjątkiem wykluczenia zmian dotyczących oceny funkcjonowania kończyn górnych od 0 (wynik prawidłowy) do 1 (niewielkie objawy) lub 1 do 0, ponieważ te zmiany nie zostały ocenione przez ekspertów jako istotne klinicznie dla wszystkich pacjentów.
Czas do wystąpienia nawrotu choroby	Nawrót CIDP definiowano jako pogorszenie całkowitego wyniku aINCAT o $\geq 1$ punkt w czasie leczenia w porównaniu z wartością wyjściową.
Zmiana siły chwytu	Średnia zmiana siły chwytu (kPa).

Punkt końcowy w fazie rozszerzonej	Definicja
	Siła chwytu mierzona była dla dłoni dominującej i niedominującej za pomocą dynamometru.
Zmiana siły mięśniowej MRC	Zmiana wyniku sumy siły mięśniowej ocenianej za pomocą skali MRC na końcu badania w porównaniu z wynikiem uzyskanym na początku fazy rozszerzonej.
Ryzyko nawrotu CIDP	Odsetek chorych, którzy doświadczyli nawrotu CIDP w czasie fazy rozszerzonej badania.

Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w rozdziałach poniżej. W ramach analizy porównano dożylną immunoglobulinę w dawce 1 g/kg mc. z placebo, w miarę możliwości prezentując obliczenia własne oraz obliczenia wykonane przez autorów publikacji, co zostało odpowiednio zaznaczone w opisie.

#### 9.1.4.1 Zmiana wyniku całkowitego INCAT

W publikacji *ICE* głównym punktem końcowym była zmiana całkowitego wyniku w skali niepełnosprawności aINCAT. Mniejsze wartości punktowe świadczą o poprawie, a wyższe o pogorszeniu sprawności. Dane dotyczące powyższego punktu końcowego zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 79. Zmiana wyniku całkowitego aINCAT; IVIg vs PBO; badanie *ICE*.

Punkt końcowy	Średnia zmiana wyniku aINCAT, (SD)		Różnica LSM (95% CI)	p
	IVIg, N=31	PBO, N=26		
Zmiana całkowitego wyniku aINCAT	0,1 (0,7)	0,4 (1,7)	-0,5 (-1,2; 0,2)	0,181

LSM *least squares mean.*

Średnia zmiana wyniku punktacji w skali aINCAT w porównaniu z wynikiem wyjściowym fazy rozszerzonej wynosiła 0,1 dla grupy pacjentów IVIg oraz 0,4 dla grupy PBO, różnica LSM = -0,5 (95% CI: -1,2; 0,2). Zmiana wyniku w grupie IVIg była o 0,5 punktu mniejsza niż w grupie PBO, ale różnica nie była istotna statystycznie (p = 0,181).

#### 9.1.4.2 Zmiana siły chwytu

W publikacji *ICE* przedstawiono wyniki średniej zmiany siły chwytu w fazie rozszerzonej badania. Powyższy parametr oceniał siłę chwytu dłoni dominującej i niedominującej za pomocą dynamometru. Wyniki pomiarów były podawane w kPa. Dane zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 80. Zmiana siły chwytu; IVIg vs PBO; badanie ICE.

Punkt końcowy	Średnia zmiana, (SD), [kPa]		Różnica LSM (95% CI)	p
	IVIg, N=31	PBO, N=26		
Zmiana siły chwytu, ręka dominująca	-0,8 (11,3)	-3,9 (20,9)	4,3 (-5,0; 13,6)	0,353
Zmiana siły chwytu, ręka niedominująca	-0,3 (11,0)	-5,6 (22,7)	5,8 (-4,1; 15,7)	0,247

LSM *least square mean.*

W okresie trwania fazy rozszerzonej badania ICE odnotowano zmniejszenie siły chwytu dłoni dominującej zarówno wśród chorych otrzymujących dożylną immunoglobulinę, jak i placebo. Zmiana wyniku dla grupy IVIg wynosiła -0,8 kPa, a dla grupy placebo -3,9 kPa. Odnotowano, że pogorszenie w zakresie siły chwytu dłoni było liczbowo mniejsze w grupie IVIg, różnica LSM 4,3 kPa (95% CI: -5,0; 13,6), jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (p = 0,353).

Analiza średniej zmiany siły uściku ręki niedominującej wykazała pogorszenie w grupie IVIg osiągając wynik -0,3 kPa. W grupie placebo również odnotowano pogorszenie siły chwytu ze średnią zmianą wynoszącą -5,6 kPa. Analogicznie jak dla ręki dominującej, odnotowano liczbowo mniejsze pogorszenie siły chwytu dłoni niedominującej w grupie IVIg w porównaniu do placebo, różnica LSM = 5,8 kPa (95% CI: -4,1; 15,7), jednak wynik nie osiągnął wartości istotnej statystycznie (p = 0,247).

### 9.1.4.3 Zmiana siły mięśniowej MRC

Autorzy publikacji ICE przedstawili wyniki dotyczące zmiany punktacji w skali MRC oceniającej siłę mięśniową. Mniejsza wartości w skali MRC świadczą o mniejszej sile mięśniowej, a wyższe wartości o większej sile mięśniowej. Szczegółowe wyniki przedstawiające opisywany punkt końcowy zostały zamieszczone w tabeli poniżej.

Tabela 81. Zmiana siły mięśniowej MRC; IVIg vs PBO; badanie ICE.

Punkt końcowy	Średnia zmiana, (SD)		Różnica LSM (95% CI)	p
	IVIg, N=31	PBO, N=26		
Zmiana punktacji w skali MRC	0,8 (4,1)	-1,0 (4,4)	2,0 (-0,3; 4,3)	0,081

MRC *Medical Research Council.*

W grupie pacjentów otrzymujących dożylną immunoglobulinę odnotowano zwiększenie siły mięśniowej ocenianej w skali MRC, średnia zmiana siły mięśniowej wynosiła 0,8 w porównaniu z grupą placebo, gdzie średnia zmiana siły mięśniowej zmniejszyła się w stosunku do wartości wyjściowej fazy rozszerzonej i wynosiła -1,0 na końcu badania. Wynik liczbowo wskazywał na poprawę w zakresie punkta-

cji w skali MRC w grupie IVIg w porównaniu z PBO, różnica LSM = 2,0 (95% CI: -0,3; 4,3), jednak nie osiągnął istotności statystycznej ( $p = 0,081$ ).

#### 9.1.4.4 Ryzyko nawrotu CIDP

W rozszerzonej fazie badania ICE oceniono punkt końcowy stanowiący odsetek pacjentów z nawrotem CIDP, przedstawiony w tabeli poniżej. Autorzy podali, że najczęstszą przyczyną przerwania badania był nawrót choroby, zdefiniowany jako pogorszenie punktacji w skali INCAT o  $\geq 1$  punkt w porównaniu z wartością wyjściową na początku fazy rozszerzonej.

Tabela 82. Ryzyko nawrotu CIDP lub przerwania badania; IVIg vs PBO; badanie ICE.

Punkt końcowy	IVIg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
Ryzyko nawrotu CIDP	31	4* (12,9)	26	12* (46,2)	<b>0,28 (0,10; 0,76)</b> <b>p = 0,0129</b>	<b>-0,33 (-0,56; -0,11)</b> <b>NNT = 4 (2; 10)</b> <b>p = 0,0038</b>

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

Autorzy publikacji podali, że u 4 (13%) pacjentów w grupie IVIg oraz 12 (45%) pacjentów w grupie placebo stwierdzono nawrót choroby w trakcie badania. Powyższe odsetki zostały obliczone w odniesieniu do liczebności chorych poddanych analizie skuteczności (31 chorych w grupie IVIg i 26 chorych w grupie placebo). Ryzyko nawrotu CIDP było znamienne mniejsze u chorych otrzymujących IVIg, w porównaniu do PBO: 0,28 (95% CI: 0,10; 0,76),  $p = 0,0129$ . Podając 4 chorym IVIg zamiast placebo, unikniemy jednego dodatkowego przypadku nawrotu choroby: NNT = 4 (95% CI: 2; 10).

#### 9.1.4.5 Czas do wystąpienia nawrotu choroby

Autorzy badania ICE przedstawili również analizę czasu do wystąpienia nawrotu CIDP u pacjentów w fazie rozszerzonej badania. Dane zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 83. Czas do wystąpienia nawrotu CIDP; IVIg vs PBO; badanie ICE.

Punkt końcowy	IVIg			PBO			HR (95% CI)
	N	n* (%)	mediana	N	n* (%)	mediana	
Czas do wystąpienia nawrotu CIDP	31	4 (13%)	bd	26	12 (45%)	bd	<b>0,19 (0,05; 0,70), p = 0,011</b>

\* obliczone na podstawie dostępnych danych.

Autorzy nie przedstawili mediany czasu do wystąpienia nawrotu choroby – podano jedynie hazard względny dla tego zdarzenia dla porównania IVIg vs PBO. Oszacowano, że prawdopodobieństwo wy-

stąpienia nawrotu choroby w danym czasie w grupie pacjentów otrzymujących dożylną immunoglobulinę wynosi 13%, a wśród chorych otrzymujących placebo – 45%. Ryzyko nawrotu choroby w danym czasie było mniejsze o 81% w grupie IVIg w porównaniu z grupą PBO, HR = 0,19 (95% CI: 0,05; 0,70),  $p < 0,011$  co było znamienym statystycznie wynikiem.

### 9.1.5 Bezpieczeństwo

W badaniu ICE analiza bezpieczeństwa została przedstawiona dla całej populacji chorych zakwalifikowanych do leczenia, bez podziału na poszczególne fazy badania. Jedynie odnośnie punktu końcowego – oceny zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z leczenia – podano wartości odnoszące się do fazy rozszerzonej badania. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki badania odnoszące się do tego punktu końcowego.

Tabela 84. AE prowadzące do wycofania z badania; IVIg vs PBO; badanie ICE.

Punkt końcowy	IVIg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
AE prowadzące do wykluczenia z badania	43	0 (0,0)	31	1 (3,2)	0,24 (0,01; 5,76) p = 0,3807	-0,03 (-0,11; 0,05) p = 0,4273

\* obliczone na podstawie dostępnych danych.

Jeden pacjent (3,2%) z grupy placebo został wykluczony z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, w grupie otrzymujące IVIg żaden chory nie był wykluczony z takiej przyczyny. Wobec powyższego, ryzyko wycofania z badania z powodu AEs było liczbowo niższe w grupie IVIg w porównaniu do ryzyka w grupie placebo, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej: RR = 0,24 (95% CI: 0,01; 5,76),  $p = 0,3807$ .

## 9.2 Wyniki porównania pośredniego produktu Hizentra z IVIg

W przeprowadzonym wyszukiwaniu nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących zastosowanie IVIg ze SCIG w leczeniu podtrzymującym CIDP, natomiast odnalezione badania porównywały immunoglobuliny z placebo. W związku z powyższym przeprowadzono porównanie pośrednie IVIg ze SCIG poprzez wspólny komparator – placebo. W niniejszym porównaniu uwzględniono 2 badania oceniające efektywność kliniczną SCIG i IVIg u chorych z rozpoznaniem przewlekłej, zapalnej neuropatii demielinizacyjnej, badanie PATH oraz badanie ICE.

Badania stanowiły wieloosrodkowe próby kliniczne z poprawnie przeprowadzoną randomizacją, z równoległymi grupami i utrzymanym podwójnym zaślepieniem (za pomocą placebo). Badanie PATH

składało się z trzech faz: w pierwszej fazie oceniano zależność od terapii Ig (do 12 tygodni), w czasie której chorym nie podawano immunoglobulin w żadnej postaci, w fazie drugiej chorym podawano dożylnie immunoglobuliny przez 10 lub 13 tygodni (faza ponownej stabilizacji), a w fazie trzeciej przeprowadzono randomizację i przez 24 tygodnie prowadzono terapię podskórnymi immunoglobulinami (leczenie podtrzymujące). W badaniu *ICE* wyróżniono również trzy fazy, z których pierwszą stanowił etap badania, podczas którego po randomizacji chorzy otrzymywaliIVIg lub placebo, w drugim etapie próby (*response conditional crossover*) pacjentom, którzy nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie zmieniano terapię, trzecim etapem badania był faza rozszerzona (*extension*) trwająca 24 tygodnie, podczas której chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie w fazie *crossover* byli re-randomizowani do poszczególnych grup otrzymującychIVIg lub placebo. Celem ostatniej fazy badania *ICE* była ocena skutecznościIVIg w zakresie utrzymania korzystnych efektów leczenia. Wobec powyższego, w niniejszym porównaniu pośrednim uwzględniono jedynie wyniki pochodzące z fazy leczenia podtrzymującego badania *PATH* oraz fazy rozszerzonej badania *ICE* po re-randomizacji.

W badaniu *PATH* okres obserwacji podczas leczenia SClg wynosił 24 tygodnie, podobnie jak w przypadku rozszerzonej fazy badania *ICE*. Liczebności poszczególnych grup analizowanych w badaniach były zbliżone, choć nieco mniejsze w badaniu *ICE* (IVIg N = 43, PBO N = 31), niż *PATH* (N = 57 lub 58, w zależności od grupy). W analizie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali leczenie. Sponsorem badania *PATH* był *CSL Behring*, a próba *ICE* finansowana była przez *Grifols Therapeutics LLC*.

Szczegóły dotyczące metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 85. Porównanie metodyki badań *PATH* i *ICE*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>PATH</i> (NCT01545076)	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	do 52 tyg. (w tym 24 tyg. leczenia SClg)	tak	SCl g 0,2 g/kg mc.: N=57 SCl g 0,4 g/kg mc.: N=58 PBO: N=57	skuteczność: ITT, <i>per protocol</i> , analizy dodatkowe bezpieczeństwo: ITT	69 (Am. Płn., Europa – w tym Polska, Izrael, Australia, Japonia)	CSL Behring
<i>ICE</i> (NCT00220740)	<i>superiority</i>	IIA/7 (R3;B2;W2)	24 tyg. (faza rozszerzona)	tak	IVIg: N=43 PBO: N=31	skuteczność: mITT bezpieczeństwo:	33 (Europa, w tym Polska; Am. Płn.)	Grifols Therapeutics LLC



Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
						mITT	i Pd., Izreal)	

SClg – immunoglobulina podawana podskórnice;  
IVlg – immunoglobulina podawana dożylnie.

Do trzeciej fazy badania *PATH* (leczenie podtrzymujące) zakwalifikowano po około 57 osób do każdej z grup. Nieco mniej pacjentów zostało poddanych re-randomizacji i zakwalifikowanych do fazy rozszerzonej (*extension*) badania *ICE*. Odsetek chorych przerywających leczenie był zbliżony w obu badaniach – w badaniu *PATH* w grupie placebo > 60 %, a w grupach SClg > 30 % (w każdej z grup). W badaniu *ICE* odnotowano, że około 48% chorych z grupy kontrolnej oraz 14 % z grupy interwencji zostało wycofanych z badania. Najczęstszą przyczyną przerywania terapii był nawrót choroby. W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące przepływu chorych w fazie leczenia podtrzymującego badania *PATH* oraz fazy rozszerzonej badania *ICE*.

Tabela 86. Przepływ chorych w badaniach *PATH* i *ICE*.

Etap badania	PATH, n (%)			ICE, n (%)	
	SClg 0,2 g/kg mc.	SClg 0,4 g/kg mc.	PBO	IVlg	PBO
randomizacja (ITT)	57	58	57	43 <sup>^</sup>	31 <sup>^</sup>
chorzy włączeni do oceny bezpieczeństwa	57	58	57	–	–
ogółem	21 (36,8)	19 (32,8)	36 (63,2)		
nawrót choroby	18 (31,6) 1	10 (17,2) 2	32 (56,1)	6 (14*)	11 (35,5*)
AEs	1 (1,8)	1 (1,7)	–	–	1 (3,2*)
decyzja badaczy	–	–	1 (1,8)	–	–
wycofanie z badania					
wycofanie zgody na udział w badaniu	2 (3,5)	8 (13,8)	3 (5,3)	–	–
niewystarczający efekt terapeutyczny	–	–	–	–	1 (3,2*)
niestosowanie się do zaleceń	–	–	–	–	1 (3,2*)
utraceni z obserwacji	–	–	–	–	1 (3,2*)
ukończenie badania	36 (63,2)	39 (67,2)	21 (36,8)	37 (86*)	16 (51,6*)
ukończenie leczenia SC	36 (63,2)	39 (67,2)	21 (36,8)	–	–

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> liczebność pacjentów poddanych re-randomizacji.

Pomimo dużej różnicy w zakresie częstości przerywania leczenia pomiędzy poszczególnymi grupami (IVlg vs PBO lub SClg vs PBO) ryzyko błędu systematycznego oceniane przy użyciu narzędzia *Cochrane*

*Collaboration* w zakresie niekompletności wyników (*attrition bias*) oceniano na niskie w badaniu *ICE* i niejasne w badaniu *PATH*, ponieważ częstsze przerywanie leczenia w grupie placebo prawdopodobnie wynika ze skuteczności immunoglobulin i byłoby trudne do uniknięcia. Ogółem, oba badania włączone do porównania pośredniego były bardzo dobrej jakości, a wszystkie pozostałe elementy oceniane narzędziem *Cochrane* oceniono na niskie ryzyko błędu systematycznego. Zestawienie oceny jakości badań zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 87. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego *PATH* i *ICE*.

Element oceny	<i>PATH</i>	<i>ICE</i>
<b>Procedura randomizacji</b> ( <i>selection bias</i> )	W proporcji 1:1:1, za pomocą interaktywnego systemu aktywowanego głosem oraz systemu odpowiedzi komputerowej (IWRS), z alokacją chorych w blokach po 6, stratyfikowaną regionem geograficznym (Japonia lub nie-Japonia).	Pacjenci zostali przydzieleni do poszczególnych grup w stosunku 1:1, przydziału dokonano za pomocą wygenerowanych komputerowo kodów
<b>Utajnienie randomizacji</b> ( <i>selection bias</i> )	Tak – centralna, komputerowa.	Randomizacja wykonana centralnie przez sponsora. Jedna osoba w danym ośrodku odpowiadała za przydział leków
<b>Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego</b> ( <i>performance bias</i> )	Zastosowano podwójne zaślepienie: chorych i personelu medycznego. Dodatkowo, zatrudniono dwa zespoły lekarzy, które pracowały niezależnie.	Zastosowano podwójne zaślepienie: chorych i personelu medycznego. Ponadto, do placebo dodano roztwór albuminy, aby wyglądem przypominał ocenianą interwencję
<b>Zaślepienie oceny wyników</b> ( <i>detection bias</i> )	<b>Ocena skuteczności</b> Ocena prowadzona przez odrębne zespoły lekarzy.	Wszyscy członkowie zespołu byli zaślepieni w zakresie danych dotyczących terapii pacjentów podczas badania
<b>Niekompletność wyników</b> ( <i>attrition bias</i> )	Dla badania <i>PATH</i> opublikowano liczbę i przyczyny chorych wycofanych z badania i obserwacji. Znaczny odsetek pacjentów wycofanych z badania, zwłaszcza z grupy kontrolnej (>60%) – co zwiększa ryzyko <i>attrition bias</i> . Z drugiej strony odsetki pacjentów wycofujących się z poszczególnych przyczyn były zrównoważone pomiędzy grupami, z wyjątkiem nawrotu choroby, częściej odnotowywanego w grupie placebo (co wynika ze skuteczności SClg i byłoby trudne do uniknięcia)	Przyczyny przerywania leczenia w poszczególnych grupach były wyjaśnione. Przerwanie leczenia występowało z różną częstością w porównywanych ramionach badania - częściej w grupie placebo, jednak efekt ten jest związany ze skutecznością dożylnych immunoglobulin w leczeniu CIDP i byłoby trudne do uniknięcia
<b>Selektywna prezentacja wyników</b> ( <i>reporting bias</i> )	Do wiadomości publicznej podano wszystkie wyniki kluczowe do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa	Do wiadomości publicznej podano wszystkie wyniki kluczowe do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa
<b>Inne czynniki</b> ( <i>other bias</i> )	Brak	Brak

Kryteria selekcji pacjentów do badań opisywanych w porównaniu pośrednim były spójne i umożliwiały włączenie stosunkowo podobnej populacji. Do badań kwalifikowano osoby dorosłe, obojga płci z rozpoznaniem przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP). W badaniu *PATH* podano, że diagnoza CIDP była stawiana w oparciu o kryteria EFNS/PNS z 2010 roku. Kryteria rozpoznania CIDP w badaniu *ICE* były oparte na wytycznych z 2005 roku, które nie różniły się w znaczący sposób od późniejszej aktualizacji. W badaniu *PATH* wśród kryteriów włączenia koniecznych do spełnienia wyróżniono również dobrą odpowiedź na leczenieIVIg w ocenie lekarza, na 8 tygodni przed rozpoczęciem próby. Z kolei, w badaniu *ICE* wśród kryteriów włączenia, które nie zostały uwzględnione w badaniu *PATH* wyróżniono konieczność stwierdzenia istotnej niepełnosprawności zdefiniowanej w oparciu o skalę INCAT (2-9 punktów), przy czym uzyskanie 2 punktów w skali INCAT musiało pochodzić wyłącznie z oceny sprawności kończyn dolnych. Ponadto, do badania *ICE* kwalifikowano pacjentów z postępującą lub nawracającą dysfunkcją czuciową i ruchową w co najmniej jednej kończynie, wynikającą z neuropatii, która trwa od dwóch miesięcy przed badaniem. Do rozszerzonej (*extension*) fazy badania *ICE* kwalifikowano pacjentów, którzy ukończyli pierwszy etap próby lub etap *crossover* i utrzymali poprawę sprawności ocenianą w skali aINCAT  $\geq 1$  pkt w stosunku do wartości wyjściowej.

Z obu badań wykluczano pacjentów ze schorzeniami układu nerwowego jak np. wieloogniskowa neuropatia motoryczna, dziedziczna neuropatia demielinizacyjna oraz polineuropatie różnego pochodzenia (np. cukrzycowa, mocznicowa, toksyczna, rodzinna). Ponadto, do badania nie włączano chorych, u których stwierdzano objawy neurologiczne będące konsekwencjami innych schorzeń (np. w badaniu *ICE* po udarze mózgu). Wśród kryteriów wykluczających w obu badaniach uwzględniano obecność ciężkich schorzeń układu sercowo-naczyniowego, jak np. niewydolność serca (NYHA III/IV), kardiomiopatia, istotne zaburzenia rytmu serca, niestabilna dławica piersiowa, ciężkie nadciśnienie tętnicze. Osoby z alergią lub ciężką reakcją alergiczną (anafilaksją) na immunoglobuliny lub produkty krwiopochodne w wywiadzie również nie były włączane do badań. Wśród kryteriów wykluczenia dotyczących wcześniejszego leczenia do obu badań nie włączano chorych, którzy stosowali kortykosteroidy – w badaniu *PATH* w dawce innej niż podtrzymująca, a w badaniu *ICE* w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania w dawce  $> 10$  mg/d prednizolonu (lub jego ekwiwalentu). Do badań nie kwalifikowano również pacjentów, u których wcześniej stosowanoIVIg (w badaniu *PATH* w dawce  $> 1,6$  g/kg mc. co 4 tyg.). Ponadto, w obu badaniach zabronione było leczenie preparatami immunomodulującymi, jak np. azatiopryna.

Z obu prób RCT wykluczano kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz chorych z nieprawidłową czynnością niektórych narządów: np. nerek. Kwalifikacja do obu badań wymagała wykluczenia upośledzenia umysłowego i potwierdzenia zdolności chorego do wyrażenia świadomej zgody i przestrzegania procedur badawczych oraz schematu leczenia.

Kryteria włączenia i wykluczenia zastosowane w obu badaniach zostały w szczegółowy sposób zestawione w tabeli poniżej.

Tabela 88. Porównanie kryteriów selekcji do badań *PATH* i *ICE*.

Kryterium	<i>PATH</i>	<i>ICE</i>
Kryteria włączenia		
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pewna lub prawdopodobna diagnoza CIDP według kryteriów EFNS/PNS z 2010 r.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozpoznanie CIDP</li> </ul>
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dobra odpowiedź na leczenie IVIg w ocenie lekarza, na 8 tyg. przed rozpoczęciem badania</li> </ul>	–
Pozostałe kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>Istotna niepełnosprawność zdefiniowana za pomocą skali INCAT (2-9 punktów); uzyskanie 2 punktów w skali INCAT musi pochodzić wyłącznie z oceny niepełnosprawności kończyn dolnych</li> <li>Postępująca lub nawracająca dysfunkcja ruchowa i czuciowa w zakresie przynajmniej jednej kończyny wynikająca z neuropatii, trwająca od dwóch miesięcy przed badaniem</li> </ul>
Kryteria wykluczenia		
Choroby towarzyszące	<ul style="list-style-type: none"> <li>Polineuropatia o innej przyczynie, w tym wieloogniskowa neuropatia motoryczna; gammapatia monoklonalną o niezidentyfikowanym znaczeniu z przeciwciałami IgM przeciwko glikoproteinom związanym z mieliną; dziedziczna neuropatia demielinizacyjna; polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, zespół białek monoklonalnych i zmiany skórne; polineuropatia związana z cukrzycą; polineuropatia związana z chorobami ogólnoustrojowymi; neuropatia wywołana toksynami lub lekami, polineuropatia indukowana</li> <li>Inne schorzenia mogące dawać objawy neurologiczne, które mogą wpływać na przebieg leczenia lub wyniki badania</li> <li>Ciężkie schorzenia, które mogą wpływać na wyniki badania tj. trwający nowotwór złośliwy lub przeszczepienie szpiku kostnego/komórek macierzystych w wywiadzie,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mielopatia lub dowody na demielinizację centralną</li> <li>Trwałe deficyty neurologiczne będące konsekwencjami udaru mózgu</li> <li>Uraz ośrodkowego układu nerwowego lub obwodowa neuropatia z innej przyczyny (np. cukrzyca, paraproteinemia IgM, neuropatia mocznicowa, toksyczna lub rodzinna)</li> <li>Zaburzenia ruchowe spełniające kryteria wieloogniskowej neuropatii ruchowej z blokiem przewodzenia (tj. osłabienie ruchomości kończyny dolnej bez deficytów czuciowych z 50% zmniejszeniem amplitudy potencjałów czynnościowych lub potencjału czynnościowego na obszarze proksymalnym w porównaniu ze stymulacją dystalną nerwów ruchowych)</li> <li>Choroba ogólnoustrojowa mogąca być przyczyną neuropatii</li> </ul>

Kryterium	PATH	ICE
	<p>niewydolność serca (stopnia III/IV zgodnie z kryteriami New York Heart Association Classes), kardiomiopatia, istotne zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia, niestabilizowana lub zaawansowana choroba niedokrwienności serca, zastoinowa niewydolność serca lub poważne nadciśnienie, przewlekła choroba nerek stopnia IV i V, hiperprolinemia, zaburzenia związane z krwawieniami, ciężka choroba skórna w miejscu planowanej iniekcji, nadużywanie alkoholu, narkotyków lub leków</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroba zakrzepowa w wywiadzie – epizody w okresie 2 lat przed rozpoczęciem badania, takie jak zator płucny, choroba zatorowa żył głębokich, zawał mięśnia sercowego, udar zakrzepowo-zatorowy, stan zakrzepowy</li> <li>• Alergia lub ciężkie reakcje alergiczne na produkty krwiopochodne w wywiadzie, w tym: nietolerancja na leczenie IVIg, hemoliza po wlewie IVIg, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, nawracające silne bóle głowy, nadwrażliwość lub ciężka uogólniona reakcja skórna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niewydolność oddechowa wymagająca wspomagania</li> <li>• Anafilaksja w wywiadzie lub ciężka, ogólnoustrojowa odpowiedź na leczenie immunoglobulinami lub preparatami krwiopochodnymi</li> <li>• Niewydolność serca (NYHA III,IV), kardiomiopatia, istotna arytmia serca wymagająca leczenia, niestabilna lub zaawansowana choroba niedokrwienności serca lub zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie, ciężkie nadciśnienie tętnicze (rozkurczowe &gt;120 mmHg lub skurczowe &gt;170 mmHg)</li> </ul>
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie leczenia zabronionego: rytuksymabu lub alemtuzumabu na 12 mies. przed włączeniem do badania; metotreksatu, azatiopryny lub mykofenolanu jeśli zmiana leczenia nastąpiła w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania; pacjenci przyjmujący kortykosteroidy w dawkach inne niż podtrzymujące (zwykle w dawce odpowiadającej &lt;20 mg/dzień prednizonu) lub jeśli prawdopodobne jest zmniejszenie dawkowania w czasie trwania badania; pacjenci stosujący IgG &gt;1,6 g/kg mc. co 4 tyg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie steroidów (&gt;10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentu), IVIg lub plazmaferezy w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• Stosowanie suplementów zawierających olej rybny (kwasy tłuszczowe omega-3, posiadające działanie przeciwzapalne);</li> <li>• Leczenie innymi lekami immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi (np. interferon lub azatiopryna) w ciągu ostatnich 6 mies.</li> </ul>
Pozostałe kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z następującymi wynikami badań laboratoryjnych: stężenie IgA w osoczu &lt;5% DGN, dodatni wynik na obecność HIV1 lub HIV2 lub żółtaczkę typu B lub C w czasie skryningu, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: stężenie kreatyniny <math>1,5 \times</math> GGN, stężenie azotu moczniowego we krwi <math>&gt;3 \times</math> GGN jeżeli wzrost jest prawdopodobnie związany z chorobą nerek lub stężenie hemoglobiny &lt;10 g/dl</li> <li>• Spełnienie następujących kryteriów ogólnych: niezdolność do przestrzegania procedur badawczych i schematu leczenia, stan psychiczny powodujący niemożność zrozumienia natury, zakresu i możliwych konsekwencji prowadzonego badania, ciąża lub karmienie piersią, planowana ciąża w trakcie trwania badania lub kobiety w wieku rozrod-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kobiety w ciąży, karmiące lub planujące ciążę, które nie zgadzają się na stosowanie skutecznej antykoncepcji na czas trwania badania</li> <li>• Nadmierna lepkość krwi</li> <li>• Niewydolność nerek lub poziom kreatyniny <math>&gt;221 \mu\text{mol/l}</math> (2,5 mg/dl);</li> <li>• Znany selektywny niedobór immunoglobuliny A</li> <li>• Otrzymywanie innego leku w ramach badań klinicznych w przeciągu 30 dni przed zakwalifikowaniem</li> <li>• Stany, które mogą odpowiadać za odmienny katabolizm białek i/lub utylizację immunoglobulin G (np. enteropatia z utratą białka, zespół nefrytyczny)</li> </ul>

Kryterium	PATH	ICE
	<p>czym niestosujące lub niezgadające się na stosowanie adekwatnych metod antykoncepcji lub zachowania abstynencji seksualnej w trakcie trwania badania, lub brak sterylności chirurgicznej, udział w innym badaniu klinicznym lub stosowanie innych produktów leczniczych ocenianych w badaniach klinicznych w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania; wykluczono również osoby zatrudnione jako badacz lub będące ich współmałżonkami/partnerami lub krewnymi</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stany nadkrzepliwości</li> <li>• Chorzy upośledzeni umysłowo, niezdolni do wyrażenia świadomej zgody</li> <li>• Chorzy z niewyrównaną niedoczynnością tarczycy (nieprawidłowo wysoki poziom TSH i niski poziom T4) lub niedobór witaminy B12 w ciągu ostatnich trzech miesięcy przed rozpoczęciem badania</li> </ul>

DGN – dolna granica normy;

EFNS/PNS – *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society*;

GGN – górna granica normy.

Ogółem, liczebność w poszczególnych grupach pacjentów w analizowanych badaniach była porównywalna – badanie *PATH*: SCIg 0,2 g/kg mc. N = 57, SCIg 0,4 g/kg mc. N = 58, PBO N = 57; *ICE*: IVIg N = 59, PBO N = 58. W badaniach uczestniczyli chorzy w podobnym wieku – średnia wynosiła około 55 lat. We wszystkich analizowanych próbach mężczyźni stanowili podobny odsetek ocenianej populacji wahający się od 53 do 79 % w poszczególnych grupach. Czas trwania choroby w analizowanych grupach pacjentów wynosił około 3 lat, z wyjątkiem chorych z grupy PBO w badaniu *ICE*, gdzie średni czas trwania choroby był krótszy i nie przekraczał 2 lat. W badaniach uczestniczyli chorzy ze średnim wynikiem w skali INCAT w zakresie 2,0 do 4,2. W badaniu *PATH* wyjściowa, średnia ocena niepełnosprawności w skali INCAT wynosiła we wszystkich grupach badawczych 2,0 pkt. W przypadku chorych włączonych do badania *ICE* średnia punktacja w niniejszej skali wynosiła 4,2 pkt w grupie IVIg oraz 4,1 pkt w grupie PBO. Średni wynik siły uchwytu dłoni dominującej w badaniu *ICE* było nieco niższy niż w badaniu *PATH*. W badaniu oceniającym SCIg pacjenci uzyskiwali około 68 kPa, a w badaniu oceniającym IVIg około 50 kPa (zakres od 48,2 do 52,1). Średni wynik w skali MRC uzyskany przez pacjentów zakwalifikowanych do badania *PATH* wynosił około 76 i był wyższy w porównaniu do chorych włączonych do badania *ICE*, gdzie średnia punktacja w skali MRC wynosiła około 50. Ogółem, wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami i porównywalne w obu badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Tabela 89. Porównanie wyjściowej charakterystyki klinicznej i demograficznej włączonej populacji do badań *PATH* i *ICE*.

Wyjściowa charakterystyka	PATH			ICE	
	SCIg 0,2 g/kg mc. N=57	SCIg 0,4 g/kg mc. N=58	PBO N=57	IVIg N=59	PBO N=58
Wiek, średnia (zakres) [lata]	58,9 (50,5-66,5)	55,2 (49,2-66,4)	57,6 (46,7-65,9)	50 (19-79)	53 (18-83)

Wyjściowa charakterystyka	PATH			ICE	
	SClg 0,2 g/kg mc. N=57	SClg 0,4 g/kg mc. N=58	PBO N=57	IVIg N=59	PBO N=58
Liczba mężczyzn (%)	42 (74%)	31 (53%)	37 (65%)	31 (53%)	46 (79%)
Czas trwania choroby, średnia (zakres) [lata]	2,8 (1,4-5,0)	3,3 (1,3-8,6)	2,7 (1,1-4,7)	2,4 (3,7)*	1,8 (2,9)*
Wynik wg skali INCAT, średnia (zakres, w granicach 0-10)	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	4,2 (1,4)^	4,1 (1,5)^
Siła chwytu w dłoni dominującej, średnia (zakres, w granicach 0-160) [kPa]	67,0 (56,7-86,2)	68,4 (46,0-93,3)	68,0 (49,3-83,7)	48,2 (23,6) dla N=57	52,1 (23,3)
Wynik oceny MRC, średnia (zakres, w granicach 0-80)	75,0 (70,0-78,0)	76,0 (70,0-79,0)	76,0 (72,0-78,0)	49,3 (6,9)	50,0 (7,2)

\* czas od diagnozy CIDP;

^ punktacja w skali INCAT oceniana na początku badania; ocena średniej punktacji w skali INCAT na początku fazy rozszerzonej była podobna w obu grupach i wynosiła: 2,3 (SD: 1,5) dla IVIg oraz 2,7 (SD: 1,6) dla PBO.

W niniejszej analizie oceniano efektywność kliniczną SClg w porównaniu do IVIg w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem CIDP. Badanie *PATH* składało się z trzech faz, w zakresie których ostatnią stanowił etap leczenia podskórnymi immunoglobulinami podawanymi w 1 dniu w ciągu kolejnych 2 dni w dwóch sesjach, co 2 tygodnie przez 24 tygodnie. Analogicznie, w rozszerzonej fazie badania *ICE* ocenianą interwencją stanowiła terapia IVIg podawana w 1. lub 2. dniu, co 3 tygodnie przez 24 tygodnie. W badaniu *PATH* chorzy byli przyporządkowani do jednej z trzech grup pacjentów. Część chorych otrzymywała immunoglobulinę podskórną IgPro20 w dawce 0,2 g/kg mc. + placebo, część została przyporządkowana do grupy otrzymującej immunoglobulinę IgPro20 w dawce 0,4 g/kg mc., a reszta pacjentów otrzymała placebo (2% roztwór albuminy ludzkiej). W badaniu *ICE* chorzy przyporządkowani do grupy ocenianej interwencji otrzymywali immunoglobulinę (Gamunex) dożylnie w dawce 1 g/kg mc., a reszta pacjentów otrzymała placebo (0,1% roztwór albuminy) podawane dożylnie. W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe informacje dotyczące interwencji zastosowanych w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Tabela 90. Porównanie interwencji stosowanej w badaniach *PATH* i *ICE*.

PATH			ICE	
SClg 0,2 g/kg mc.	SClg 0,4 g/kg mc.	PBO	IVIg	PBO
immunoglobulina IgPro20 w dawce 0,2 g/kg mc. + placebo	immunoglobulina IgPro20 w dawce 0,4 g/kg mc.	placebo (2% roztwór albuminy ludzkiej)	Immunoglobulina (Gamunex) podawana dożylnie w dawce 1 g/kg mc.	Placebo (0,1% roztwór albuminy) podawane dożylnie
podania wykonywane w 1 dniu lub w ciągu 2 kolejnych dni w dwóch sesjach, co 2 tygodnie, przez 24 tygodnie			podania wykonywane w 1. lub 2. dniu, co 3 tygodnie, przez 24 tygodnie	

W niniejszym raporcie nie przedstawiono wszystkich punktów końcowych uwzględnionych w badaniu *ICE*, a jedynie te, które pokrywały się z punktami ocenianymi w badaniu *PATH*. Odnotowano sześć punktów końcowych, które były przedstawione w obu publikacjach (*ICE* i *PATH*): zmiana wyniku całkowitego INCAT, zmiana siły chwytu, zmiana siły mięśniowej MRC, ryzyko nawrotu CIDP, czas do wystąpienia nawrotu choroby i zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania. Wśród wymienionych powyżej punktów końcowych tylko w dwóch przypadkach możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego: ryzyko nawrotu CIDP oraz AEs prowadzące do wykluczenia z badania. Pozostałe punkty końcowe obu badań nie mogły zostać zestawione ze sobą ze względu na różnice w sposobie przedstawienia wyników. Dla punktów końcowych ciągłych (INCAT, siła chwytu, MRC) zarówno w badaniu *ICE* jak i w *PATH* oceniano zmianę wyniku w trakcie badania i analizowano różnicę tych zmian w grupie interwencji oraz kontroli. W badaniu *ICE* przedstawiono różnicę średnich zmian od wartości wyjściowej wraz z 95% przedziałem ufności dla porównania interwencji z kontrolą, natomiast w badaniu *PATH* wyniki przedstawiano w postaci różnicy median zmiany od wartości wyjściowej wraz z 95% przedziałem ufności. Wobec powyższego, ze względu na różnorodne miary efektu przedstawione w badaniach nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie tych punktów końcowych.

W analizie pośredniej uwzględniono porównanie dożylniej immunoglobuliny z immunoglobuliną podskórną w obu dawkach (0,4 g/kg mc. oraz 0,2 g/kg mc.). W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy pośredniej dotyczącej porównania skuteczności stosowania SClg oraz IVIg na podstawie wyników zawartych w publikacjach badań *ICE* i *PATH*.

Tabela 91. Ryzyko nawrotu CIDP; porównanie pośrednie IVIg z SClg; badania *PATH* i *ICE*.

	SClg vs PBO HR (95% CI)	IVIg-C vs PBO HR (95% CI)	SClg vs IVIg HR (95% CI)*
Ryzyko nawrotu CIDP			
SClg 0,2 g/kg mc.	0,48 (0,27; 0,85)	0,19 (0,05; 0,70)	2,53 (0,60; 10,65)
SClg 0,4 g/kg mc.	0,25 (0,12; 0,49)		1,32 (0,29; 5,87)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku obu dawek SClg, nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w ryzyku nawrotu CIDP w porównaniu z IVIg. Obliczony HR dla porównania SClg 0,2 g/kg mc. vs IVIg wyniósł 2,53 (95% CI: 0,60; 10,65) i nie był znamieny statystycznie, podobnie jak HR dla porównania SClg 0,4 g/kg mc. vs IVIg: 1,32 (95% CI: 0,29; 5,87).



Analiza bezpieczeństwa w badaniu ICE została przedstawiona dla całej populacji chorych badania. Odnotowano tylko jeden punkt końcowy, który został przedstawiony wyłącznie dla grupy chorych z rozszerzonej fazy badania – zdarzenia niepożądane prowadzące do wykluczenia z badania. Wobec powyższego wykonano analizę pośrednią niniejszego punktu końcowego porównującą bezpieczeństwo SClg z IVlg. Wynik został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 92. AEs prowadzące do wykluczenia z badania; porównanie pośrednie IVlg vs SClg; badania PATH i ICE.

	SClg vs PBO RR (95% CI)	IVlg-C vs PBO RR (95% CI)	SClg vs IVlg RR (95% CI)*
AE prowadzące do wykluczenia z badania			
SClg 0,2 g/kg mc.	3,00 (0,12; 72,13)	0,24 (0,01; 5,76)	12,50 (0,14; 1136,00)
SClg 0,4 g/kg mc.	2,95 (0,12; 70,92)		12,33 (0,14; 1114,15)

Przy ocenie tego punktu końcowego należy uwzględnić niską liczbę zdarzeń w przypadku obu porównywanych interwencji, w próbie klinicznej dla produktu Hizentra odnotowano tylko 1 przypadek w grupie niższej dawki i dwa w grupie wyższej, przy braku zdarzeń w IVlg. Z tego powodu zaobserwowano bardzo szerokie przedziały ufności i nieznaczące duże wartości parametru RR. Wynik porównania pośredniego nie osiągnął istotności statystycznej zarówno w porównaniu SClg w dawce 0,2 g/kg mc. z IVlg, RR = 12,50 (95% CI: 0,14; 1136,00) jak i w dawce 0,4 g/kg mc., RR = 12,33 (95% CI: 0,14; 1114,15).

## 10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

---

Niekiedy mogą występować działania niepożądane, takie jak: dreszcze, ból głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, niskie ciśnienie krwi i umiarkowany ból pleców. W rzadkich przypadkach normalna immunoglobulina ludzka może wywoływać nagłe zmniejszenie ciśnienia krwi, a w pojedynczych przypadkach wstrząs anafilaktyczny nawet, jeśli po poprzednim podaniu produktu pacjent nie wykazywał nadwrażliwości. Reakcje miejscowe w miejscach infuzji to: obrzęk, bolesność, zaczerwienienie, stwardnienie, miejscowe odczuwanie ciepła, swędzenie, zasinienie i wysypka.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

---

Działania niepożądane zebrano z 7 badań III fazy z udziałem pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności (n = 231) i 2 badań III fazy u pacjentów z CIDP (n = 197), przyjmujących produkt leczniczy Hizentra (ogółem n = 428). Działania niepożądane zgłaszane w tych badaniach klinicznych zestawiono poniżej i pogrupowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (z zastosowaniem zalecanej terminologii) oraz częstością występowania.

Częstość występowania działań niepożądanych na liczbę pacjentów oceniono według następujących kryteriów:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ );
- często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/100$ );
- rzadko (od  $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ).

W przypadku spontanicznych działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu, częstość występowania jest określana jako nieznaną.

Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych produktu leczniczego Hizentra, uzyskanych z badań klinicznych oraz z okresu po wprowadzeniu do obrotu, zgłaszanych przez pacjenta została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 93. Częstość występowania działań niepożądanych produktu leczniczego Hizentra (ChPL Hizentra 2019).

Klasyfikacja układów i narządów (MEDRA)	Działania niepożądane (zalecane terminy MEDRA)	Częstość działań niepożądanych
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
	Reakcje anafilaktyczne	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy (w tym migrena)	Bardzo często
	Zawroty głowy	Często
	Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, drżenie (w tym nadpobudliwość psychoruchowa)	Niezbyt często
	Uczucie pieczenia	Nieznana
Zaburzenia serca	Tachykardia	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Często
	Zaczerwienienie	Niezbyt często
	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Bardzo często
	Świąd, pokrzywka	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe (w tym skurcze mięśni i osłabienie mięśni)	Bardzo często
	Ból stawów	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu infuzji	Bardzo często
	Gorączka, zmęczenie (w tym złe samopoczucie), ból w klatce piersiowej, choroba przypominająca grypę, ból	Często
	Dreszcze (w tym hipotermia)	Niezbyt często
	Owrzodzenie w miejscu infuzji	Nieznana
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność kreatyniny we krwi	Niezbyt często

### Dzieci i młodzież

Badania kliniczne produktu leczniczego Hizentra wykazały podobny ogólny profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży oraz dorosłych z PID. Produkt leczniczy Hizentra nie był oceniany w badaniach klinicznych wśród dzieci i młodzieży z CIDP, mających mniej niż 18 lat.

### Osoby w podeszłym wieku

Takie same działania niepożądane mogą pojawić się u osób w podeszłym wieku. Ograniczone informacje dostępne z badań klinicznych nie wykazały różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy pacjentami w wieku  $\geq 65$  lat a pacjentami młodszymi.

Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Hizentra u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat wykazują podobny ogólny profil bezpieczeństwa w tej grupie wiekowej jak u młodszych pacjentów.

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

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku Hizentra, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego 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 leczniczego Hizentra oraz substancji czynnej: immunoglobulina ludzka normalna (URPL 2019).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) również nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu (FDA 2019). Natomiast na stronie EMA podsumowującej informacje o leku Hizentra (EMA 2019) podano, że najczęściej (u 1/10 osób) występującymi zdarzeniem niepożądanym podczas terapii tym lekiem są bóle głowy, wysypka, bóle mięśni oraz stawów (w tym osłabienie mięśni oraz skurcze), reakcje w miejscu podania (opuchlizna, ból, zaczerwienienie, szczypanie, ocieplenie, swędzenie, wybroczyny oraz wysypki), a także objawy grypopodobne. Rzadko obserwowano takie zdarzenia jak spadek ciśnienia tętniczego krwi lub reakcje anafilaktyczne. Zaznaczono, że lek nie powinien być stosowany u chorych z hiperprolinemią.

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 3 934 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem leku Hizentra (dane do marca 2019 r.). Do najczęstszych należały: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 1 586; 40,3%), zaburzenia ogólne i w miejscu podania (n = 1 361; 34,6%), oraz zaburzenia układu nerwowego (n = 694; 17,6%) (*EudraVigilance* 2019).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 49 880 chorych stosujących lek Hizentra. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło

---

zdarzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 21 178; 42,5%), zaburzeń układu nerwowego (n = 10 116; 20,3%), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (n = 9 008; 18,1%) oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (n = 8 730, 17,5%). (*WHO-UMC 2019*).

Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.

## 12 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających immunoglobulinę ludzką normalną o stężeniu 20% (Hizentra) podawaną podskórnie w populacji chorych na CIDP, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W pole wyszukiwania wpisano kwerendę (immunoglobulin OR immune globulin OR IgG OR Hizentra) AND (CIDP OR chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy), uzyskano 33 trafienia w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 20 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*. Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników w populacji chorych dorosłych; wykluczano badania I fazy, badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, z możliwością wznowienia rekrutacji (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie wyodrębniono 3 badania spełniające powyższe kryteria; ich charakterystykę zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 94. Badania w toku oceniające produkt leczniczy Hizentra.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT02465359 (Pro00016957)	A Study of Subcutaneous Immunoglobulin as Chronic Treatment for Patients With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy	<b>Metodyka:</b> eksperymentalne, jednoramiennie, bez zaślepienia <b>Cel:</b> ocena skuteczności, bezpieczeństwa i satysfakcji z leczenia	<b>Rozpoczęcie:</b> wrzesień 2014 r. <b>Zakończenie:</b> grudzień 2018 r. <b>Liczba uczestników:</b> 20 <b>Sponsor:</b> University of South Florida Rekrutacja jeszcze się nie rozpoczęła.
EudraCT Number: 2013-001428-20	Randomized, single-blind crossover study of subcutaneous immunoglobulin in newly diagnosed patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	<b>Metodyka:</b> eksperymentalne, dwuramiennie z pojedynczym zaślepieniem z możliwością crossover. <b>Cel:</b> ocena skuteczności immunoglobulin podanych podskórnie (Hizentra) w porównaniu do podaży dożylniej (Privigen) u pacjentów z nowo rozpoznany CIDP.	<b>Rozpoczęcie:</b> czerwiec 2013 r. <b>Zakończenie:</b> 25 kwietnia 2016 r. <b>Liczba uczestników:</b> 20 <b>Sponsor:</b> Aarhus University Hospital Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.
NCT02017769	Magnetic Resonance Imaging and Ultrasound Imaging of Peripheral Nerves in Patients Treated With Immunoglobulin in	<b>Metodyka:</b> obserwacyjne, prospective, kliniczno-kontrolne <b>Cel:</b> ocena przydatności MRI w	<b>Rozpoczęcie:</b> maj 2014 r. <b>Zakończenie:</b> maj 2016 r. <b>Liczba uczestników:</b> 39

---

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy.	diagnostyce i monitorowaniu chorych na CIDP leczonych IVIg lub SCIg	<b>Sponsor:</b> University of Aarhus Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.

---

Data ostatniego wyszukiwania: 23 kwietnia 2019 r.



## 13 Wyniki

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania do analizy włączono jeden przegląd systematyczny, który przedstawiał porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania SCIg i IVIg w populacji pacjentów z CIDP i MMN: *Racosta 2017*. Obliczenia przeprowadzone przez autorów przeglądu w populacji pacjentów z CIDP wykazały podobną skuteczność obu analizowanych terapii pod względem ich wpływu na siłę mięśniową ocenianą za pomocą skali MRC. Ogółem, dla obu analizowanych populacji, we wnioskach opracowania wskazano na podobną skuteczność SCIg i IVIg, przy istotnie lepszym profilu bezpieczeństwa. Odnaleziony przegląd potwierdził poprawność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie.

### Immunoglobulina ludzka normalna podawana podskórną (SCIg) w dwóch dawkach vs placebo – badanie z randomizacją *PATH*

Do analizy włączono jedno badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: *PATH*, w którym w populacji 172 dorosłych pacjentów z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią (CIDP) oceniano efektywność kliniczną immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej podskórną (SCIg) w dwóch dawkach, wysokiej 0,4 g/kg mc. oraz niskiej 0,2 g/kg mc. w porównaniu do placebo (172 chorych) w leczeniu podtrzymującym w okresie 24 tygodni (randomizacja następowała po stabilizacji IVIg).

Wyniki kliniczne badania *PATH* opisano w 1 publikacji: *van Schaik 2018* wraz z załącznikiem. Ponadto odnaleziono publikację *van Schaik 2016*, zawierającą protokół badania *PATH* oraz plakat *Bril 2018* w którym przedstawiono wyniki oceny parametrów elektrofizjologicznych.

#### Skuteczność kliniczna

**Ryzyko nawrotu CIDP lub wykluczenia z badania** (złożony główny punkt końcowy) odnotowano u 22 pacjentów (39% [95% CI: 27; 52]) z grupy SCIg 0,2 g/kg mc., 19 pacjentów (33% [95% CI: 22; 46]) z grupy SCIg 0,4 g/kg mc. i 36 pacjentów (63% [95% CI: 50; 74]) z grupy PBO. W każdym przypadku ryzyko to było istotnie niższe przy zastosowaniu leku Hizentra, odpowiednio (populacja ITT): RR = 0,61 (95% CI: 0,42; 0,90), p = 0,0117, NNH = 5 (95% CI: 3; 15) oraz RR = 0,52 (95% CI: 0,34; 0,79), p = 0,0021, NNH = 4 (95% CI: 3; 8). Analizy w innych populacjach potwierdziły te wyniki.

Również w ocenie czasu do zdarzenia, ryzyko wystąpienia nawrotu CIDP lub wykluczenia z badania w danym czasie było znacząco niższe w grupie aktywnego leczenia, w niższej dawce HR = 0,49 (95% CI: 0,29; 0,84),  $p = 0,007$ , a w wyższej: HR = 0,38 (95% CI: 0,22; 0,67),  $p = 0,0005$ . Podobnie, ryzyko nawrotu choroby w danym czasie było znacząco niższe wśród pacjentów otrzymujących SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. w porównaniu do placebo, odpowiednio: HR = 0,48 (95% CI: 0,27; 0,85),  $p = 0,009$  i HR = 0,25 (95% CI: 0,12; 0,49),  $p < 0,0001$ .

**Zmiana wyniku całkowitego INCAT**, narzędzia służącego do oceny stanu pacjentów w zakresie sprawności kończyny górnej i dolnej, wykazała osiągnięcie znaczącej poprawy wśród pacjentów poddanych leczeniu SClg w dawce 0,2 g/kg mc. w porównaniu do placebo ( $p = 0,0046$ ) oraz w dawce 0,4 g/kg mc. w porównaniu do placebo ( $p < 0,0001$ ).

**Zmiana wyniku I-RODS** oceniająca aktywność i udział w życiu społecznym wykazywała istotną statystycznie poprawę wyniku wśród pacjentów leczonych SClg w dawce 0,4 g/kg mc. w porównaniu do placebo, różnica median zmian wyniosła 5,0 (95% CI: 2,0; 9,0),  $p = 0,0002$ . W przypadku dawki 0,2 g/kg mc. różnica wyniosła 3,0 (95% CI: 0,0; 9,0),  $p = 0,03$ , jednak nie osiągnęła znaczącości w ocenie autorów (testy jednostronne, próg istotności 0,025).

**Zmiana siły uścisku.** Odnotowane różnice zmiany siły uścisku w dłoni dominującej między grupami interwencji i kontroli były istotne statystycznie, odpowiednio 7,6 kPa (95% CI: 2,0; 14,0),  $p = 0,004$  dla porównania SClg 0,2 g/kg mc. vs PBO oraz 5,7 kPa (95% CI: 0,7; 11,7),  $p = 0,01$  dla porównania SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO.

W ocenie zmiany siły uścisku dłoni niedominującej także odnotowano znaczące różnice na korzyść podania leku Hizentra, 8,3 kPa (95% CI: 1,7; 15,0),  $p = 0,005$  dla porównania SClg 0,2 g/kg mc. vs PBO oraz 8,3 kPa (95% CI: 2,4; 15,6),  $p = 0,002$  dla porównania SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO.

**Zmiana stężenia IgG w surowicy.** Odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami interwencji i kontroli w zakresie różnicy średniej zmian stężenia IgG w surowicy, MD = 3,5 (95% CI: 2,26; 4,74),  $p < 0,001$  dla porównania SClg 0,2 g/kg mc. vs PBO oraz MD = 8,5 (95% CI: 7,30; 9,70),  $p < 0,001$  dla porównania SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO.

**Zmiana siły mięśniowej MRC.** W obu grupach chorych przyjmujących immunoglobulinę ludzką normalną podawaną podskórnie odnotowano istotne statystycznie zwiększenie siły mięśniowej w porównaniu

do placebo. Różnica zmian dla SClg 0,2 g/kg mc. vs PBO wyniosła 2,0 (95% CI: 1,0; 4,0),  $p = 0,003$ , natomiast dla SClg 0,4 g/kg mc. 2,0 (95% CI: 1,0; 4,0),  $p = 0,002$ .

**Zmiana parametrów elektrofizjologicznych w poszczególnych nerwach ruchowych.** Istotnie statystycznie różnice na korzyść leczenia aktywnego SClg odnotowano dla:

- oceny latencji dla obu porównań dla pomiarów wykonywanych w odcinkach **nerw pośrodkowy – łokieć** dla obu dawek (MD = -1,00 [95% CI: -1,75; -0,25],  $p = 0,0091$  dla porównania SClg 0,2 g/kg mc.vs PBO oraz MD = -0,94 [95% CI: -1,66; -0,22],  $p = 0,0108$  dla porównania SClg 0,4 g/kg mc.vs PBO), a także dla pomiarów wykonywanych w odcinku **nerw strzałkowy – powierzchnia boczna dołu podkolanowego** (MD = -1,40 [95% CI: -2,68; -0,12],  $p = 0,0323$  dla porównania SClg 0,2 g/kg mc.vs PBO oraz MD = -1,89 [95% CI: -3,14; -0,64],  $p = 0,0031$  dla porównania SClg 0,4 g/kg mc.vs PBO)
- oceny latencji dla porównania SClg 0,2 g/kg mc.vs PBO dla odcinków: **nerw pośrodkowy – nadgarstek** (MD = -0,41 [95% CI: -0,80; -0,02],  $p = 0,0379$ ) i **nerw łokciowy - nadgarstek** (MD = -0,31 [95% CI: -0,59; -0,03],  $p = 0,0316$ )
- oceny latencji dla porównania SClg 0,4 g/kg mc.vs PBO w ocenie przeprowadzonej dla odcinków: **nerw strzałkowy – kostka** (MD = -0,69 [95% CI: -1,25; -0,13],  $p = 0,0149$ ), **nerw strzałkowy – głowa kości strzałkowej** (MD = -1,37 [95% CI: -2,48; -0,26],  $p = 0,0154$ ), **nerw łokciowy – łokieć** (MD = -0,66 [95% CI: -1,31; -0,01],  $p = 0,0480$ )
- szybkości przewodzenia dla pomiarów wykonywanych w obrębie **nerwu strzałkowego** dla obu dawek (MD = 2,78 [95% CI: 1,22; 4,34],  $p = 0,0005$  dla porównania SClg 0,2 g/kg mc.vs PBO oraz MD = 1,97 [95% CI: 0,43; 3,51],  $p = 0,0124$  dla porównania SClg 0,4 g/kg mc.vs PBO) oraz w obrębie **nerwu pośrodkowego** (MD = 2,51 [95% CI: 0,55; 4,47],  $p = 0,0122$  dla porównania SClg 0,4 g/kg mc.vs PBO)

**Zmiana parametrów elektrofizjologicznych.** Odnotowano istotne statystycznie różnice w zakresie

- średniej zmiany **latencji proksymalnej** pomiędzy grupami SClg 0,2 g/kg mc.vs PBO, MD = -1,00 (95% CI: -1,86; -0,14),  $p = 0,0230$  oraz SClg 0,4 g/kg mc.vs PBO, MD = -1,20 (95% CI: -2,03; -0,37),  $p = 0,0045$
- średniej zmiany **latencji dystalnej** między grupami SClg 0,4 g/kg mc.vs PBO, MD = -0,40 (95% CI: -0,77; -0,03),  $p = 0,0356$

- zmiany **szybkości przewodzenia** między grupami MD = 1,80 (95% CI: 0,46; 3,14), p = 0,0086 dla porównania SClg 0,2 g/kg mc.vs PBO oraz MD = 2,60 (95% CI: 1,20; 4,00), p = 0,0003 dla porównania SClg 0,4 g/kg mc.vs PBO.

**Jakość życia.** Jak zaznaczyli autorzy publikacji *van Schaik 2018* jakość życia chorych leczonych immunoglobuliną ludzką normalną w podaniu podskórnym oceniono jako lepszą w porównaniu z grupą kontrolną. Dla domeny kwestionariusza EQ-5D oceniającej **codzienną aktywność** wykazano istotną statystycznie różnicę w ryzyku względnym wystąpienia jej pogorszenia, które było niższe wśród pacjentów leczonych SClg 0,4 g/kg mc. w porównaniu do placebo, RR = 0,30 (95% CI: 0,12; 0,76), p = 0,0112; NNH = 5 (95% CI: 3; 16). Dla domeny oceniającej **ból lub dyskomfort** odnotowano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa braku zmian w obrębie tej domeny wśród pacjentów przyjmujących SClg 0,2 g/kg mc. w porównaniu do placebo RR = 1,30 (95% CI: 1,04; 1,63), p = 0,0196; NNH = 5 (95% CI: 3; 22).

**Ocena satysfakcji z leczenia i preferencji pacjentów:** Ogółem, 135 (88%) chorych ze wszystkich grup deklarowało, że samodzielne podanie było dla nich łatwe, odpowiednio 42 (93%) w grupie placebo, 49 (91%) w grupie SClg 0,2 g/kg mc. i 44 (80%) w grupie SClg 0,4 g/kg mc. (istotne statystycznie różnice SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO, RR = 0,86 [95% CI: 0,74; 1,00], p = 0,0490, NNH = 8 [95% CI: 4; 203]).

Większość chorych włączonych do badania preferowało leczenie podskórne, po 53% wśród chorych otrzymujących SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. W opinii chorych podanie podskórne raz w tygodniu w porównaniu do podania dożylnego raz w miesiącu zapewnia większą niezależność (odpowiednio 44% i 47% chorych z grup SClg 0,2 g/kg mc. i SClg 0,4 g/kg mc.) i powoduje mniej powikłań (25% i 26% chorych z grup SClg 0,2 g/kg mc. i SClg 0,4 g/kg mc.).

## Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji oraz przyjęli  $\geq 1$  dawkę ocenianego leku. W przypadku obu dawek nie stwierdzono znamienych różnic w ryzyku umiarkowanych, poważnych i ciężkich zdarzeń w porównaniu do placebo, podobnie w przypadku działań prowadzących do przerwania leczenia.

W grupie chorych leczonych SClg 0,2 g/kg mc. znamienne częściej w porównaniu z grupą placebo występowały jakiegokolwiek łagodne zdarzenia niepożądane wymagające leczenia, 54,4% vs 31,6%, RR = 1,72 (95% CI: 1,10; 2,70), p = 0,0179; NNH = 5 (95% CI: 3; 20).

W grupie chorych leczonych SClg 0,4 g/kg mc. znamienne częściej w porównaniu z grupą placebo występowały zdarzenia niepożądane związane przyczynowo z leczeniem, 34,5% vs 17,5%, RR = 1,97 (95% CI: 1,01; 3,82), p = 0,0465; NNH = 6 (95% CI: 4; 83).

Biorąc pod uwagę poszczególne zdarzenia niepożądane, wśród pacjentów przyjmujących SClg 0,2 g/kg mc. w porównaniu do placebo odnotowano istotne statystycznie zwiększenie częstości występowania:

- jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia: 58% vs 37%, RR = 1,57 (95% CI: 1,05; 2,36), p = 0,0290; NNH = 5 (95% CI: 3; 32),
- zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania: 28% vs 11%, RR = 2,67 (95% CI: 1,12; 6,32), p = 0,0260; NNH = 6 (95% CI: 4; 30).

Wśród chorych przyjmujących SClg 0,4 g/kg mc. w porównaniu do placebo odnotowano znamienne zwiększoną częstość występowania:

- zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania: 31% vs 11%, RR = 2,95 (95% CI: 1,26; 6,89), p = 0,0125; NNH = 5 (95% CI: 3; 17),
- reakcji miejscowych: 19% vs 7%, RR = 4,18 (95% CI: 1,50; 11,65), p = 0,0063; NNH = 5 (95% CI: 3; 12),
- rumienia w miejscu wstrzyknięcia, 9% vs 0%, RR = 20,64 (95% CI: 1,24; 344,20), p = 0,0350; NNH = 6 (95% CI: 4; 14).

Autorzy zaznaczyli, że miejscowe zdarzenia niepożądane miały tendencję do zmniejszania się wraz z kolejnymi iniekcjami i żadne z nich nie prowadziło do przerwania leczenia.

## **Immunoglobulina ludzka normalna podawana podskórnie (SClg) – faza rozszerzona badania PATH**

Chorzy, którzy ukończyli 25-tygodniowy okres leczenia SClg w badaniu PATH lub z powodzeniem zastosowano u nich leczenie nawrotu CIDP w okresie leczenia SClg mieli możliwość udziału w fazie rozszerzonej, bez zaślepienia (NCT02027701), w której 82 pacjentom podawano SClg w niższej z dawek (0,2

g/kg mc.) przez okres 48 tygodni. Badanie *PATH OLE* miało na celu ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa podania podskórnego immunoglobuliny ludzkiej normalnej.

Badanie to ma status próby zakończonej, a jej metodykę i wyniki opublikowano na portalach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* (*PATH OLE 2019*). W związku z powyższym opis tego badania jest ograniczony.

### Skuteczność kliniczna

**Mediana zmiany wyniku całkowitego, dopasowanego INCAT** (n = 80) wyniosła 0,0 (zakres: -3 do 6).

**Mediana czasu do pierwszego nawrotu CIDP** wyniosła 266,0 dni (95% CI: 225,0; nie osiągnięto).

**Mediana zmiany MRC** (n = 78) wyniosła 0,0 (zakres: -23 do 18).

**Mediana zmiany wyniku I-RODS** (n = 71) wyniosła 0,0 (zakres: -76 do 33).

**Mediana zmiany siły chwytu** (n = 79) wyniosła -0,7 kPa (zakres: -80 do 27).

### Bezpieczeństwo

W okresie do 49 tygodni obserwacji u 75,6% pacjentów odnotowano **jakikolwiek AEs** (częstość 0,032 AEs/podanie). **Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem** (*casually related*) wystąpiły u 25,6% (częstość 0,011 AEs/podanie). **Ciężkie AEs i poważne AEs** wystąpiły u odpowiednio 8,54% i 9,8% pacjentów. **Najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi** były zapalenie nosa i gardła (13,41% pacjentów) i zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej: obrzęk miejscowy lub uogólniony w miejscu podania (każde u 10,98% pacjentów) oraz miejscowe lub uogólnione zaczerwienienie w miejscu podania (każde u 8,54% pacjentów). Do **najczęstszych ciężkich AEs** należały zaburzenia kardiologiczne (trzępotanie przedsionków) odnotowane u 2 pacjentów. W trakcie trwania próby nie odnotowano zgonów. Żadne z występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane za związane z leczeniem (*casually related*).

## Hizentra – badania bez randomizacji

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa badania bez randomizacji i bez grupy kontrolnej, w których stosowano immunoglobulinę ludzką normalną w stężeniu 20% podawaną podskórnie (produkt leczniczy Hizentra) w leczeniu podtrzymującym CIDP: *Cocito 2017* i *Cirillo 2018*.

W badaniu *Cocito 2017* chorzy otrzymywali leczenie określone przez autorów publikacji jako podanie konwencjonalne (1 g/kg/miesiąc, 1-3 podania w tygodniu) przez okres 6 miesięcy, a następnie leczenie SCIg bolus (podania co dwa tygodnie) przez okres dalszych 6 miesięcy. Leczenie stosowane w pierwszym okresie badania było zgodne ze schematem dawkowania produktu leczniczego Hizentra opisanym w *ChPL Hizentra 2019*, w związku z czym niniejszych analizach uwzględniono jedynie wyniki pochodzące z tego okresu obserwacji. Badanie *Cirillo 2018* miało na celu ocenę długoterminowego (okres obserwacji do 24 miesięcy) wpływu stosowania terapii SCIg (produkt leczniczy Hizentra) na parametry neurofizjologiczne i kliniczne u chorych na CIDP wcześniej nieleczonych, którzy przed podaniem SCIg przeszli jeden cykl leczenia IVIg i wykazywali odpowiedź kliniczną. Łącznie w obu próbach uczestniczyło 23 pacjentów.

### Skuteczność kliniczna

**Ocena sprawności w skali mRS (*modified Rankin Scale*)** przeprowadzona przez autorów próby *Cirillo 2018*, wykazała, że podtrzymujące leczenie produktem Hizentra spowodowało obniżenie wyniku mRS, który na końcu 12 miesiąca terapii wynosił 2,83 punktów (SD: 2,32), a po kolejnych 12 miesiącach leczenia 1,91 punktów (SD: 2,64).

**Ocena sensoryczna INCAT (*INCAT Sensory Sum Score*)** w badaniu *Cirillo 2018* wskazywała na poprawę funkcji czuciowych, na końcu 12 miesiąca terapii produktem leczniczym Hizentra średni wynik oceny sensorycznej INCAT wynosił 14,7 punktów (SD: 17,2), a na końcu 24 miesiąca – 12,9 punktów (SD: 24,4).

**Ocenę siły mięśniowej wg skali MRC (*Medical Research Scale*)** przeprowadzono w próbie *Cirillo 2018*, gdzie obserwowano zwiększanie się średniego wyniku wraz z okresem obserwacji: średni wynik na końcu 12 miesiąca terapii produktem leczniczym Hizentra wyniósł 43,9 punktów (SD: 27,2), a na końcu 24 miesiąca – 56,6 punktów (SD: 28,8).

**Ocena aktywności i udziału w życiu społecznym R-ODS (*Rasch-built Overall Disability Scale*)** w 6 miesiącu obserwacji u pacjentów z badania *Cocito 2017* wyniosła 36,1 punktów (SD: 9,67).

**Zmiana parametrów neurofizjologicznych** wyrażona jako odsetek segmentów nerwowych objętych zmianą przedstawiona została w próbie *Cirillo 2018*. Wraz z wydłużaniem się okresu obserwacji odnotowano zmniejszanie się odsetków segmentów nerwowych objętych wszystkimi analizowanymi parametrami. Przedstawiono również średnie zmiany wartości poszczególnych parametrów neurofizjologicznych. W okresie leczenia produktem leczniczym Hizentra obserwowano zmniejszenie średniego czasu dystalnej latencji ruchowej, jednoczesne zwiększenie amplitudy potencjałów czynnościowych, zarówno po stymulacji dystalnej jak i proksymalnej, wzrost średniej wartości szybkości przewodzenia we włóknach ruchowych, podniesienie się wskaźnika latencji końcowej, spadek średniego minimalnego opóźnienia fali F, wydłużenie średniej amplitudy SNAP.

**Ocena ogólnej niepełnosprawności ODSS (*Overall Disability Sum Score*)** prowadzona wśród chorych z badania *Cirillo 2018* wykazała zmniejszenie średniej wartości wyniku ODSS wraz z czasem leczenia, punktacja w okresie 12 miesięcy wyniosła 3,3 (SD: 6,4), a 24 miesięcy – 2,9 (SD: 6,0).

**Ocena jakości życia w skali LQI (*Life Quality Index*)** przedstawiona została w publikacji *Cocito 2017*.

Średni odsetek maksymalnej wartości wyniku dla pierwszych trzech domen skali LQI (wpływ leczenia na codzienną aktywność, trudności związane z leczeniem oraz satysfakcję z leczenia) osiągnięta przez chorych z próby *Cocito 2017* była zbliżona (zakres 91,89%-96,49%), natomiast niższy dla domeny LQI IV oceniającej koszty leczenia – 65,38%.

## Bezpieczeństwo

W publikacji *Cocito 2017* zaznaczono jedynie, że u pacjentów otrzymujących konwencjonalne dawkowanie produktu Hizentra nie odnotowano występowania istotnych zdarzeń niepożądanych i stwierdzano głównie reakcje w miejscu podania. W badaniu *Cirillo 2018* nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa.

## Porównanie SCIg versus IVIg

W przeglądzie systematycznym zidentyfikowano łącznie 7 publikacji, opisujących 6 badań, które spełniły kryteria włączenia do porównawczej ogólnej oceny SCIg z IVIg w leczeniu podtrzymującym CIDP (bez względu na rodzaj stosowanego preparatu SCIg, w żadnym z nich nie zastosowano ocenianego produk-



tu Hizentra). Największą próbę (66 chorych z CIDP) stanowiło badanie *Cocito 2014*, opisane w publikacjach *Cocito 2014* oraz *Cocito 2016* (list do redakcji). Próba była wielośrodkowym, prospektywnym badaniem, oceniającym wyniki 4-miesięcznego leczenia SCIG po zmianie terapii z IVIg – w dodatkowej publikacji *Cocito 2016* przedstawiono wyniki z dłuższego okresu obserwacji dla tej kohorty (do 2 lat). Próba *Markvardsen 2014* przedstawiała wyniki dla 16 chorych w 12-miesięcznym okresie obserwacji. Pozostałe publikacje przedstawiały opisy przypadków chorych przechodzących z terapii IVIg na SCIG: *Cocito 2016a* (N = 8, list do redakcji), *Hadden 2015* (N = 4) oraz *Yoon 2015* (N = 3). Była to ocena *pre-test / posttest*, obejmująca okres leczenia podtrzymującego IVIg, a następnie przełączenia na SCIG.

W metaanalizach przeprowadzonych dla porównania SCIG z IVIg nie stwierdzono znamiennych różnic między tymi grupami w zakresie punktów końcowych możliwych do porównania ilościowego: zmiany **siły mięśniowej ocenianej wg MRC**: 0,80 (95% CI: -0,04; 1,64),  $p = 0,0621$  oraz zmiany **ogólnej oceny niepełnosprawności związanej z neuropatią ONLS**: -0,26 (95% CI: -1,89; 1,37),  $p = 0,7534$ . Wyniki liczbowe, choć wskazujące na korzyść SCIG, nie osiągnęły znamienności statystycznej. Również w przypadku innych punktów końcowych ocenianych w pojedynczych badaniach nie wykazano istotnych różnic w efektywności klinicznej ocenianych terapii, z wyjątkiem oceny jakości życia w badaniu *Cocito 2014* wskazującej na znamienne różnice na korzyść SCIG.

### Porównanie pośrednie produktu Hizentra versus IVIg

---

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono tylko jedno badanie RCT oceniające zastosowanie IVIg w leczeniu podtrzymującym CIDP umożliwiające porównanie pośrednie z SCIG – badanie ICE. W raporcie opisano tylko rozszerzoną fazę badania *ICE*, ponieważ dotyczy ona oceny skuteczności terapii IVIg w leczeniu podtrzymującym u pacjentów, którzy uzyskali poprawę w zakresie niesprawności po wstępnym leczeniu dożylnymi immunoglobulinami. Re-randomizacji do tej fazy poddano 74 pacjentów, a okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie.

Możliwość porównania pośredniego była znacznie ograniczona ze względu na różnice w definicjach punktów końcowych i sposób prezentacji danych liczbowych. Jedyne możliwe do porównania punkty końcowe obejmowały **ryzyko wystąpienia nawrotu choroby** oraz **ryzyko wycofania z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych**. W porównaniu pośrednim przez wspólny komparator (placebo) nie odnotowano istotnych różnic między produktem Hizentra a IVIg w leczeniu podtrzymującym.

## 14 Dyskusja

Przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia (CIDP) to upośledzające schorzenie objawiające się głównie osłabieniem siły mięśniowej, z towarzyszącymi zanikami czucia i zniesionymi odruchami głębokimi, wynikającymi z demielinizacyjnego uszkodzenia nerwów obwodowych oraz korzeni nerwowych. Uznaje się, że choroba ma podłoże autoimmunologiczne, z uwagi na zaobserwowane zmiany zapalne w nerwach osób cierpiących na CIDP, a także z uwagi na korzystną odpowiedź na leczenie immunologiczne. Schorzenie przebiega powoli, postępująco lub z okresami remisji oraz nawrotów objawów. Choroba może w znaczący sposób ograniczać aktywność chorych i wpływać na wiele aspektów codziennego funkcjonowania, co wiąże się z pogorszeniem jakości życia (*APD Aestimo 2018*).

Leczenie jest objawowe i ma na celu zredukowanie objawów neurologicznych, utrzymanie długotrwałej remisji oraz zapobieganie nawrotom choroby. W terapii najczęściej stosuje się leki immunomodulatoryjne (kortykosteroidy, immunoglobuliny) oraz plazmaferezę. Jedną ze skutecznych terapii jest dożylnie podawanie immunoglobuliny IgG i wielu chorych z CIDP pozostaje zależnych od takiego leczenia. Pomimo dobrych efektów terapii, forma podania dożylnego niesie z założenia szereg ograniczeń, które mogą być uciążliwe w długotrwałym stosowaniu. Przy dożylnym podaniu immunoglobulin (IVIg) obserwuje się często ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane; wlew trwa stosunkowo długo (2-4 godzin) i musi być prowadzony przez wykwalifikowany personel, terapia wymaga również często premedykacji (acetaminofen, steroidy, leki antyhistaminowe). Przy końcu cyklu leczenia IVIg często obserwuje się również wahania poziomu immunoglobulin, co może przekładać się na kontrolę objawów choroby. Z uwagi na te ograniczenia, obecnie uznanie zyskuje w leczeniu podtrzymującym podskórne podanie immunoglobuliny, które niesie ze sobą dodatkowe korzyści, szczególnie w długotrwałym leczeniu podtrzymującym, przy takiej samej efektywności leczenia. Podanie podskórne związane jest ze zmniejszeniem ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych, kosztem zwiększenia częstości występowania miejscowych reakcji, które jednak są łagodne i lepiej tolerowane przez chorych niż zdarzenia ogólnoustrojowe. Wlew podskórny trwa krócej (1-2 godzin) niż wlew dożylny, a procedura jest na tyle prosta, że może być wykonana samodzielnie przez pacjenta w domu, przy użyciu specjalnego zestawu z pompą. Wlewy podskórne wykonuje się częściej, co przyczynia się do bardziej stabilnego stężenia IgG w surowicy i zmniejszenia jego fluktuacji między podaniami. W większości przypadków leczenie podskórne nie wymaga premedykacji (*Aestimo APD 2018*). Wszystkie te czynniki mogą poprawiać jakość życia pacjentów cierpiących na CIDP, a uproszczona procedura administracji leczenia i brak konieczności leczenia dodatkowo obniżają całkowite koszty terapii w długotrwałym leczeniu podtrzymującym.

Niniejszy raport miał na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa leku Hizentra® – ludzkiej normalnej immunoglobuliny podawanej podskórnie, w leczeniu podtrzymującym CIDP, po stabilizacji za pomocą IVIg w ramach programu lekowego. Należy podkreślić, że CIDP zaliczane jest do chorób rzadkich (*Orphanet 2018*), a dostępne dane kliniczne umożliwiające ocenę zarówno IVIg jak i SCIg w leczeniu podtrzymującym znacząco ograniczone. Z tego względu analizę kliniczną przeprowadzono kilkietapowo, przede wszystkim poszukując badań klinicznych dla leku Hizentra (zarówno z randomizacją i grupą kontrolną, jak i pozostałych dowodów naukowych), dodatkowo analizę kliniczną poszerzono o badania umożliwiające ogólną ocenę SCIg versus IVIg oraz porównanie pośrednie leku Hizentra z IVIg przez wspólny komparator (placebo).

Przeprowadzono systematyczny przegląd dostępnych badań i ostatecznie zidentyfikowano 12 publikacji spełniających przyjęte kryteria włączenia. Odnaleziono jedno badanie z randomizacją (*PATH*) oceniające lek Hizentra w porównaniu do PBO u chorych z CIDP, a także 2 badania bez grupy kontrolnej, w których oceniono lek Hizentra. Jak wspomniano, z uwagi na małą liczbę włączonych badań ukierunkowanych na ocenę leku Hizentra oraz ograniczone wnioskowanie o wzajemnej skuteczności podskórnej oraz dożylniej terapii, uwzględniono również badania oceniające SCIg bez względu na rodzaj preparatu z IVIg, ogółem w tej części odnaleziono 6 badań. Dodatkowo, uwzględniono również badanie RCT oceniające IVIg względem placebo (badanie *ICE*), celem pośredniego wnioskowania o wzajemnej efektywności leku Hizentra versus IVIg.

Badanie *PATH* było dużą próbą kliniczną (207 chorych), w której porównano dwie dawki SCIg Hizentra (0,2 oraz 0,4 g/kg/tydzień) z placebo. W badaniu wprowadzono trzy etapy – w pierwszym potwierdzono konieczność stosowania IVIg u chorych (zależność od leczenia), w drugim następowała ponowna stabilizacja (w pierwszym etapie wstrzymywano czasowo leczenie) na IVIg, a następnie ustabilizowani pacjenci poddawani byli randomizacji do wspomnianych grup leczenia i terapię prowadzono przez kolejne 6 miesięcy lub do wystąpienia zdarzenia nawrotu choroby. Głównym celem badania była ocena wyższości SCIg nad placebo w zakresie ryzyka nawrotu lub przerwania leczenia i została ona wykazana dla obu rozpatrywanych grup interwencji. Należy podkreślić, że uwzględnienie w analizach również chorych wykluczonych z badania jest podejściem konserwatywnym, a dodatkowe analizy potwierdziły powyższe wnioskowanie.

W zakresie drugorzędowych punktów końcowych dla obu dawek wykazano zmniejszenie wyniku skali INCAT, zwiększenie siły chwytu i siły mięśniowej wg MRC, poprawę jakości życia wg skali EQ-5D, a dla wyższej z dawek poprawę wyniki kwestionariusza I-RODS. Różnice w zakresie drugorzędowych punk-

tów końcowych nie były tak wyraźne, głównie z uwagi na charakter prowadzonego badania (ocena zdolności SCIg do podtrzymywania efektu terapii IVIg) i zakładane protokołem badania niezwłoczne wykluczenie chorych wykazujących pogorszenie kliniczne, jednak wzmacniały wnioskowanie dla głównego punktu końcowego (EMA 2018).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niska, a większość dotyczyła reakcji w miejscu podania, które występowały częściej w grupach SCIg – niemniej jednak, około 95% tych zdarzeń oceniano jako łagodne, a ich częstość występowania zmniejszała się w czasie leczenia. Pacjenci w większości przypadków zgłaszali, że procedura samodzielnego podania leku była łatwa, a chorzy preferowali podanie podskórne w porównaniu do dożylnego, głównie z uwagi na zyskanie większej niezależności oraz korzystniejszy profil bezpieczeństwa. Największym ograniczeniem badania *PATH* było nieuwzględnienie grupy IVIg jako bezpośredniego komparatora dla SCIg. Autorzy tłumaczyli, że takie porównanie wymagałoby podejścia *non-inferiority*, które według wstępnych oszacowań wymagało okresu obserwacji i liczby chorych niemożliwych do uzyskania w akceptowalnym czasie. W świetle wyników badania, terapia SCIg jest efektywna w leczeniu podtrzymującym chorych z CIDP w zakresie dawek 0,2-0,4 g/kg, a chorzy mogą bezpiecznie przechodzić na podanie podskórne po stabilizacji na leczeniu dożylnym.

Dane dotyczące porównania SCIg z IVIg są ograniczone do małych prób klinicznych, w tym raportów odnośnie serii przypadków chorych przechodzących z IVIg na SCIg. Odnaleziony przegląd systematyczny *Racosta 2017* przedstawiał stosunkowo aktualną analizę porównawczą SCIg oraz IVIg, podając wyniki osobno dla CIDP. Uwzględniono w nim badania, które również zostały zidentyfikowane oraz opisane w ramach niniejszego raportu. Ogółem, wyniki odnalezionych prób wskazują na podobny efekt terapeutyczny SCIg co IVIg, a także na korzystniejszy profil bezpieczeństwa, w szczególności względem ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych. W niniejszej analizie podjęto również próbę zestawienia wyników badania *PATH* z wynikami drugiej fazy badania *ICE*, w której uczestniczyli chorzy dobrze odpowiadający na terapię IVIg – takie porównanie pośrednie było możliwe jedynie dla ryzyka nawrotu choroby oraz ryzyka przerwania leczenia z powodu AEs; w obu przypadkach nie wykazano znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami.

W wyszukiwaniu wykonanym na potrzeby niniejszej analizy nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które byłyby ukierunkowane na ocenę konkretnie leku Hizentra. Zidentyfikowano jednak dwa opracowania wtórne, poświęcone lekowi Hizentra, które nie miały znamion przeglądu systematycznego i nie zostały włączone do niniejszego opracowania: *Jolles 2011* oraz *Berger 2018*. W pierwszej

z tych publikacji opisano praktyczne aspekty terapii lekiem Hizentra, opisując formułę, proces wytwarzania oraz cechy farmakokinetyczne preparatu. Przytoczono wyniki badań dotyczących leku Hizentra, ale nie w populacji CIDP. Bardziej obszerną ocenę przedstawiało opracowanie *Berger 2018*. Publikacja ta kompleksowo opisuje lek Hizentra i jego zastosowanie w leczeniu chorych z CIDP: farmakokinetykę podania SCIg w porównaniu z IVIg oraz wyniki badań oceniających SCIg (w tym szczegółowy opis badania *PATH*). W opracowaniu zaznaczono, że lek podawany podskórnie jest wchłaniany wolniej niż lek podawany dożylnie, przez co jest podawany częściej i w mniejszych dawkach – dzięki temu, stężenie IgG podlega mniejszym wahaniom w trakcie terapii w porównaniu do podania dożylnego, gdzie występują gwałtowne skoki stężenia IgG tuż po podaniu. Bardziej stabilne stężenie IgG przekłada się na korzystniejszy profil bezpieczeństwa – AEs ogólnoustrojowe typowe dla podania dożylnego (np. ból głowy) są obserwowane znacznie rzadziej w przypadku leczenia podskórnego. Autorzy przeglądu wskazywali również na przyczyny, dla których terapia SCIg może być bardziej preferowana przez pacjentów niż terapia IVIg: zmniejszenie częstości AEs związanych z infuzją, brak efektu osłabienia kontroli objawów choroby pod koniec cyklu leczenia (efekt „*wear-off*” obserwowany w terapii IVIg), poprawa jakości życia oraz wygoda wynikająca z możliwości samodzielnej administracji leczenia w domu, oraz potencjalnie niższe koszty ogólne prowadzenia terapii. W podsumowaniu autorzy stwierdzają, że terapia lekiem Hizentra jest skuteczną alternatywą dla terapii IVIg w leczeniu podtrzymującym chorych z CIDP i może być bardziej preferowana przez większość chorych.

Powyższe wyniki wskazują, że pacjenci chorzy na CIDP mogą bezpiecznie zmieniać leczenie IgG podawane dożylnie na leczenie podskórne. Terapia SCIg w obu analizowanych dawkach charakteryzuje się wysoką skutecznością w podtrzymywaniu efektu terapeutycznego uzyskanego podczas terapii IVIg i zapobieganiu nawrotowi choroby. Dodatkowo, jak zauważają eksperci EMA, leczenie w podaniu podskórnym stosowane przez chorych samodzielnie w warunkach domowych znacząco wpływa na poprawę jakości życia chorych, zwiększa ich niezależność, a także przyczynia się do zmniejszenia kosztów terapii (m.in. poprzez zmniejszenie liczby hospitalizacji) (*EMA 2018*).

## 15 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- W badaniu *PATH* nie przeprowadzono bezpośredniego porównania leczenia SCIg vs IVIg. Przeprowadzenie porównania bezpośredniego (hipoteza *inferiority*) było rozważane na etapie planowania założeń próby. Przeprowadzona ocena mocy badania wykazały jednak, że próba musiałaby obejmować grupę chorych przekraczającą rzeczywiste możliwości rekrutacyjne co uniemożliwiłoby przeprowadzenie badania w akceptowalnych ramach czasowych. Należy jednak podkreślić, że CIDP zaliczane jest do chorób rzadkich (*Orphanet 2018*), ponadto ogółem dowody kliniczne w tej jednostce chorobowej są ograniczone, a lek Hizentra jako jeden z niewielu posiada wiarygodne badanie kliniczne z randomizacją (podobnie w przypadku IVIg odnaleziono tylko jedno badanie z placebo, a inne SCIg również nie posiadają prób RCT *versus* IVIg). Aby ominąć te ograniczenia analizę kliniczną rozszerzono na ogólną ocenę SCIg (bez względu na rodzaj preparatu) z IVIg oraz porównanie pośrednie leku Hizentra z IVIg przez wspólny komparator;
- Autorzy publikacji *van Schaik 2016* z uwagi na przebieg naturalny CIDP oraz zmienność osobniczą chorych warunkującą różnice w ryzyku wystąpienia nawrotu choroby przed randomizacją do leczenia podtrzymującego, przeprowadzili fazę dokładnej oceny zależności od leczenia IgG. W grupie placebo w próbie *PATH* odsetek chorych, u których nie odnotowano nawrotu choroby wyniósł 37%, podczas gdy w próbie *ICE* (IVIg vs placebo) był wyższy i wyniósł 58%, co wskazuje, że przeprowadzona ocena zależności od leczenia IgG i konieczności leczenia podtrzymującego w badaniu *PATH* była dokładniejsza, ale też ogranicza wiarygodność porównania pośredniego;
- Oceny punktów końcowych eksploracyjnych (m.in. oceny preferencji) w próbie *PATH* nie została przeprowadzona u części pacjentów;
- Badania oceniające porównanie SCIg (bez względu na rodzaj preparatu) vs IVIg w ramach poszerzonej analizy klinicznej w większości były małymi próbami klinicznymi (największe badanie oceniało 66 chorych, a 3 z 5 prób klinicznych były opisami serii przypadków 3, 4 oraz 8 chorych), co ogranicza możliwość wiarygodnej oceny istotności różnic w porównaniu obu schematów leczenia;
- W badaniach oceniających SCIg vs IVIg analizowano chorych po zmianie terapii ze SCIg na IVIg (pretest/posttest), przez co wyniki dotyczyły tej samej grupy pacjentów, co mogło wpływać na ich korelację, a to z kolei ograniczało wiarygodność wykonanych metaanaliz;

- Porównanie pośrednie SCIg vs IVIg na podstawie danych z badań *PATH* oraz *ICE* było możliwe w bardzo ograniczonym zakresie (jedynie dla ryzyka nawrotu choroby oraz ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia).

## 16 Wnioski końcowe

Hizentra, immunoglobulina ludzka normalna do podawania podskórnego, jest korzystną alternatywą dla podań dożylnych w przewlekłym immunomodulującym leczeniu podtrzymującym u pacjentów z CIDP, u których wystąpiła stabilizacja po leczeniu IVIg. Częstsze, ale wygodniejsze podanie leku w mniejszych dawkach oraz wydłużenie procesu wchłaniania do organizmu wpływają na bardziej stabilne stężenia immunoglobulin w osoczu, bez charakterystycznych dla podania dożylnego wahań. To z kolei zmniejsza lub niweluje efekt osłabienia kontroli objawów przed podaniem kolejnej dawki leku (tzw. efekt „wear off”), oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla podania dożylnego. Ponadto, podanie podskórne może być prowadzone samodzielnie przez pacjenta w warunkach domowych, co przekłada się na jego jakość życia oraz może potencjalnie przyczyniać się do obniżenia łącznych kosztów terapii.

Pomimo ogólnie ograniczonych danych klinicznych w tej rzadkiej jednostce chorobowej, lek Hizentra posiada wiarygodne badanie z randomizacją, w którym wykazano znamiennie wyższą skuteczność kliniczną w porównaniu do placebo oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa (głównie przemijające i łagodne reakcje miejscowe). W rozszerzonej analizie skuteczności klinicznej potwierdzono co najmniej podobną skuteczność SCIg w porównaniu do IVIg, podobnie w porównaniu pośrednim przez wspólny komparator nie wykazano różnic między lekiem Hizentra a IVIg.

Mając na uwadze powyższe, lek Hizentra jest atrakcyjną alternatywą dla terapii dożylnych u chorych z CIDP w leczeniu podtrzymującym. Przejście na podania podskórne u ustabilizowanych pacjentów może poprawiać jakości życia oraz obniżać koszty podań, przy zachowaniu tej samej skuteczności leczenia i poprawie profilu bezpieczeństwa.



## 17 Załączniki

### 17.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie

#### 17.1.1 Narzędzie „risk of bias”

Narzędzie „*risk of bias*” Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją i jest wykonywana według 7 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: doбором próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (Higgins 2017).

Tabela 95. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia *Risk of Bias Cochrane Collaboration*.

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
<b>Błąd systematyczny doboru próby (selection bias)</b>				
Czy zastosowano odpowiednią metodę randomizacji?				
Czy metoda randomizacji została odpowiednio ukryta?				
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (performance bias)</b>				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia pacjentów i personelu medycznego? <sup>^</sup>				
<b>Błąd systematyczny oceny punktów końcowych (detection bias)</b>				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia osób zbierających i oceniających dane? <sup>^</sup>				
<b>Błąd systematyczny z utraty (attrition bias)</b>				
Czy stwierdzono brak wpływu utraty chorych na szacowany efekt interwencji? <sup>^</sup>				

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
<b>Błąd systematyczny selektywnego raportowania (reporting bias)</b>				
Czy opis wyników był zgodny z założeniami protokołu badania?				
<b>Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami (other bias)</b>				
Czy stwierdzono brak innych źródeł błędu systematycznego?				

<sup>^</sup> ocenę należy wykonać dla każdego głównego punktu końcowego lub grupy punktów końcowych.

### 17.1.2 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 96. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Czy badanie opisano jako randomizowane?</li> <li>2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?</li> <li>3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?<sup>^</sup></li> </ol>
<p><b>Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:</li> <li>• W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.</li> </ul>
<p><b>Punkty można odjąć, gdy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.</li> <li>• Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.</li> </ul>

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

### 17.1.3 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 2012*).

Tabela 97. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów).	
1.	Czy badanie było wieloosrodkowe?
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?

### 17.1.4 Skala CGS (z ang. *Clinical Grading Scale*)

Skala **CGS** (z ang. *Clinical Grading Scale*) służy do oceny niepełnosprawności. Opis tej skali zawiera poniższa tabela (*Hafsteinsdottir 2016*).

Tabela 98. Skala oceny niepełnosprawności CGS (z ang. *Clinical Grading Scale*) (*Hafsteinsdottir 2016*).

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

### 17.1.5 Skala niepełnosprawności INCAT (z ang. *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*)

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

Tabela 99. Skala niepełnosprawności INCAT (Breiner 2014).

Niepełnosprawność	Punktacja
	<p><b>0</b> – brak objawów w kończynach górnych</p> <p><b>1</b> – obecne objawy w jednej lub obu kończynach górnych, brak wpływu na możliwość wykonywania poniższych czynności: zapinanie guzików i zasuwanie zamków, mycie i czesanie włosów, używanie noża i widelca równocześnie, utrzymywanie małych monet;</p> <p><b>2</b> – obecne objawy w jednej lub obu kończynach górnych, wpływa ale nie uniemożliwia wykonywania wyżej wymienionych czynności;</p> <p><b>3</b> – obecne objawy w jednej lub obu kończynach, uniemożliwia wykonanie jednej lub dwóch wyżej wymienionych czynności;</p> <p><b>4</b> – obecne objawy w jednej lub obu kończynach, uniemożliwiają wykonanie trzech lub wszystkich wyżej wymienionych czynności, ale niektóre ruchy celowe są wciąż możliwe;</p> <p><b>5</b> – niezdolny do używania kończyn górnych do jakichkolwiek ruchów celowych.</p>
Kończyny górne	
	<p><b>0</b> – nie wpływa na chód;</p> <p><b>1</b> – wpływa na chód, niezależne poruszanie się poza domem jest możliwe</p> <p><b>2</b> – zazwyczaj wymaga używania jednostronnego podparcia (np. laska inwalidzka itd.) przy poruszaniu się poza domem;</p> <p><b>3</b> – zazwyczaj wymaga używania dwustronnego podparcia (np. laski inwalidzkie, chodzik itd.) przy poruszaniu się poza domem;</p> <p><b>4</b> – zazwyczaj wymaga używania wózka inwalidzkiego przy poruszaniu się poza domem, ale jest w stanie samodzielnie wstać i przejść kilka kroków bez pomocy;</p> <p><b>5</b> – poruszanie wyłącznie przy pomocy wózka inwalidzkiego, brak możliwości samodzielnego stania i przejścia kilku kroków bez pomocy.</p>
Kończyny dolne	
<b>Ogólna</b>	<b>Suma punktów wynikająca z niepełnosprawności w zakresie kończyn dolnych i górnych</b>

### 17.1.6 Skala R-ODS (z ang. *Rasch-built Overall Disability Scale*)

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

### 17.1.7 Skala całkowitego inwalidztwa ODSS (z ang. *Overall Disability Sum Score*)

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

Tabela 100. Skala całkowitego inwalidztwa (ODSS) (Kroczyńska 2011, Markies 2002).

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

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

### 17.1.8 Skala NIS (z ang. *Neurological Impairment Scale*)

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

### 17.1.9 Skala MRC (z ang. *Medical Research Council*)

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

Tabela 101. Skala siły mięśniowej MRC (Schinwelski 2016).

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

### 17.1.10 Ocena siły uścisku dłoni

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

minutę między kolejnymi próbami. Wynik podawany jest w kilogramach, jako średnią z trzech pomiarów (*Zasadzka 2017*).

### 17.1.11 Ocena odpowiedzi na leczenie za pomocą zmodyfikowanej skali CIDP (CDAS, z ang. *CIDP Disease Activity Status*)

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

Tabela 102. Skala oceniająca odpowiedź na leczenie oraz aktywność choroby CDAS (*Gorson 2010*).

Klasyfikacja	Badanie neurologiczne	Czas odpowiedzi na leczenie	Przebieg choroby	W trakcie leczenia
1A	prawidłowe	≥5 lat <sup>^</sup>	stabilna/poprawa	nie
1B	nieprawidłowe	≥5 lat <sup>^</sup>	stabilna/poprawa	nie
2A	prawidłowe	<5 lat <sup>^</sup>	stabilna/poprawa	nie
2B	nieprawidłowe	<5 lat <sup>^</sup>	stabilna/poprawa	nie
3A	prawidłowe	≥1 rok <sup>*</sup>	stabilna/poprawa	tak
3B	nieprawidłowe	≥1 rok <sup>*</sup>	stabilna/poprawa	tak
4A	prawidłowe	<1 rok <sup>*</sup>	stabilna/poprawa	tak
4B	nieprawidłowe	<1 rok <sup>*</sup>	stabilna/poprawa	tak
5A	brak oporności na leczenie		postępująca/nawracająca	nie
5B	oporność na leczenie		postępująca/nawracająca	nie
5C	-		postępująca/nawracająca lub oporna na leczenie	tak

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

<sup>\*</sup> okres utrzymywania się stabilnej choroby podczas leczenia.

W przebiegu CIDP może dochodzić do nawrotów choroby, pogorszenia objawów oraz stabilizacji schorzenia. Definicje poszczególnych stanów oparte są w głównej mierze na ocenie przeprowadzonej przy użyciu skal analizujących niepełnosprawność chorych oraz zaburzenia funkcjonowania.

## 17.2 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 103. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądu systematycznego z metaanalizą.

Racosta 2017	
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]	NIE SPEŁNIONO
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	NIE SPEŁNIONO
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]	NIE SPEŁNIONO
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]	SPEŁNIONO
Dostarczenie listy i uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań czytanych w pełnym tekście [pyt. 7]	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]	SPEŁNIONO
Odpowiednia technika oceny RoB w każdym z włączonych do PS badaniu pierwotnym, związanych w szczególności z: dla badań bez randomizacji czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i> ) oraz doбором próby [pyt. 9]	SPEŁNIONO
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	SPEŁNIONO
W badaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu $I^2$ . Stosowano następującą ocenę heterogeniczności: $I^2 < 25\%$ - heterogeniczność niska ( <i>low</i> ) $I^2 = 25-50\%$ - umiarkowana ( <i>modest</i> )	



**Racosta 2017** $I^2 > 50\%$  - duża (*large*)Model efektów losowych stosowano, gdy heterogeniczność między analizowanymi badaniami była znaczna ( $I^2 > 25\%$ ).**Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]****NIE SPEŁNIONO****Odniesienie się w czasie interpretacji/dyskusji wyników do RoB [pyt. 13]****NIE SPEŁNIONO****Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]****SPEŁNIONO**

Brak istotnej heterogeniczności w analizie głównej.

**Ocena RoB publikacji (z ang. *Publication Bias*) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]****SPEŁNIONO**Wykonano wykres lejkowy (z ang. *funnel plot*) i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu. Dodatkowo wykonano test regresji Eggera.**Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]****NIE SPEŁNIONO****KRYTYCZNIE NISKA**

## 17.3 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

### Ocena produktu Hizentra vs PBO

<b>van Schaik 2016 (badanie PATH)</b>	van Schaik IN, Geloven N, Bril V, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Mielke O, Cornblath DR, Merkies IS. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (The PATH Study): study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> 2016; 17(1):345
<b>van Schaik 2018 (badanie PATH)</b>	van Schaik IN, Bril V, Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Praus M, Mielke O, Durn BL, Cornblath DR, Merkies ISJ. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>The Lancet Neurology</i> 2018; 17(1):35-46
<b>Bril 2018 (doniesienie konferencyjne, badanie PATH)</b>	Bril V, van Schaik IN, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Mielke O, Durn B, Cornblath DR, Merkies ISJ. Electrophysiological Testing in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Treated with Subcutaneous Immunoglobulin: The PATH Study (P1.433). <i>Neurology</i> 2018; 90 (15 Supplement)

### Ocena produktu Hizentra (faza rozszerzona badania PATH)

<b>PATH OLE 2019</b>	Dane udostępnione na portalach <i>clinicaltrials.gov</i> oraz <i>clinicaltrialsregister.eu</i> . (stan na dzień: 13.03.2019). Dostępne on-line pod adresem: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02027701?show_locs=Y#locn">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02027701?show_locs=Y#locn</a> <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004157-24/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004157-24/results</a> Data ostatniego dostępu: 13.03.2019
----------------------	---

### Ocena produktu Hizentra (badania bez grupy kontrolnej)

<b>Cirillo 2018</b>	Cirillo G, Todisco V, Tedeschi G. Long-term neurophysiological and clinical response in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy treated with subcutaneous immunoglobulin. <i>Clin Neurophysiol</i> 2018; 129(5):967-973
<b>Cocito 2017</b>	Cocito D, Peci E, Romagnolo A, Rigaldo S, Rosso M, Lopiano L, Merola A. Subcutaneous "bolus" immunoglobulin dose in CIDP: A proof-of concept study. <i>J Neurol Sci</i> 2017; 380:54-57

### Ocena SCIg vs IVIg

<b>Cocito 2014</b>	Cocito D, Merola A, Peci E, Mazzeo A, Fazio R, Francia A, Valentino P, Liguori R, Filosto M, Siciliano G, Clerici AM, Lelli S, Marfia GA, Antonini G, Ceconi I, Nobile-Orazio E, Lopiano L. Subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: a short-term nationwide study. <i>J Neurol</i> 2014; 261(11):2159-2164
<b>Cocito 2016</b>	Cocito D, Merola A, Romagnolo A, Peci E, Toscano A, Mazzeo A, Gentile L, Russo M, Fazio R, Filosto M, Siciliano G, Schirinzi E, Nobile-Orazio E, Lopiano L. Subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: a different long-term clinical response?. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2016; 87(7):791-793
<b>Cocito 2016a</b>	Cocito D, Romagnolo A, Peci E, Rosso M, Lopiano L, Milla P, Merola A. Subcutaneous vs. intravenous immunoglobulin in CIDP: pharmacokinetic and clinical response. <i>J Peripher Nerv Syst</i> 2016; 21(2):114-116
<b>Cocito 2011</b>	Cocito D, Serra G, Falcone Y, Paolasso I. The efficacy of subcutaneous immunoglobulin administration in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy responders to intravenous immunoglobulin. <i>J Peripher Nerv Syst</i> 2011; 16(2):150-152
<b>Hadden 2015</b>	Hadden RD, Marreno F. Switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin in CIDP

and MMN: improved tolerability and patient satisfaction. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8(1):14-19

- Markvardsen 2014** Markvardsen LH, Harbo T, Sindrup SH, Christiansen I, Andersen H, Jakobsen J. Subcutaneous immunoglobulin preserves muscle strength in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Neurol* 2014; 21(12):1465-1470
- Yoon 2015** Yoon MS, Gold R, Kerasnoudis A. Subcutaneous immunoglobulin in treating inflammatory neuromuscular disorders. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8(4):153-159

#### Ocena IVIg vs PBO

- 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. *The Lancet Neurology* 2008; 7(2):136-144

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

- Berg R, Fuellenhals E. Aseptic meningitis following therapy with immune globulins: a combination of product features and patient characteristics?. *Transfusion* 2016; 56(12):3021-3028
- Bril V, Banach M, Dalakas MC, Deng C, Donofrio P, Hanna K, Hartung HP, Hughes RA, Katzberg H, Latov N, Merkies IS, Doorn PA. Electrophysiologic correlations with clinical outcomes in CIDP. *Muscle & nerve* 2010; 42(4):492-497
- Bril V, Katzberg H, Donofrio P, Banach M, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, Hughes RA, Latov N, Merkies IS, Doorn PA. Electrophysiology in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with IGIV. *Muscle & nerve* 2009; 39(4):448-455
- Chin RL, Deng C, Bril V, Hartung HP, Merkies IS, Donofrio PD, Van Doorn PA, Dalakas MC, Latov N. Follow-up nerve conduction studies in CIDP after treatment with IGIV-C: Comparison of patients with and without subsequent relapse. *Muscle Nerve* 2015; 52(4):498-502
- Christiansen I, Markvardsen LH, Jakobsen J. Comparisons in fluctuation of muscle strength and function in patients with immune-mediated neuropathy treated with intravenous versus subcutaneous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 2018; 57(4):610-614
- Cocito D, Paolasso I, Peci E, Spagone E, Lopiano L. Improvement of quality of life in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy shifting from 16 to 20% subcutaneous immunoglobulins. *Neurol Sci* 2013; 34(11):2061-2062
- Nieodpowiednia populacja – duże badanie retrospektywne oceniające częstość występowania zapalenia opon mózgowych po zastosowaniu IgG (10%), w oparciu o dane uzyskane z dużej bazy danych w USA – wyniki przedstawiono łącznie dla wszystkich wskazań do stosowania IgG, bez wyróżnienia chorych na CIDP
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowe wyniki dla badania ICE – ocena przewodnictwa nerwowego; wyniki przedstawiono jedynie dla pierwszego okresu badania, w którym pacjenci otrzymywali leczenie ze zwiększoną dawką początkową (tzw. *loading dose*)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowe wyniki dla badania ICE – ocena przewodnictwa nerwowego; wyniki przedstawiono jedynie dla pierwszego okresu badania, w którym pacjenci otrzymywali leczenie ze zwiększoną dawką początkową (tzw. *loading dose*)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania ICE, przedstawiająca wyniki oceny przewodnictwa nerwowego wśród chorych uczestniczących w pierwszej oraz drugiej fazie badania ICE; przedstawione punkty końcowe nie były oceniane w badaniu PATH i nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu oceniono chorych z CIDP, MADSAM oraz MMN, nie przedstawiając osobnych wyników dla poszczególnych jednostek chorobowych; pacjenci z CIDP stanowili 71% chorych w tym badaniu; w próbie oceniano efektywności terapii po przejściu z IVIg na SCIg
- Nieprawidłowa interwencja – brak możliwości potwierdzenia, że stosowany SCIg stanowił produkt Hizentra

- Cocito D, Serra G, Paolasso I, Barila DA, Lopiano L, Cattel L. Economic and quality of life evaluation of different modalities of immunoglobulin therapy in chronic dysimmune neuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 2012; 17(4):426-428
- Debs R, Reach P, Cret C, Demeret S, Saheb S, Maisonobe T, Viala K. A new treatment regimen with high-dose and fractionated immunoglobulin in a special subgroup of severe and dependent CIDP patients. *Int J Neurosci* 2017; 127(10):864-872
- 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. *Archives of neurology* 2010; 67(9):1082-1088
- van 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. *Neurology* 1990; 40(2):209-212
- Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119 ( Pt 4):1067-1077
- Keller CW, Quast I, Dalakas MC, Lünemann JD. IVIG efficacy in CIDP patients is not associated with terminal complement inhibition. *Journal of Neuroimmunology* 2019; 330:23-27.
- Latov N, Deng C, Dalakas MC, Bril 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. *Archives of neurology* 2010; 67(7):802-807
- Lee DH, Linker RA, Paulus W, Schneider-Gold C, Chan A, Gold R. Subcutaneous immunoglobulin infusion: a new therapeutic option in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2008; 37(3):406-409
- Markvardsen LH, Christiansen I, Andersen H, Jakobsen J. Headache and Nausea after Treatment with High-Dose Subcutaneous versus Intravenous Immunoglobulin. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015; 117(6):409-412
- Markvardsen LH, Christiansen I, Jakobsen J. Improvement of hemoglobin levels after a switch from intravenous to
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja prezentuje wyniki oceny jakości życia oraz analizy ekonomicznej u 10 chorych (5 z CIDP oraz 5 z MMN) przechodzących z terapii IVIg na SCIg; wyniki dla 5 chorych z CIDP zostały opublikowane wcześniej w pracy Cocito 2011, uwzględnionej w niniejszej analizie
- Nieodpowiednia populacja – w badaniu opisano 4 przypadki pacjentów z ciężką postacią CIDP, uzyskujących tylko przejściową poprawę na dożylnych IVIg i nie odpowiadających na inne terapie stosowane w leczeniu CIDP; opisano sukces terapeutyczny po zastosowaniu IgG w wysokich dawkach, 2 z tych chorych zostało później ustabilizowanych na SCIg, ale nie przedstawiono dokładnych wyników
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja przedstawia dodatkową analizę bezpieczeństwa do badania ICE, w której przedstawiono połączone wyniki ze wszystkich okresów leczenia w badaniu – nie przedstawiała więc osobno wyników dla fazy po ponownej randomizacji, która była oceniana w ramach niniejszej analizy
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie RCT porównujące IVIg z PBO, nie przedstawiono jednak oceny punktów końcowych wspólnych z badaniem PATH, dlatego nie zostało uwzględnione w dalszej analizie
- Nieodpowiednia interwencja – badanie typu *cross-over*, oceniające IVIg w porównaniu do PBO – pacjenci wcześniej nieleczeni otrzymywali IVIg przez 5 kolejnych dni, po czym następowała ocena w trakcie 28 dni (ocena jednego cyklu terapii), a następnie zamieniano terapie – w badaniu nie oceniono więc terapii podtrzymującej IVIg u chorych dobrze odpowiadających na leczenie
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania ICE oceniająca wpływ IVIg na spadek składowych dopełniacza (C5a, C3a, sTCC); przedstawione punkty końcowe nie były oceniane w badaniu PATH i nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja prezentuje szczegółowy opis grupy chorych odpowiadających na leczenie w ramach badania ICE, w pierwszym okresie leczenia w którym stosowano większą dawkę początkową (tzw. *loading dose*)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – opisano dwa przypadki chorych przechodzących z leczenia IVIg na SCIg, wśród których pomiary dla danych punktów końcowych wykonano w różnych punktach czasowych, przy czym tylko u 1 chorego dostępna jest informacja o wyniku pomiarów w dniu przejścia na SCIg, które można traktować jako referencyjne wartości podczas terapii IVIg
- Brak poszukiwanych punktów końcowych- badanie oceniało częstość występowania bólu głowy oraz nudności po zastosowaniu SCIg w wysokiej dawce oraz IVIg, uwzględniono chorych z różnymi jednostkami chorobowymi i nie wyróżniono osobnych wyników dla CIDP
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu oceniono przejście chorych z IVIg na SCIg (n=17) lub z jednego produktu

subcutaneous administration of immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy. *Transfusion* 2016; 56(10):2443-2448

Markvardsen LH, Debost JC, 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. *Eur J Neurol* 2013; 20(5):836-842

Markvardsen LH, Overgaard K, Heje K, Sindrup SH, Christiansen I, Vissing J, Andersen H. Resistance training and aerobic training improve muscle strength and aerobic capacity in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2018; 57(1):70-76

Markvardsen LH, Sindrup SH, Christiansen I, Olsen NK, Jakobsen J, Andersen H. Subcutaneous immunoglobulin as first-line therapy in treatment-naïve patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: randomized controlled trial study. *Eur J Neurol* 2017; 24(2):412-418

Markvardsen LH, Vaeggemose M, Ringgaard S, Andersen H. Diffusion tensor imaging can be used to detect lesions in peripheral nerves in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy treated with subcutaneous immunoglobulin. *Neuroradiology* 2016; 58(8):745-752

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

Merkies IS, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Donofrio P, Hanna K, Hartung HP, Hughes RA, Latov N, Doorn PA. Health-related quality-of-life improvements in CIDP with immune globulin IV 10%: the ICE Study. *Neurology* 2009; 72(15):1337-1344

Merkies IS, Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Hanna K, Hartung HP, Latov N, van Doorn PA, Deng C. Understanding the consequences of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy from impairments to activity and participation restrictions and reduced quality of life: the ICE study. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15(3):208-215

Merkies ISJ, van Schaik IN, Leger JM, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Durn BL, Cornblath DR, De Bleeker JL, Sommer C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J, Stelmasiak Z, Tackenberg B, Mielke O. Efficacy and safety of IVIG in CIDP: Combined

SCIg na inny (n=13), badanie oceniało populację chorych z różnymi schorzeniami i nie przedstawiono osobnych wyników dla pacjentów otrzymujących CIDP (22/30, 73%)

Nieodpowiednia interwencja – badanie porównujące lek Subcuvia (16% IgG) z placebo – nie podano szczegółowych wyników dla porównania SCIg vs IVIg (pacjenci uczestniczący w badaniu otrzymywali wcześniej IVIg) – szczegółową analizę porównawczą SCIg vs IVIg w populacji chorych z tego badania przedstawiono w publikacji Markvardsen 2014, która została uwzględniona w niniejszej analizie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie oceniało pacjentów z CIDP, otrzymujących terapię SCIg (nie podano danych odnośnie stosowanego produktu), którzy rozpoczęli trening aerobowy w celu wzmocnienia mięśni – przedmiotem oceny badania nie była skuteczność i bezpieczeństwo terapii SCIg, a wpływ ćwiczeń na poprawę stanu zdrowia pacjentów

Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie typu *cross-over*, gdzie chorzy wcześniej nieleczeni zostali poddani randomizacji do grupy otrzymującej IVIg, a następnie SCIg, lub odwrotnej kolejności (SCIg a następnie IVIg) – wyniki podano ogółem dla chorych otrzymujących SCIg, więc dotyczą po części chorych wcześniej nieleczonych rozpoczynających terapię SCIg, więc nie spełniających kryteriów przyjętych w niniejszej analizie

Nieodpowiednia interwencja – badanie bez grupy kontrolnej prowadzone wśród chorych otrzymujących lek Gammanorm (16,5% roztwór IgG), badanie oceniało przydatność obrazowania DTI (*diffusion tensor imaging*) w ocenie zmian siły mięśni

Nieodpowiednia interwencja – badanie porównywało leczenie IVIg z PBO u chorych wcześniej nieleczonych, wlew dożylny (1 g/kg/dzień) prowadzono w ciągu 2 dni wyjściowo, następnie wszyscy chorzy otrzymywali pojedynczą infuzję w dawce 1 g/kg mc. w 21 dniu badania, ocenę prowadzono w dniach 10, 21 oraz 42 – badanie nie oceniało więc terapii podtrzymującej u chorych dobrze odpowiadających na dożylnie leczenie IgG

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania ICE, w której przedstawiono wyniki oceny jakości życia; przedstawione punkty końcowe nie pokrywały się z oceną jakości życia w badaniu PATH, dlatego nie zostały wykorzystane w analizie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w publikacji oceniano korelację pomiędzy skalami odzwierciedlającymi upośledzenie fizyczne pacjentów z CIDP, aktywność oraz jakość życia w oparciu o dane uzyskane z badania ICE

Nieodpowiedni komparator - publikacja oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w CIDP w oparciu o wyniki jednoramiennego badania PRIMA oraz jednoramiennego etapie ponownej stabilizacji w badaniu PATH; w obu przypadkach analizie poddawano IVIg, brak grupy kontrolnej.

data of the PRIMA and PATH studies. *J Peripher Nerv Syst* 2019.

Mielke O, Brill V, Cornblath DR, Lawo JP, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Merkies ISJ, Sobue G, Durn B, Shebl A, van Schaik IN. Restabilization treatment after intravenous immunoglobulin withdrawal in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Results from the pre-randomization phase of the Polyneuropathy And Treatment with Hizentra study. *J Peripher Nerv Syst* 2019.

Otto M, Markvardsen L, Tankisi H, Jakobsen J, Fuglsang-Frederiksen A. The electrophysiological response to immunoglobulin therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Acta Neurol Scand* 2017; 135(6):656-662

Sabatelli M, Madia F, Mignogna T, Lippi G, Quaranta L, Tonali P. Pure motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol* 2001; 248(9):772-777

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

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

Vanhoutte EK, Latov N, Deng C, Hanna K, Hughes RA, Brill V, Dalakas MC, Donofrio P, Doorn PA, Hartung HP, Merkies IS. Vigorimeter grip strength in CIDP: a responsive tool that rapidly measures the effect of IVIG--the ICE study. *European journal of neurology* 2013; 20(5):748-755

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

Nieodpowiedni komparator - dodatkowa publikacja do badania PATH oceniająca skuteczność leczenia IVIg w jednoramiennym etapie ponownej stabilizacji; nie przedstawiono dodatkowych danych oceniających stosowanie SClg

Nieodpowiednia interwencja – badanie porównujące lek Subcutia (16% IgG) z placebo – nie podano wyników dla porównania SClg vs IVIg (pacjenci uczestniczący w badaniu otrzymywali wcześniej IVIg) – publikacja przedstawia wyniki oceny przewodnictwa nerwowego dla chorych z badania *Markvardsen 2013*

Nieodpowiednia interwencja – publikacja przedstawia opis 4 przypadków chorych z CIDP, z obecnymi jedynie objawami motorycznymi, którzy otrzymywali różne leczenie w długim okresie obserwacji – żaden z pacjentów nie otrzymywał SClg

Nieodpowiednia interwencja – badanie rejestrowe oceniające stosowanie immunoglobulin w chorobach neurologicznych (w tym CIDP), nie przedstawiono osobnych wyników dla różnych typów immunoglobulin, badanie SIGNS

Nieodpowiednia populacja – w pierwszym etapie badanie uwzględniło chorych wcześniej nieleczonych, więc przedstawiona ocena nie obejmowała chorych ustabilizowanych na IVIg; z kolei w drugim etapie uwzględniono tych pacjentów, którzy początkowo opowiedzieli na terapię IVIg, ale później nastąpił u nich nawrót; ponadto, badanie zostało przedwcześnie zakończone po uwzględnieniu jedynie 7 chorych, z uwagi na korzystne wyniki innego badania RCT o zbliżonej metodycie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja prezentująca wyniki oceny siły uścisku dłoni wśród pacjentów uczestniczących w pierwszej fazie badania ICE, gdzie chorzy otrzymywali dodatkową bolusową dawkę IVIg

Nieodpowiednia interwencja – badanie oceniające IVIg w porównaniu do PBO – pacjenci otrzymywali IVIg przez 5 kolejnych dni, po czym następowała ocena w 16 i 21 dniu badania; chorzy nie odpowiadający na leczenie mogli otrzymać kolejny wlew (5 dni) – w badaniu nie oceniono więc terapii podtrzymującej IVIg u chorych dobrze odpowiadających na leczenie

## 17.5 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

**Racosta 2017** Racosta JM, Sposato LA, Kimpinski K. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for chronic autoimmune neuropathies: A meta-analysis. *Muscle Nerve* 2017; 55(6):802-809

## 17.6 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

Berger M, Harbo T, Cornblath DR, Mielke O. IgPro20, the Polyneuropathy and Treatment with Hizentra(R) study (PATH), and the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with subcutaneous IgG. *Immunotherapy* 2018

Berger M. Subcutaneous Administration of IgG. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28(4):779-802

Danieli MG, Gelardi C, Pedini V, Moretti R, Gabrielli A, Logullo F. Subcutaneous IgG in immune-mediate diseases: proposed mechanisms of action and literature review. *Autoimmun Rev* 2014; 13(12):1182-1188

Eftimov F, van Schaik IN. Immunotherapy of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8(5):643-655

Jolles S, Sleasman JW. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy with hizentra®, the First 20% SCIG preparation: A practical approach. *Adv Ther* 2011; 28(7):521-533

Kieseier BC, Meyer Zu Horste G, Lehmann HC, Gold R, Hartung HP. Intravenous immunoglobulins in the treatment of immune neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2008; 21(5):555-562

Lewis RA. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2017; 30(5):508-512

Markvardsen LH, Harbo T. Subcutaneous immunoglobulin treatment in CIDP and MMN. Efficacy, treatment satisfaction and costs. *J Neurol Sci* 2017; 378:19-25

Misbah S, Sturzenegger MH, Borte M, Shapiro RS, Wasserman RL, Berger M, Ochs HD. Subcutaneous

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia przegląd właściwości leku Hizentra oraz wyników jego oceny klinicznej, w tym wyników badania PATH, jednak autorzy nie wykonali przeglądu systematycznego (nie podano informacji odnośnie prowadzonego wyszukiwania), a wyniki metaanaliz przedstawione w publikacji pochodzą z wcześniejszego opracowania wtórnego, *Racosta 2017*.

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje ogólnie aspekty podskórnego podania immunoglobulin IgG, nie przedstawiono informacji odnośnie zastosowanej strategii wyszukiwania

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji opisano ogólnie podskórne stosowanie IgG w leczeniu chorób immunologicznych, przedstawiając proponowany mechanizm działania takiej podania; nie przedstawiono informacji o zastosowanej strategii wyszukiwania ani nie zaznaczono, że było prowadzone systematycznie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny, który oceniał ogólnie stosowanie immunoterapii w CIDP, nie oceniano osobno, ani nie podano wyników oceny dla leku Hizentra, nie przedstawiono również porównania immunoglobulin podawanych dożylnie z immunoglobulinami podawanymi podskórnie

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisująca głównie praktyczne aspekty stosowania leku Hizentra niezależnie od wskazania, w publikacji nie przedstawiono zastosowanej strategii wyszukiwania, nie opisano również przeglądu jako systematycznego.

Brak znamion przeglądu systematycznego – nie przedstawiono zastosowanej strategii wyszukiwania, ani nie opisano publikacji jako przeglądu systematycznego; ponadto, oceniano immunoglobuliny stosowane dożylnie nie przedstawiając porównania ze SCIG

Brak znamion przeglądu systematycznego – nie przedstawiono zastosowanej strategii wyszukiwania ani nie opisano, że publikacja przedstawia przegląd systematyczny, ogółem opisano w niej charakterystykę CIDP, metody diagnozy oraz leczenia

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje przegląd badań dotyczących stosowania podskórnego IgG w leczeniu CIDP oraz MMN (w tym leku Hizentra), jednak nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu czy użyciu strategii, nie określono przeglądu jako systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja oceniająca ogólnie stosowanie podskórne IgG w leczeniu chorób o podłożu



- immunoglobulin: Opportunities and outlook. *Clin Exp Immunol* 2009; 158(SUPPL. 1):51-59
- Navarro RP, Ballou M, Fenrick B, Pezalla EJ. Considerations for the optimal use of immunoglobulin. *Am J Manag Care* 2012; 18(4 Suppl):S67-78
- Nobile-Orazio E, Gallia F, Terenghi F, Bianco M. Comparing treatment options for chronic inflammatory neuropathies and choosing the right treatment plan. *Expert Rev Neurother* 2017; 17(8):755-765
- Nobile-Orazio E, Gallia F, Tuccillo F, Terenghi F. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and multifocal motor neuropathy: treatment update. *Curr Opin Neurol* 2010; 23(5):519-523
- Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, Schaik IN, Frost C, Chalk CH. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *Cochrane database of systematic reviews (online)* 2017; 2017(1) (no pagination)
- Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, El-Gamal Y, Harville TO, Hossny E, Mazer B, Nelson R, Secord E, Jordan SC, Stiehm ER, Vo AA, Ballou M. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(3):S1-S46
- Peter JG, Heckmann JM, Novitzky N. Recommendations for the use of immunoglobulin therapy for immunomodulation and antibody replacement. *S Afr Med J* 2014; 104(11):7306
- Rajabally YA, Cavanna AE. Health-related quality of life in chronic inflammatory neuropathies: a systematic review. *J Neurol Sci* 2015; 348(1-2):18-23
- Rajabally YA. Subcutaneous immunoglobulin therapy for inflammatory neuropathy: current evidence base and future prospects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* immunologicznym, jednak nie przedstawiono wykorzystanej strategii wyszukiwania, słów kluczowych, nie opisano przeglądu jako systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia omówienie ogólnie terapii immunoglobulinami, celem była edukacja personelu medycznego oraz decyzyjnego odnośnie terapii IgG, z naciskiem na optymalizację użycia w danym schorzeniu; w publikacji nie przedstawiono zastosowanej strategii wyszukiwania, nie podano że wykonano przegląd systematyczny dostępnych badań
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny oceniający różne opcje terapeutyczne dostępne dla pacjentów z przewlekłymi neuropatiami o podłożu immunologicznym – przegląd nie miał na celu oceny produktu Hizentra, nie porównywano też immunoglobulin dożylnych z podskórnymi; w rozdziale dotyczącym możliwych terapii w CIDP wspomniano o badaniu PATH i o tym, że leczenie SCIG było efektywniejsze niż PBO, bez pokazania szczegółowych danych
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja oceniająca różne opcje terapeutyczne dostępne dla pacjentów z CIDP – nie przedstawiono zastosowanej strategii wyszukiwania oraz nie opisano przeglądu jako systematyczny, ponadto nie oceniano produktu Hizentra, nie porównywano też immunoglobulin dożylnych z podskórnymi,
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd Cochrane stanowiący omówienie dostępnych przeglądów systematycznych oceniających terapie stosowane w CIDP; nie zidentyfikowano przeglądów oceniających podskórne stosowanie IgG, wykluczono jedyne odnalezione pierwotne badanie oceniające SCIG vs PBO (Markvardsen 2013, ocena leku Subcuvia 16% IgG)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd oceniający ogółem dostępne terapie immunoglobuliną w różnych schorzeniach, nie przedstawiono wyników dla leku Hizentra, nie przedstawiono również wyników porównania podskórnych i dożylnych immunoglobulin IgG
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja prezentuje rekomendacje odnośnie stosowania immunoglobulin w terapii immunomodulacyjnej oraz zastępczej; nie przedstawiono zastosowanej strategii wyszukiwania oraz nie opisano publikacji jako przeglądu systematyczny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny oceniający jakość życia związaną z leczeniem u chorych na przewlekłe zapalne neuropatie; autorzy nie podali szczegółowych wyników badań oceniających lek Hizentra, ani szczegółowych wyników dla porównania SCIG vs IVIg – uwzględniono badania oceniające takie porównanie w populacji CIDP, które były uwzględnione również w niniejszym raporcie (*Cocito 2012*, z którego opisano 5 pacjentów z CIDP uwzględnionych w niniejszej analizie na podstawie publikacji *Cocito 2011*), jednak ocenę ograniczono tylko do stwierdzenia, że w *Cocito 2012* wykazano równoważność IVIg oraz SCIG, bez prezentacji wyników liczbowych
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – w przeglądzie nie przedstawiono oceny leku Hizentra, wspomniano jednak że prowadzone jest badanie *PATH*, będące próbą w toku w trakcie wyko-



2014; 85(6):631-637

Rezaei N, Abolhassani H, Aghamohammadi A, Ochs HD. Indications and safety of intravenous and subcutaneous immunoglobulin therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7(3):301-316

Sala TP, Crave JC, Duracinsky M, Bompeka L, Tadmouri A, Chassany O, Cherin P. Efficacy and patient satisfaction in the use of subcutaneous immunoglobulin immunotherapy for the treatment of auto-immune neuromuscular diseases. *Autoimmun Rev* 2018

Salameh JS, Deeb W, Burawski L, Wright S, Souayah N. Safety and efficacy of subcutaneous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders. *J Clin Neuromuscular Dis* 2016; 17(3):110-119

Dyck PJB, Tracy JA. History, Diagnosis, and Management of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Mayo Clinic Proceedings* 2018; 93(6):777-793

Zis P, Hadjivassiliou M, Sarrigiannis PG, Jenkins TM, Mitsikostas DD. Nocebo in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *Journal of the Neurological Sciences* 2018; 388:79-83.

nywania przeglądu systematycznego, ponadto, przedstawiono porównanie SCIG vs IVIg, ale ogólnie, bez wyróżnienia populacji CIDP (przytaczane w opisie tego porównania badania oceniały mieszane populacje lub populację MMN)

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja prezentuje ocenę obecnych wskazań, mechanizmu działania oraz bezpieczeństwa immunoglobulin dożylnych oraz podskórnych w chorobach neuropatycznych, ale nie przedstawiono zastosowanej strategii wyszukiwania i nie określono przeglądu jako systematyczny

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny oceniający skuteczność i zadowolenia pacjentów ze stosowania SCIG w leczeniu autoimmunologicznych zaburzeń nerwowo-mięśniowych; brak osobnych danych dla CIDP

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania podskórnych immunoglobulin w leczeniu schorzeń neurologicznych – nie przedstawiono w niej zastosowanej strategii wyszukiwania i publikacja nie została opisana jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono zastosowanej strategii wyszukiwania, nie podano baz danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie, ani nie opisano publikacji jako przeglądu systematycznego; w publikacji przedstawiono ogólny zarys CIDP, oraz metody leczenia wraz z dowodami naukowymi ich skuteczności; przedstawiono porównanie SCIG vs IVIG.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający efekt nocebo w CIDP; w przeglądzie uwzględniono łącznie 3 RCT, jedno porównujące SCIG z PBO, i dwa porównujące IVIG z PBO; nie przedstawiono porównania SCIG vs IVIG

## 17.7 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 23 kwietnia 2019 r.

Tabela 104. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	IgPro20[all]	47
2	Hizentra[all]	44
3	#1 OR #2	47
4	subcutaneous[all]	144817
5	immunoglobulin[all]	906047
6	immune globulin[all]	863586
7	IgG[all]	138963
8	#5 OR #6 OR #7	938043
9	#4 AND #8	10153
10	sc-Ig[all]	11
11	SCIG[all]	234
12	#9 OR #10 OR #11	10187
13	"Polyradiculoneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating"[Mesh]	1342
14	chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy[all]	1886
15	chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy[all]	2667
16	#13 OR #14 OR #15	2667
17	#3 OR #12	10193
18	#16 AND #17	64
19	intravenous[all]	376660
20	#8 AND #19	35917
21	iv-Ig[all]	51
22	IVIG[all]	17092
23	#20 OR #21 OR #22	36593
24	#16 AND #23	829
25	randomized controlled trial[pt]	481259
26	random allocation[mh]	98743
27	random*[tiab]	1044152
28	controlled[tiab]	710528
29	#25 OR #26 OR #27 OR #28	1618978
30	#24 AND #29	180

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
31	#18 OR #30	229

Tabela 105. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	igpro20 AND [embase]/lim	65
2	hizentra AND [embase]/lim	251
3	#1 OR #2	273
4	subcutaneous AND [embase]/lim	352542
5	immunoglobulin AND [embase]/lim	582531
6	immune AND globulin AND [embase]/lim	8350
7	igg AND [embase]/lim	156747
8	#5 OR #6 OR #7	614227
9	#4 AND #8	18290
10	'sc ig' AND [embase]/lim	27
11	scig AND [embase]/lim	706
12	#9 OR #10 OR #11	18388
13	'chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy' AND [embase]/lim	1274
14	'chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy' AND [embase]/lim	3807
15	#13 OR #14	4600
16	#3 OR #12	18413
17	#15 AND #16	308
18	intravenous AND [embase]/lim	990519
19	#8 AND #18	73396
20	'iv-ig' AND [embase]/lim	188
21	'ivig' AND [embase]/lim	14820
22	#19 OR #20 OR #21	78379
23	#15 AND #22	2101
24	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	431854
25	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1172765
26	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	757571
27	randomization:de AND [embase]/lim	52442
28	#24 OR #25 OR #26 OR #27	1651233
29	#23 AND #28	321
30	#17 OR #29	534

Tabela 106. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	igpro20	18
2	hizentra	17
3	#1 OR #2	26
4	subcutaneous	24334
5	immunoglobulin	12416
6	immune globulin	848
7	igg	4917
8	#5 OR #6 OR #7	14989
9	#4 AND #8	1056
10	sc-ig	3
11	scig	52
12	#9 OR #10 OR #11	1065
13	'chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy'	176
14	'chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy'	180
15	#13 OR #14	276
16	#3 OR #12	1066
17	#15 AND #16	51
18	intravenous	82320
19	#8 AND #18	2840
20	iv-ig	60
21	ivig	1301
22	#19 OR #20 OR #21	3137
23	#15 AND #22	179
24	#17 OR #23	191

## 17.8 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

### 17.8.1 Badanie z randomizacją *PATH* (SClg vs PBO)

Tabela 107. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *PATH*.

PATH (publikacje <i>van Schaik 2016, van Schaik 2018, plakat Brill 2018; NCT01545076</i> )			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	69 (Ameryka Północna, Europa – w tym Polska, Izrael, Australia, Japonia)	Sponsor	CSL Behring
Okres obserwacji	do 52 tyg. (w tym 25 tyg. leczenia SClg)		
Oszacowanie wielkości próby	W oparciu o wyniki fazy rozszerzonej badania <i>ICE (Hughes 2008)</i> oszacowano odsetki pacjentów osiągniętych pierwszorzęduowy punkt końcowy na 35% w grupie SClg 0,4 g/kg mc., 52% grupie SClg 0,2 g/kg mc. oraz 65% w grupie placebo. Przy użyciu dokładnego testu trendu Cochran-Armitage z równomiernie rozłożonymi punktami i jednostronnym poziomem istotności 0,025 oszacowano, że aby uzyskać 90% moc statystyczną w analizie ITT w oparciu o powyższe założenia potrzebna jest próba o wielkości 58 osób dla każdej z grup. Uwzględniając chorych, którzy nie ukończą pierwszego i drugiego etapu badania, oczekiwano, że skryningowi należy poddać 350 chorych, tak by randomizacji poddać 174 osób.		
Analiza statystyczna	W badaniu zakładano, że odsetek chorych wycofanych z badania lub z nawrotem choroby w trakcie etapu leczenia SClg we wszystkich grupach będzie zbliżony (hipoteza zerowa) oraz że odsetek chorych wycofanych z badania lub z nawrotem choroby w trakcie etapu leczenia Ig w podaniu podskórnym będzie niższy przynajmniej w jednej z grup otrzymujących SClg niż w grupie placebo (hipoteza alternatywna).		
Punkty końcowe	<p><b>Pierwszorzędowe:</b> odsetek pacjentów z nawrotem CIDP lub wykluczonych z badania</p> <p><b>Drugorzędowe i dodatkowe:</b> zmiana wyniku INCAT, zmiana wyniku I-RODS, zmiana siły mięśniowej MRC, zmiana siły uścisku, zmiana stężenia IgG w surowicy, ocena przewodnictwa nerwowego, jakość życia wg EQ-5D, ocena z satysfakcji z leczenia wg kwestionariusza TSQM, ocena preferencji pacjenta, ocena produktywności wg kwestionariusza WPAI, ocena bezpieczeństwa</p>		
Interwencja i komparatory			
<p><b>SClg 0,2 g/kg mc.:</b> immunoglobulina IgPro20 w dawce 0,2 g/kg mc + placebo (2% roztwór albuminy ludzkiej) w dawce pozwalającej na zachowanie zaślepienia (do objętości leków podawanych pozostałym grupom)</p> <p><b>SClg 0,4 g/kg mc.:</b> immunoglobulina IgPro20 w dawce 0,4 g/kg mc.</p> <p><b>PBO:</b> placebo (2% roztwór albuminy ludzkiej)</p> <p>We wszystkich grupach podania wykonywane w 1 lub 2 dniu w dwóch sesjach, co dwa tygodnie w okresie 24 tyg., za pomocą specjalnych pomp</p> <p>Maksymalna szybkość infuzji 20 ml/h w 1 tygodniu i 35 ml/h w czasie kolejnych wstrzyknięć. Maksymalna objętość 20 ml/miejsce wstrzyknięcia w 1 tygodniu i 50 ml/miejsce wstrzyknięcia w czasie kolejnych wstrzyknięć.</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> bd.</p> <p><b>Leczenie ratunkowe:</b> chorzy z nawrotem w trakcie leczenia podskórnego mogli otrzymać, w ciągu 1 tygodnia, IVIg IgPro10 w dawce nasycającej 2 g/kg mc., a następnie 1 g/kg mc.</p> <p><b>Modyfikacja lub zakończenie leczenia z powodu AEs:</b> bd.</p>			

PATH (publikacje van Schaik 2016, van Schaik 2018, plakat Brill 2018; NCT01545076)

### Populacja

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli (18 lat lub więcej)</li> <li>• Pewna lub prawdopodobna diagnoza CIDP według kryteriów EFNS/PNS z 2010 r.</li> <li>• Dobra odpowiedź na leczenie IVIg w ocenie lekarza, na 8 tygodni przed rozpoczęciem badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polineuropatia o innej przyczynie, w tym wieloogniskowa neuropatia motoryczna; gammopatia monoklonalną o niezidentyfikowanym znaczeniu z przeciwciałami IgM przeciwko glikoproteinom związanym z mieliną; dziedziczna neuropatia demielinizacyjna; polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, zespół białek monoklonalnych i zmiany skórne; polineuropatia związana z cukrzycą; polineuropatia związana z chorobami ogólnoustrojowymi; neuropatia wywołana toksynami lub lekami, polineuropatia indukowana</li> <li>• Inne schorzenia mogące dawać objawy neurologiczne, które mogą wpływać na przebieg leczenia lub wyniki badania</li> <li>• Ciężkie schorzenia, które mogą wpływać na wyniki badania tj. trwający nowotwór złośliwy lub przeszczepienie szpiku kostnego/komórek macierzystych w wywiadzie, niewydolność serca (stopnia III/IV zgodnie z kryteriami New York Heart Association Classes), kardiomiopatia, istotne zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia, niestabilizowana lub zaawansowana choroba niedokrwienna serca, zastoinowa niewydolność serca lub poważne nadciśnienie, przewlekła choroba nerek stopnia IV i V, hiperprolinemia, zaburzenia związane z krwawieniami, ciężka choroba skórna w miejscu planowanej iniekcji, nadużywanie alkoholu, narkotyków lub leków</li> <li>• Choroba zakrzepowa w wywiadzie – epizody w okresie 2 lat przed rozpoczęciem badania, takie jak zator płucny, choroba zatorowa żył głębokich, zawał mięśnia sercowego, udar zakrzepowo-zatorowy, stan zakrzepowy</li> <li>• Alergia lub ciężkie reakcje alergiczne na produkty krwiopochodne w wywiadzie, w tym: nietolerancja na leczenie IVIg, hemoliza po wlewie IVIg, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, nawracające silne bóle głowy, nadwrażliwość lub ciężka uogólniona reakcja skórna</li> <li>• Stosowanie leczenia zabronionego: rytuksymabu lub alemtuzumabu na 12 miesięcy przed włączeniem do badania; metotreksatu, azatiopryny lub mykofenolanu jeśli zmiana leczenia nastąpiła w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania; pacjenci przyjmujący kortykosteroidy w dawkach inne niż podtrzymujące (zwykle w dawce odpowiadającej &lt; 20 mg/dzień prednizonu) lub jeśli prawdopodobne jest zmniejszenie dawkowania w czasie trwania badania; pacjenci stosujący IgG &gt; 1,6 g/kg co 4 tygodnie</li> <li>• Pacjenci z następującymi wynikami badań laboratoryjnych: stężenie IgA w osoczu &lt; 5% DGN, dodatni wynik na obecność HIV1 lub HIV2 lub żółtaczką typu B lub C w czasie skryningu, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: stężenie kreatyniny 1,5 × GGN, stężenie azotu mocznikowego we krwi &gt; 3 × GGN jeżeli wzrost jest prawdopodobnie związany z chorobą nerek lub stężenie hemoglobiny &lt; 10 g/dl</li> <li>• Spełnienie następujących kryteriów ogólnych: niezdolność do przestrzegania procedur badawczych i schematu leczenia, stan psychiczny powodujący niemożność zrozumienia natury, zakresu i możliwych konsekwencji prowadzonego badania, ciąża lub karmienie piersią, planowana ciąża w trakcie trwania badania lub kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące lub niezgadające się na stosowanie adekwatnych metod antykoncepcji lub zachowania abstynencji seksualnej w trakcie trwania badania lub brak sterylności chirurgicznej, udział w innym badaniu klinicznym lub stosowanie innych produktów leczniczych ocenianych w badaniach klinicznych w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania; wykluczono również osoby zatrudnione jako badacz lub będące ich współmałżonkami/partnerami lub krewnymi</li> </ul>

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia masa ciała (zakres) [kg]	liczba chorych z diagnozą CIDP wg kryteriów EFNS/PNS, n (%)	Średni czas trwania choroby (zakres) [lata]
SCIg 0,2 g/kg mc.	57	58,9 (50,5-66,5)	42 (74%)	80,0 (72,0-93,0)	pewna: 51 (89%) prawdopodobna: 6 (11%)	2,8 (1,4-5,0)
SCIg 0,4 g/kg mc.	58	55,2 (49,2-66,4)	31 (53%)	80,0 (60,3-96,0)	pewna: 53 (91%) prawdopodobna: 5 (9%)	3,3 (1,3-8,6)

PATH (publikacje van Schaik 2016, van Schaik 2018, plakat Brill 2018; NCT01545076)

PBO	57	57,6 (46,7-65,9)	37 (65%)	86,5 (73,5-98,0)	pewna: 53 (93%) prawdopodobna: 4 (7%)	2,7 (1,1-4,7)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami, z wyjątkiem proporcji płci – do grupy otrzymującej SClg w niższej dawce włączono więcej mężczyzn niż do grupy SClg w wyższej dawce i placebo.					
<b>Liczba chorych:</b>	Chorzy włączeni do badania <sup>1</sup>	Chorzy poddani randomizacji (ITT)	Analiza skuteczności (ITT)	Analiza bezpieczeństwa	Ukończenie badania (52 tyg.)	
SClg 0,2 g/kg mc.	57	57	57	57	36 (63,2%)	
SClg 0,4 g/kg mc.	58	58	58	58	39 (67,2%)	
PBO	57	57	57	57	21 (36,8%)	
łącznie	172	172	172	172	96 (55,8%)	

1 – chorzy włączeni do etapu leczenia Ig w podaniu podskórnym (SClg)

### Wyniki

#### Skuteczność kliniczna, SClg 0,02 g/kg mc. vs PBO

- Nawrót CIDP lub wykluczenie z badania:
  - analiza ITT, N=57 vs N=57: 22 (39%) vs 36 (63%), ARR=- 25% (Wilson score 95% CI : -41; -6), p=0,007
  - analiza *per-protocol*, N=54 vs N=52: 21 (39%) vs 33 (63%), ARR=- 25% (Wilson score 95% CI : -41; -6), p=0,01
  - analiza *relapse*, N=57 vs N=57, 19 (33%) vs 32 (56%), ARR=- 23% (Wilson score 95% CI : - 39; 5), p=0,01
  - analiza *mixed-case*, N=57 vs N=57, 19 (33%) vs 34 (60%), ARR=- 26% (Wilson score 95% CI : - 42; - 8), p=0,004
  - analiza *complete case*, N=54 vs N=53, 19 (35%) vs 50 (22%), ARR=- 25% (Wilson score 95% CI : - 42; - 6), p=0,008
- prawdopodobieństwo osiągnięcia głównego punktu końcowego: 39,0% vs 63,2%, HR=0,49 (95% CI: 0,29; 0,84), p=0,007
- prawdopodobieństwo nawrotu choroby: 35,0% vs 58,8%, HR=0,48 (95% CI: 0,27; 0,85), p=0,009,
- zmiana wyniku całkowitego INCAT, mediana zmian: 0,0 (IQR: 0,0; 1,0) vs 1,0 (IQR: 0,0; 2,0), różnica zmian: 0,0 (95% CI: -1,0; 0,0), p=0,0046
- zmiana wyniku I-RODS, mediana zmian: -2,0 (IQR: -7,0; 2,0) vs -3,0 (IQR: -16; 0,0), różnica zmian: 3,0 (95% CI: 0,0; 9,0), p=0,03
- zmiana siły uścisku w dłoni dominującej, mediana zmian [kPa]: 64,0 (IQR: 55,5; 87,0) vs -6,6 (IQR: 36,0; 75,3), różnica zmian: 7,6 (95% CI: 2,0; 14,0), p=0,004
- zmiana siły uścisku w dłoni niedominującej, mediana zmian [kPa]: -0,4 (IQR: -10,3; 7,0) vs -6,6 (IQR: 36,0; 75,3), różnica zmian: 8,3 (95% CI: 1,7; 15,0), p=0,005
- zmiana stężenia IgG w surowicy, średnia zmiana (SD): -0,9 (2,84) vs -4,4 (3,40)
- zmiana siły mięśniowej MRC, mediana zmian: 0,0 (IQR: -2,0; 2,0) vs -2,0 (IQR: -6,0; 0,0), różnica zmian: 2,0 (95% CI: 1,0; 4,0), p=0,003
- zmiana parametrów elektrofizjologicznych w poszczególnych nerwach ruchowych:
  - latencja [ms], średnia zmiana (SD):
    - nerw pośrodkowy – łokieć: -0,13 (1,27) vs 0,87 (2,15)
    - nerw pośrodkowy – nadgarstek: -0,18 (0,87) vs 0,23 (0,95)
    - nerw strzałkowy – kostka: 0,56 (1,42) vs 0,50 (1,42)
    - nerw strzałkowy - głowa kości strzałkowej: 0,45 (1,03) vs 1,29 (3,07)
    - nerw strzałkowy - powierzchnia boczna dołu podkolanowego: 0,29 (1,68) vs 1,69 (3,68)
    - nerw łokciowy – łokieć: 0,11 (1,32) vs 0,61 (1,81)
    - nerw łokciowy –nadgarstek: -0,04 (0,44) vs 0,27 (0,84)
  - szybkość przewodzenia [m/s], średnia zmiana (SD):
    - nerw pośrodkowy: -0,51 (5,23) vs -1,17 (4,70)
    - nerw strzałkowy: 0,52 (3,44) vs -2,26 (3,94)
    - nerw łokciowy: 0,58 (4,34) vs -1,00 (4,22)
  - amplituda CMAP [mV], średnia zmiana (SD):
    - nerw pośrodkowy – łokieć: -0,26 (1,39) vs -0,67 (1,68)

**PATH (publikacje van Schaik 2016, van Schaik 2018, plakat Brill 2018; NCT01545076)**

- nerw pośrodkowy – nadgarstek: -0,37 (1,44) vs -0,37 (1,76)
- nerw strzałkowy – kostka: 0,08 (0,71) vs 0,17 (1,07)
- nerw strzałkowy - głowa kości strzałkowej: 0,15 (0,64) vs 0,04 (0,84)
- nerw strzałkowy - powierzchnia boczna dołu podkolanowego: 0,03 (0,71) vs 0,12 (0,81)
- nerw łokciowy – łokieć: -0,18 (1,42) vs -0,23 (1,49)
- nerw łokciowy – nadgarstek: 0,05 (1,87) vs -0,09 (1,43)
- bloki przewodzenia [%], średnia zmiana (SD):
  - nerw pośrodkowy: -0,17 (19,37) vs 5,17 (17,72)
  - nerw strzałkowy: 0,98 (46,74) vs -0,63 (14,57)
  - nerw łokciowy: 4,99 (14,82) vs 3,19 (21,57)
- zmiana parametrów elektrofizjologicznych:
  - latencja proksymalna [ms], średnia zmiana (SD): 0,10 (1,10) vs 1,10 (2,27)
  - latencja dystalna [ms], średnia zmiana (SD): 0,10 (0,69) vs 0,40 (0,96)
  - szybkość przewodzenia [m/s], średnia zmiana (SD): 0,20 (2,04) vs -1,60 (3,30)
  - amplituda CMAP [mV], średnia zmiana (SD): -0,10 (0,83) vs -0,20 (0,77)
  - bloki przewodzenia [%], średnia zmiana (SD): 1,50 (19,03) vs 3,80 (12,88)
- jakość życia wg EQ-5D, N=54 vs N=44:
  - zdolność do poruszania się:
    - bez zmian: 44 (82%) vs 30 (53%)
    - poprawa: 3 (6%) vs 2 (4%)
    - pogorszenie: 7 (13%) vs 12 (21%)
  - samoopieka:
    - bez zmian: 39 (79%) vs 34 (60%)
    - poprawa: 8 (15%) vs 1 (2%)
    - pogorszenie: 7 (13%) vs 9 (16%)
  - codzienna aktywność:
    - bez zmian: 41 (76%) vs 29 (51%)
    - poprawa: 5 (9%) vs 1 (2%)
    - pogorszenie: 8 (15%) vs 14 (25%)
  - ból lub dyskomfort:
    - bez zmian: 48 (89%) vs 30 (53%)
    - poprawa: 2 (4%) vs 7 (12%)
    - pogorszenie: 4 (7%) vs 7 (12%)
  - niepokój lub przygnębienie:
    - bez zmian: 40 (74%) vs 32 (56%)
    - poprawa: 7 (13%) vs 4 (7%)
    - pogorszenie: 7 (13%) vs 8 (14%)
- ocena z satysfakcji z leczenia wg kwestionariusza TSQM, łatwość stosowania leczenia, N=54 vs N=45:
  - łatwe: 49 (91%) vs 42 (93%)
  - trudne: 5 (9%) vs 3 (7%)
- ocena preferencji pacjenta:
  - preferuję leczenie SC: 30 (53%) vs 22 (39%)
  - preferuję leczenie IV: 10 (18%) vs 14 (25%)
  - brak preferencji: 3 (5%) vs 1 (2%)
  - brak danych: 14 (25%) vs 20 (35%)

**Skuteczność kliniczna, SC1g 0,04 g/kg mc. vs PBO**

- Nawrót CIDP lub wykluczenie z badania:
  - analiza ITT, N=58 vs N=57: 19 (33%) vs 36 (63%), ARR=- 30% (Wilson score 95% CI : -46; -12), p=0,001
  - analiza *per-protocol*, N=47 vs 52: 12 (26%) vs 33 (63%), ARR=- 38% (Wilson score 95% CI : -54; 18), p=0,001
  - analiza *relapse*, N=58 vs 57, 11 (19%) vs 32 (56%), ARR=- 37 (Wilson score 95% CI : - 52; -20), p < 0,0001
  - analiza *mixed-case*, N=58 vs N=57, 14 (24%) vs 34 (60%), ARR=36% (Wilson score 95% CI : -50; - 18), p=0,0001
  - analiza *complete case*, N=50 vs N=53, 11 (22%) vs 32 (60%), ARR=- 38% (Wilson score 95% CI : - 19,5; - 20), p < 0,0001
- prawdopodobieństwo osiągnięcia głównego punktu końcowego: 33,7% vs 63,2%, HR=0,38 (95% CI: 0,22; 0,67), p=0,0005
- prawdopodobieństwo nawrotu choroby: 22,4% vs 58,8%, HR=0,25 (95% CI: 0,12; 0,49), p < 0,0001, NNT=2,7



**PATH (publikacje van Schaik 2016, van Schaik 2018, plakat Bril 2018; NCT01545076)**

- zmiana wyniku całkowitego INCAT, mediana zmian: 0,0 (IQR: 0,0; 0,0) vs 1,0 (IQR: 0,0; 2,0), różnica zmian: -1,0 (95% CI: -1,0; 0,0),  $p < 0,0001$
- zmiana wyniku I-RODS, mediana zmian: 0,0 (IQR: -2,0; 3,5) vs -3,0 (IQR: -16; 0,0), różnica zmian: 5,0 (95% CI: 2,0; 9,0),  $p=0,0002$
- zmiana siły uścisku w dłoni dominującej, mediana zmian [kPa]: 66,7 (IQR: 43,3; 90,7) vs -6,6 (IQR: 36,0; 75,3), różnica zmian: 5,7 (95% CI: 0,7; 11,7),  $p=0,01$
- zmiana siły uścisku w dłoni niedominującej, mediana zmian [kPa]: -1,7 (IQR: -6,0; 4,6) vs -8,3 (IQR: -24,7; 1,7), różnica zmian: 8,3 (95% CI: 2,4; 15,6),  $p=0,002$
- zmiana stężenia IgG w surowicy, średnia zmiana (SD): 4,1 (2,70) vs -4,4 (3,40)
- zmiana siły mięśniowej MRC, mediana zmian: 0,0 (IQR: -2,0; 1,0) vs -2,0 (IQR: -6,0; 0,0), różnica zmian: 2,0 (95% CI: 1,0; 4,0),  $p=0,002$
- zmiana parametrów elektrofizjologicznych w poszczególnych nerwach ruchowych:
- latencja [ms], średnia zmiana (SD):
  - nerw pośrodkowy – łokieć: -0,07 (1,11) vs 0,87 (2,15)
  - nerw pośrodkowy – nadgarstek: 0,10 (0,93) vs 0,23 (0,95)
  - nerw strzałkowy – kostka: -0,19 (0,89) vs 0,50 (1,42)
  - nerw strzałkowy – głowa kości strzałkowej: -0,08 (1,22) vs 1,29 (3,07)
  - nerw strzałkowy – powierzchnia boczna dołu podkolanowego: -0,20 (1,80) vs 1,69 (3,68)
  - nerw łokciowy – łokieć: -0,05 (1,23) vs 0,61 (1,81)
  - nerw łokciowy – nadgarstek: 0,09 (0,76) vs 0,27 (0,84)
- szybkość przewodzenia [m/s], średnia zmiana (SD):
  - nerw pośrodkowy: 1,34 (4,59) vs -1,17 (4,70)
  - nerw strzałkowy: -0,29 (3,30) vs -2,26 (3,94)
  - nerw łokciowy: 0,62 (8,60) vs -1,00 (4,22)
- amplituda CMAP [mV], średnia zmiana (SD):
  - nerw pośrodkowy – łokieć: -0,33 (1,84) vs -0,67 (1,68)
  - nerw pośrodkowy – nadgarstek: -0,32 (2,31) vs -0,37 (1,76)
  - nerw strzałkowy – kostka: 0,15 (0,77) vs 0,17 (1,07)
  - nerw strzałkowy – głowa kości strzałkowej: 0,09 (0,63) vs 0,04 (0,84)
  - nerw strzałkowy – powierzchnia boczna dołu podkolanowego: 0,13 (0,63) vs 0,12 (0,81)
  - nerw łokciowy – łokieć: -0,31 (1,50) vs -0,23 (1,49)
  - nerw łokciowy – nadgarstek: -0,10 (1,83) vs -0,09 (1,43)
- bloki przewodzenia [%], średnia zmiana (SD):
  - nerw pośrodkowy: 3,68 (14,40) vs 5,17 (17,72)
  - nerw strzałkowy: -11,45 (55,97) vs -0,63 (14,57)
  - nerw łokciowy: 3,50 (15,58) vs 3,19 (21,57)
- zmiana parametrów elektrofizjologicznych:
  - latencja proksymalna [ms], średnia zmiana (SD): -0,10 (1,11) vs 1,10 (2,27)
  - latencja dystalna [ms], średnia zmiana (SD): 0,00 (0,61) vs 0,40 (0,96)
  - szybkość przewodzenia [m/s], średnia zmiana (SD): 1,00 (2,71) vs -1,60 (3,30)
  - amplituda CMAP [mv], średnia zmiana (SD): -0,10 (0,82) vs -0,20 (0,77)
  - bloki przewodzenia [%], średnia zmiana (SD): -0,90 (19,79) vs 3,80 (12,88)
- jakość życia wg EQ-5D, N=53 vs N=44:
  - zdolność do poruszania się:
    - bez zmian: 41 (71%) vs 30 (53%)
    - poprawa: 4 (7%) vs 2 (4%)
    - pogorszenie: 8 (14%) vs 12 (21%)
  - samoopieka:
    - bez zmian: 44 (76%) vs 34 (60%)
    - poprawa: 3 (5%) vs 1 (2%)
    - pogorszenie: 6 (10%) vs 9 (16%)
  - codzienna aktywność:
    - bez zmian: 44 (76%) vs 29 (51%)
    - poprawa: 4 (7%) vs 1 (2%)
    - pogorszenie: 5 (9%) vs 14 (25%)

**PATH (publikacje van Schaik 2016, van Schaik 2018, plakat Brill 2018; NCT01545076)**

- ból lub dyskomfort:
  - bez zmian: 39 (67%) vs 30 (53%)
  - poprawa: 9 (16%) vs 7 (12%)
  - pogorszenie: 5 (9%) vs 7 (12%)
- niepokój lub przygnębienie:
  - bez zmian: 43 (74%) vs 32 (56%)
  - poprawa: 4 (7%) vs 4 (7%)
  - pogorszenie: 6 (10%) vs 8 (14%)
- ocena z satysfakcji z leczenia wg kwestionariusza TSQM, łatwość stosowania leczenia, N=55 vs N=45:
  - łatwe: 44 (80%) vs 42 (93%)
  - trudne: 11 (20%) vs 3 (7%)
- ocena preferencji pacjenta:
  - preferuję leczenie SC: 31 (53%) vs 22 (39%)
  - preferuję leczenie IV: 11 (19%) vs 14 (25%)
  - brak preferencji: 0 (0%) vs 1 (2%)
  - brak danych: 16 (28%) vs 20 (35%)

**Bezpieczeństwo, SClg 0,02 g/kg mc. vs PBO**

- AEs występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, N = 57 vs N = 57
  - jakiegokolwiek AEs wymagające leczenia: 33 (58%) vs 21 (37%)
  - zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania: 16 (28%) vs 6 (11%)
  - Zmęczenie: 5 (9%) vs 1 (2%)
  - Reakcje miejscowe: 11 (19%) vs 4 (7%)
  - Rumień w miejscu wstrzyknięcia: 5 (9%) vs 0 (0%)
  - Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia: 5 (9%) vs 2 (4%)
  - Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia: 2 (4%) vs 1 (2%)
  - Ból w miejscu wstrzyknięcia: 3 (5%) vs 2 (4%)
  - Naciek w miejscu wstrzyknięcia: 0 (0%) vs 1 (2%)
  - Krwiak w miejscu wstrzyknięcia: 2 (4%) vs 1 (2%)
  - Krwotok w miejscu wstrzyknięcia: 1 (2%) vs 0 (0%)
  - Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia: 1 (2%) vs 0 (0%)
  - Wysypka w miejscu wstrzyknięcia: 1 (2%) vs 0 (0%)
  - Zakażenia i zarażenia: 13 (23%) vs 8 (14%)
  - Zapalenie nosa i gardła: 4 (7%) vs 1 (2%)
  - Infekcje górnych dróg oddechowych: 3 (5%) vs 2 (4%)
  - Zakażenia układu moczowego: 1 (2%) vs 3 (5%)
  - Zaburzenia tkanki mięśniowo-szkieletowej i tkanki łącznej: 10 (18%) vs 4 (7%)
  - Bóle stawów: 3 (5%) vs 1 (2%)
  - Ból pleców: 3 (5%) vs 1 (2%)
  - Ból kończyn: 1 (2%) vs 0 (0%)
  - Zaburzenia układu nerwowego: 6 (11%) vs 4 (7%)
  - Ból głowy: 4 (7%) vs 2 (4%)
  - Urazy, zatrucia i postępowanie w przypadku powikłań: 7 (12%) vs 2 (4%)
  - Upadek: 3 (5%) vs 0 (0%)
- Jakiegokolwiek łagodnych AEs wymagających leczenia: 31 (54,4%) vs 18 (31,6%)
- Jakiegokolwiek umiarkowanych AEs wymagających leczenia: 13 (22,8%) vs 11 (19,3%)
- Jakiegokolwiek poważnych AEs wymagających leczenia: 4 (7,0%) vs 1 (1,8%)
- Jakiegokolwiek ciężkich AEs: 3 (5,3%) vs 1 (1,8%)
- Ciężkie AEs związane przyczynowo i/lub czasowo z leczeniem: 1 (1,8%) vs 1 (1,8%)
- AEs związane przyczynowo i/lub czasowo z leczeniem: 29 (50,9%) vs 19 (33,3%)
- AE związane przyczynowo z leczeniem: 17 (29,8%) vs 10 (17,5%)
- AE związane czasowo z leczeniem: 29 (50,9%) vs 19 (33,3%)
- AE prowadzące do wycofania leczenia: 1 (1,8%) vs 0 (0%)
- AE prowadzące do wykluczenia z badania: 1 (1,8%) vs 0 (0%)

PATH (publikacje van Schaik 2016, van Schaik 2018, plakat Brill 2018; NCT01545076)

### Bezpieczeństwo, SCIg 0,04 g/kg mc. vs PBO

- AEs występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, N = 58 vs N = 57
  - Jakiegokolwiek AEs wymagające leczenia: 30 (52%) vs 21 (37%)
  - Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania: 18 (31%) vs 6 (11%)
  - Zmęczenie: 0 (0%) vs 1 (2%)
  - Reakcje miejscowe: 17 (29%) vs 4 (7%)
  - Rumień w miejscu wstrzyknięcia: 10 (17%) vs 0 (0%)
  - Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia: 6 (10%) vs 2 (4%)
  - Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia: 3 (5%) vs 1 (2%)
  - Wzrost ciepoty tkanek w miejscu wstrzyknięcia: 3 (5%) vs 0 (0%)
  - Ból w miejscu wstrzyknięcia: 2 (3%) vs 2 (4%)
  - Świąd w miejscu wstrzyknięcia: 2 (3%) vs 0 (0%)
  - Wynacznienie w miejscu wstrzyknięcia: 1 (2%) vs 0 (0%)
  - Naciek w miejscu wstrzyknięcia: 0 (0%) vs 1 (2%)
  - Krwaki w miejscu wstrzyknięcia: 0 (0%) vs 1 (2%)
  - Zakażenia i zarażenia: 6 (10%) vs 8 (14%)
  - Zapalenie nosa i gardła: 2 (3%) vs 1 (2%)
  - Infekcje górnych dróg oddechowych: 2 (3%) vs 2 (4%)
  - Zakażenia układu moczowego: 0 (0%) vs 3 (5%)
  - Zaburzenia tkanki mięśniowo-szkieletowej i tkanki łącznej: 6 (10%) vs 4 (7%)
  - Bóle stawów: 1 (2%) vs 1 (2%)
  - Ból pleców: 1 (2%) vs 1 (2%)
  - Ból kończyn: 3 (5%) vs 0 (0%)
  - Zaburzenia układu nerwowego: 6 (10%) vs 4 (7%)
  - Ból głowy: 4 (7%) vs 2 (4%)
  - Urazy, zatrucia i postępowanie w przypadku powikłań: 3 (5%) vs 2 (4%)
  - Upadek: 1 (2%) vs 0 (0%)
- Jakiegokolwiek łagodne AEs wymagające leczenia: 25 (43,1%) vs 18 (31,6%)
- Jakiegokolwiek umiarkowane AEs wymagające leczenia: 9 (15,5%) vs 11 (19,3%)
- Jakiegokolwiek poważne AEs wymagające leczenia: 3 (5,2%) vs 1 (1,8%)
- Jakiegokolwiek ciężkie AEs: 2 (3,4%) vs 1 (1,8%)
- Ciężkie AEs związane przyczynowo i/lub czasowo z leczeniem: 1 (1,7%) vs 1 (1,8%)
- AEs związane przyczynowo i/lub czasowo z leczeniem: 27 (46,6%) vs 19 (33,3%)
- AE związane przyczynowo z leczeniem: 20 (34,5%) vs 10 (17,5%)
- AE związane czasowo z leczeniem: 25 (43,1%) vs 19 (33,3%)
- AE prowadzące do wycofania leczenia: 2 (3,4%) vs 0 (0%)
- AE prowadzące do wykluczenia z badania: 1 (1,7%) vs 0 (0%)

analiza *relapse* – pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu z powodów innych niż nawrót CIDP zostali uznani za osoby bez nawrotu choroby;

analiza *mixed-case* – pacjenci, którzy mieli nawrót, w tym chorzy, którzy byli wykluczeni z udziału w badaniu po decyzji badacza (z uwagi na bezpieczeństwo lub ogólny stan zdrowia, które mogły ulec pogorszeniu) lub którzy otrzymali leczenie zabronione byli porównywani z pacjentami bez nawrotu choroby, w tym pacjentami, którzy zostali wykluczeni z innych przyczyn;

analiza *complete case* – pacjenci z nawrotem byli porównywani z chorymi bez nawrotu, z wykluczeniem chorych którzy byli wykluczeni z udziału w badaniu

### Uwagi

- rekrutacja: od 12 marca 2012 r. do 20 września 2016 r.
- randomizacja: za pomocą interaktywnego systemu aktywowanego głosem oraz systemu odpowiedzi komputerowej (IWRS) dostarczonego przez firmę Parexel w stosunku 1:1:1, z alokacją chorych w blokach po 6, stratyfikowaną regionem geograficznym (Japonia lub nie-Japonia)
- zaślepienie: podwójne: w celu podtrzymania zaślepienia badany lek oraz placebo dostarczane były w jednakowych opakowaniach, nie różniących się sposobem zamykania czy przechowywania, kolorem lub sposobem pienienia się płynu. W badaniu zastosowano również dodatkową procedurę zmniejszającą szansę na odsłepienie badania, polegającą na zatrud-

PATH (publikacje van Schaik 2016, van Schaik 2018, plakat Brill 2018; NCT01545076)

nieniu dwóch niezależnych zespołów lekarzy: pierwszy z nich odpowiedzialny był za leczenie i bezpośredni kontakt z pacjentem, obejmujący ocenę wszelkich parametrów związanych z chorym i ocenę zdarzeń niepożądanych, podczas gdy drugi z lekarzy oceniał wyłącznie parametry związane ze skutecznością i nie miał dostępu do żadnych danych gromadzonych przez pierwszego z lekarzy.

- populacja ITT: wszyscy chorzy poddani randomizacji
- populacja oceny bezpieczeństwa: wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku w badaniu

## 17.8.2 Badania bez randomizacji – faza wydłużona badania PATH

Tabela 108. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania PATH OLE.

PATH OLE (publikacja PATH OLE 2019); NCT02027701 (IgPro20\_3004; EudraCT Number: 2013-004157-24)

Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy bez grupy kontrolnej
Zaślepienie	brak
Skala NICE	6/8
Liczba ośrodków	33 w 11 krajach (USA, Australia, Kanada, Czechy, Francja, Niemcy, Włochy, Japonia, Holandia, Hiszpania, UK)
Okres obserwacji	49 tygodni (w tym 48 tygodni leczenia)
Oszacowanie wielkości próby	Zaplanowano zakwalifikowanie 70 chorych.
Analiza statystyczna	<u>Analiza skuteczności</u> – wszyscy pacjenci włączeni do badania ( <i>total set</i> )
	<u>Analiza bezpieczeństwa</u> – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę SCIg 0,2 g/kg mc. ( <i>safety data set</i> )
Punkty końcowe	<u>Analiza skuteczności:</u>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana wyniku całkowitego, dopasowanego INCAT</li> <li>• czas do pierwszego nawrotu CIDP</li> <li>• zmiana siły mięśniowej MRC</li> <li>• zmiana wyniku I-RODS</li> <li>• zmiana siły chwytu</li> </ul>
	<u>Analiza bezpieczeństwa</u>
Interwencja i komparatory	
<u>Interwencja:</u> immunoglobulina IgPro20 w dawce 0,2 g/kg mc./tydzień (stężenie 20%; 200 mg/ml)	
U chorych doświadczających nawrotu CIDP była możliwość zwiększenia dawki do 0,4 g/kg mc.; leczenie było kontynuowane do zakończenia pełnego okresu obserwacji.	
Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ ukończenie 25-tygodniowego okresu leczenia SCIg w badaniu PATH lub zastosowanie z powodzeniem leczenia nawrotu CIDP w trakcie stosowania SCIg</li> <li>▪ wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu</li> </ul>

PATH OLE (publikacja PATH OLE 2019); NCT02027701 (IgPro20\_3004; EudraCT Number: 2013-004157-24)

<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci, których nie można było włączyć bezpośrednio po okresie leczenia w badaniu PATH</li> <li>nowozdiagnowane schorzenia w trakcie badania PATH i/lub zachowania socjalne (np. uzależnienie od alkoholu, leków lub narkotyków), które w ocenie badaczy mogłyby u chorego zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu, wpływać na ocenę leczenia i/lub wpływać na przebieg badania</li> </ul>			
<b>Charakterystyka populacji</b>	Wiek, średnia (SD) [lata]	Wiek, n (%)	Płeć męska, n (%)	Rasa, n (%)
SClg 0,2 g/kg mc. N=82	57,57 (13,224)	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;18-65 lat: 55 (67,1%)</li> <li>≥65 lat: 27 (32,9%)</li> </ul>	50 (61,0%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>biała: 70 (85,4%)</li> <li>azjatycka: 10 (12,2%)</li> <li>Indianie Amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski: 1 (1,2%)</li> <li>nieznana: 1 (1,2%)</li> </ul>
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Nie przedstawiono oceny.			
<b>Przeptyw chorych</b>	Pacjenci włączeni do próby	Przerwanie badania	Ukończenie leczenia	Ukończenie badania
SClg 0,2 g/kg mc. n (%*)	82	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 16 (19,5%*)</li> <li>AEs: 3 (3,7%*)</li> <li>brak skuteczności: 8 (9,8%*)</li> <li>decyzja badacza: 2 (2,4%*)</li> <li>wycofanie zgody: 3 (3,7%*)</li> </ul>	66 (80,5%*)	66 (80,5%*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

## Wyniki

### Analiza skuteczności

- zmiana wyniku całkowitego, dopasowanego INCAT (n = 80), mediana (zakres): 0,0 (-3 do 6)
- czas do pierwszego nawrotu CIDP, mediana (zakres): 266,0 dni (95% CI: 225,0; nie osiągnięto)
- zmiana siły mięśniowej MRC (n = 78), mediana (zakres): 0,0 (-23 do 18)
- zmiana wyniku I-RODS (n = 71), mediana (zakres): 0,0 (-76 do 33)
- zmiana siły chwytu (n = 79), mediana (zakres): -0,7 kPa (-80 do 27)

### Analiza bezpieczeństwa

AEs	SClg 0,2 g/kg mc. (N=82; liczba podań = 5553)	
	n* (%)	liczba zdarzeń (częstość/wstrzyknięcie)
Jakiegolwiek AEs	62 (75,6%)	bd. (0,032)
łagodne AEs	51 (62,2%)	bd. (0,024)
umiarkowane AEs	24 (29,3%)	bd. (0,006)
poważne ( <i>severe</i> ) AEs	8 (9,8%)	bd. (0,002)
AEs związane z leczeniem	21 (25,6%)	bd. (0,011)
Ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs	7 (8,54%)	bd. (0,001)
<b>AEs u ≥ 5% pacjentów</b>	<b>SClg 0,2 g/kg mc. (N=82)</b>	

PATH OLE (publikacja PATH OLE 2019); NCT02027701 (IgPro20\_3004; EudraCT Number: 2013-004157-24)

	n (%)	liczba zdarzeń
Jakiegokolwiek AEs	25 (30,49%)	bd.
Zaburzenia układu nerwowego: ból głowy	4 (4,88%)	5
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej: miejscowe zaczerwienienie w miejscu podania	7 (8,54%)	9
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej: uogólnione zaczerwienienie w miejscu podania	7 (8,54%)	9
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej: obrzęk miejscowy w miejscu podania	9 (10,98%)	11
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej: obrzęk uogólniony w miejscu podania	9 (10,98%)	11
Infekcje i zakażenia: zapalenie nosa i gardła	11 (13,41%)	13
SAEs <sup>1</sup>	SClg 0,2 g/kg mc. (N=82), n (%)	
Ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs	7 (8,54%)	
Zgony	0 (0,0%)	
Zgony spowodowane AEs	0 (0,0%)	
Zaburzenia kardiologiczne: trzepotanie przedsionków	2 (2,44%)	
Zaburzenia układu oddechowego, płuc i śródpiersia: posocznica płuc	1 (1,22%)	
Zaburzenia układu odpornościowego: nawrót CIDP	1 (1,22%)	
Zaburzenia układu nerwowego: kompresja nerwów	1 (1,22%)	
Zaburzenia układu pokarmowego: zaleganie kału	1 (1,22%)	
Zaburzenia nerek i układu moczowego: zakażenia dróg moczowych	1 (1,22%)	
Zaburzenia układu wątrobowo-żółciowego: perforacja woreczka żółciowego	1 (1,22%)	
Zaburzenia układu mięśniowego i tkanki łącznej: ból pleców	1 (1,22%)	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 żadne z występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane za związane z leczeniem (*casually related*).

#### Uwagi

- badanie to ma status próby zakończonej, a jej metodykę i wyniki opublikowano na portalach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* (PATH OLE 2019). W związku z powyższym opis tego badania jest ograniczony
- badanie miało na celu ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa podania podskórnej immunoglobuliny ludzkiej normalnej

### 17.8.3 Badania bez randomizacji

Tabela 109. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Cocito 2017*.

Cocito 2017						
Metodyka						
Rodzaj badania	prospektywne badanie bez grupy kontrolnej					
Zaślepienie	brak					
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT			IVA	
Liczba ośrodków	1	Sponsor			Associazione Neuropatie Croniche Piemonte ONLUS	
Okres obserwacji	6 miesięcy					
Oszacowanie wielkości próby	Nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby.					
Analiza statystyczna	Dane kliniczne z okresu leczenia konwencjonalnego vs bolus porównywano za pomocą testu sumy rang Wicoxona. Stężenie IgG w surowicy w różnych punktach czasowych porównywano za pomocą testu Freidmana. Dane przedstawiano w postaci średnich $\pm$ SD. Przyjęto próg istotności statystycznej $p < 0,05$ .					
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena R-ODS</li> <li>• ocena jakości życia LQI I</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>					
Interwencja i komparatory						
Leczenie oceniane:						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunoglobulina ludzka normalna w stężeniu 20% podawana podskórnie (Hizentra) za pomocą programowalnej pompy infuzyjnej sprzężonej ze strzykawką o pojemności 50 ml połączoną z dwiema podskórnymi igłami motylkowymi.</li> <li>• <u>podanie konwencjonalne</u>: SCIg w dawce 1 g/kg mc./miesiąc podawane co tydzień, w zależności od masy ciała chorego w 1-2 kolejno następujących po sobie dniach. Dawka leku na końcu okresu leczenia SCIg w podaniu konwencjonalnym wyniosła 1 g/kg mc./miesiąc (średnio 75 g/miesiąc [SD: 14], zakres: 50-80).</li> </ul>						
W trakcie badania nie odnotowano przypadków utraty z obserwacji i/lub dostosowania dawki leków.						
Populacja						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnoza kliniczna CIDP zgodnie z kryteriami EFNS/PNS z 2010 r.</li> <li>• Leczenie IVIg w comiesięcznym schemacie podań (w dawce 1-2 g/kg mc./miesiąc)</li> <li>• Potwierdzone nawracające objawy pomiędzy kolejnymi podaniami IVIg (<i>wear off effect</i>)</li> <li>• Długotrwała odpowiedź na leczenie SCIg zdefiniowana jako stabilny klinicznie wynik INCAT w ciągu <math>\geq 6</math> miesięcy</li> </ul>					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masa ciała <math>&gt;80</math> kg</li> <li>• Występowanie skórnych zdarzeń niepożądanych utrzymujących się <math>&gt; 24</math> godz. po podaniu SCIg</li> </ul>					
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia masa ciała (zakres) [kg]	Średni czas trwania choroby (SD) (zakres) [lata]	Wiek w momencie wystąpienia choroby, średnia (SD) (zakres) [lata]
SCIg 20%	7	63,17 (16,42)	6 (86)	66,17 (10,68)	13,17 (6,59)	50,00 (20,25)

**Cocito 2017**

(35-82)

(47-77)

(7-25)

(19-72)

**Przebieg chorych:** Do badania włączono 7 pacjentów. Nie podano informacji o chorych utraconych z obserwacji.

**Wyniki****Skuteczność:**

- Wyniki oceny R-ODS, średnia (SD): 36,1 (9,67)
- Wyniki oceny jakości życia:
  - LQI I, % (SD): 94,79 (3,39)
  - LQI II, % (SD): 91,89 (4,60)
  - LQI III, % (SD): 96,49 (2,78)
  - LQI IV, % (SD): 65,38 (7,99)
- **Bezpieczeństwo:** wszyscy pacjenci przeszli z leczenia SCIg określanego jako konwencjonalne (odpowiadające podaniu produktu leczniczego Hizentra w dawkowaniu zgodnym z ChPL) na podanie bolus bez znaczących zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem przemijających reakcji skórnych w miejscu podania, które odnotowano w obydwu ramionach leczenia.

**Uwagi**

- Rekrutacja: marzec 2015 r.-marzec 2016 r.
- W badaniu tym chorzy otrzymywali leczenie SCIg o stężeniu 20% (produkt leczniczy Hizentra) określane przez autorów publikacji jako podanie konwencjonalne (1 g/kg mc./miesiąc, 1-3 podania w tygodniu) przez okres 6 miesięcy a następnie leczenie SCIg bolus (podania co dwa tygodnie) przez okres dalszych 6 miesięcy. Leczenie stosowane w pierwszym okresie badania było zgodne ze schematem dawkowania produktu leczniczego Hizentra opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (*ChPL Hizentra 2019*) w związku z czym niniejszych analizach uwzględniono jedynie wyniki pochodzące z tego okresu obserwacji.

Tabela 110. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Cirillo 2018*.

**Cirillo 2018****Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie bez grupy kontrolnej		
<b>Zaślepienie</b>	brak		
<b>Skala NICE</b>	5/8	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	1	<b>Sponsor</b>	badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych
<b>Okres obserwacji</b>	24 miesiące		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby.		
<b>Analiza statystyczna</b>	<p>Wszystkie dane przedstawiano w postaci średnich <math>\pm</math> SEM.</p> <p>Przyjęto próg istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>.</p> <p>Dane ze wszystkich analiz jakościowych analizowano za pomocą jednokierunkowej ANOVA, wykorzystując do porównań wielokrotnych metodę Holma-Sidaka. Do oceny innych parametrów neurofizjologicznych (w tym: bloków przewodzenia, dyspersji czasowej, szybkości przewodzenia we włóknach ruchowych, dystalnego opóźnienia motorycznego, opóźnienia fali F, amplitudy SNAP) zastosowano test proporcji. W celu oceny korelacji parametrów klinicznych (mRS, MRC, INCAT, ODSS) i neurofizjologicznych wykorzystano analizę regresji.</p>		



**Cirillo 2018**

- ocena sprawności wg mRS
- ocena sensoryczna INCAT
- Punkty końcowe**
  - ocena siły mięśniowej MRC
  - zmiana parametrów neurofizjologicznych
  - ocena ODSS

**Interwencja i komparatory****Leczenie oceniane:**

- Immunoglobulina ludzka normalna w stężeniu 20% podawana podskórnie (Hizentra) w dawce 0,4 g/kg mc./tydzień podawana w 2 infuzjach na tydzień przez 24 miesiące

**Leczenie zabronione**

- Stosowanie sterydów, plazmaferezy, innych leków immunosupresyjnych

**Populacja**

- Kryteria włączenia**
- Pacjenci z nawracającymi, symetrycznymi deficytami sensomotorycznymi z hipo/ arefleksją spełniający kryteria typowej i zdefiniowanej CIDP wg EFNS/PNS z 2010 r.
  - Chorzy wcześniej nieleczeni

**Kryteria wykluczenia** bd.

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia masa ciała (zakres) [kg]	Średni czas trwania choroby (SD) (zakres) [lata]	Wiek w momencie wystąpienia choroby, średnia (SD) (zakres) [lata]
SCIg 20%	16	61,4 (14,6) (bd)	9 (56%)*	bd.	1,3 (0,8) (bd.)	58,9 (13,9) (bd.)

**Przebieg chorych:** Do badania włączono 20 pacjentów. Z badania wykluczono 4 (20%) pacjentów z uwagi na brak odpowiedzi na leczenie IVIg.

**Wyniki****Skuteczność:**

- Wynik oceny sprawności wg mRS, średnia (SD): 12 mies.: 2,83 (2,32); 24 mies.: 1,91 (2,64)
- Wynik oceny sensorycznej INCAT, średnia (SD): 12 mies.: 14,7 (17,2); 24 mies.: 12,9 (24,4)
- Wynik oceny siły mięśniowej MRC, średnia (SD): 12 mies.: 43,9 (27,2); 24 mies.: 56,6 (28,8)
- Zmiana parametrów neurofizjologicznych, odsetek segmentów nerwowych objętych zmianą:
  - Bloki przewodzenia (CB) (n = 24 segmentów nerwowych): 12 mies.: 11,4%; 24 mies.: 1,6%
  - Dyspersja czasowa (TD) (n = 24 segmentów nerwowych): 12 mies.: 16,6%; 24 mies.: 3,2%
  - Dystalne opóźnienie motoryczne (DML) (n = 8 segmentów nerwowych): 12 mies.: 65,8%; 24 mies.: 52,0%
  - Szybkość przewodzenia we włóknach ruchowych (MCV) (n = 24 segmentów nerwowych): 12 mies.: 66,6%; 24 mies.: 44,0%
  - Minimalne opóźnienie fali F (n = 8 segmentów nerwowych): 12 mies.: 63,7%; 24 mies.: 39,5%
  - Czuciowy potencjał czynnościowy (SNAP) nieobecny (n = 8 segmentów nerwowych): 12 mies.: 47,9%; 24 mies.: 33,3%
  - Czuciowy potencjał czynnościowy (SNAP) zredukowany (n = 8 segmentów nerwowych): 12 mies.: 25,0%; 24 mies.: 14,5%
  - Dystalna latencja ruchowa (DML) [ms], średnia (SD): 12 mies.: 6,1 (13,2); 24 mies.: 4,6 (11,6)
  - Amplituda potencjałów czynnościowych przy stymulacji proksymalnej (pCMAP) [mV], średnia (SD): 12 mies.: 6,3 (5,6); 24 mies.: 11,6 (6,4)
  - Amplituda potencjałów czynnościowych przy stymulacji dystalnej (dCMAP) [mV], średnia (SD): 12 mies.: 8,4 (6,4); 24 mies.: 14,9 (10,8)
  - Stosunek pCMAP/dCMAP, średnia (SD): 12 mies.: 0,75 (1,2); 24 mies.: 0,77 (1,2)
  - Szybkość przewodzenia we włóknach ruchowych (MCV) [m/s], średnia (SD): 12 mies.: 35,2 (29,6); 24 mies.: 39,5 (44,4)
  - Minimalne opóźnienie fali F [m/s], średnia (SD): 12 mies.: 62,4 (61,2); 24 mies.: 48,8 (39,6)
  - Wskaźnik latencji końcowej (TLi), średnia (SD): 12 mies.: 0,28 (0,4); 24 mies.: 0,33 (0,4)

**Cirillo 2018**

- Czuciowy potencjał czynnościowy (SNAP) [ $\mu$ V], średnia (SD): 12 mies.: 2,9 (2,8); 24 mies.: 4,7 (2,4)
- Wynik oceny ODSS; średnia (SD): 12 mies.: 3,3 (6,4); 24 mies.: 2,9 (6,0)

**Bezpieczeństwo:** nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa.

**Uwagi**

- Rekrutacja: 2014-2016 r.
- Chorzy przed podaniem SClg przeszli jeden cykl leczenia IVlg (produkt leczniczy Privigen)

## 17.8.4 Badania dla porównania SClg vs IVlg

Tabela 111. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Cocito 2014*.

*Cocito 2014* (publikacje: *Cocito 2014*, *Cocito 2016*)

**Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie obserwacyjne		
<b>Zaślepienie</b>	brak		
<b>Skala NICE</b>	7/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IID
<b>Liczba ośrodków</b>	12 (Włochy)	<b>Sponsor</b>	Stowarzyszenie „Associazione Neuropatie Croniche Piemonte ONLUS”
<b>Okres obserwacji</b>	4 miesiące ( <i>Cocito 2014</i> ); 2 lata ( <i>Cocito 2016</i> )		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby.		
<b>Analiza statystyczna</b>	Zmienne ciągłe przedstawiano w postaci średnich $\pm$ SD, zakres, zmienne dichotomiczne w postaci %. Przyjęto próg istotności statystycznej $p < 0,05$ . W analizę wyników wykorzystano nieparametryczny test Wilcozona. Test Mann-Whitney, test Friedmana, model regresji proporcjonalnego hazardu Coxa i krzywe przeżycia Kaplan-Meier.		
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● MRC</li> <li>● ONLS</li> <li>● LQI</li> <li>● <i>adherence</i></li> <li>● bezpieczeństwo</li> </ul>		

**Interwencja i komparatory**

**Terapia IVlg:** IVlg w dawce 1-2 g/kg mc. miesięcznie

**Terapia SClg:** SClg, roztwór 16% u 6/87 (6,9%) lub roztwór 20% u 81/87 (93,1%) (nie przedstawiono udziału poszczególnych rodzajów SClg osobno dla chorych z CIDP).

Dawka odpowiadająca terapii IVlg podawana podskórnie 1-3 razy/tydzień, samodzielnie przez pacjenta przy pomocy pompy (chrono-speed 50, Cane S.p.a, Italy).

Średnia dawka w grupie CIDP (N = 66) wyniosła 86,5 (SD: 32,7) g (zakres: 55-200).

W publikacji *Cocito 2016* podano, że 4,4% (2/45) pacjentów wymagało zwiększenia dawki SClg o 20% odpowiednio po 6 i 38 miesiącach terapii.

*Cocito 2014* (publikacje: *Cocito 2014*, *Cocito 2016*)

### Populacja

- Kryteria włączenia**
- diagnoza CIDP lub wieloogniskowej neuropatii ruchowej (MMN)
  - terapia podtrzymująca IVIg; podanie w dwóch kolejnych dniach z wyjątkiem jednego pacjenta lezonego podaniem raz dziennie co 2 tygodnie (1 g/kg mc./ 2 tygodnie)
  - utrzymująca się odpowiedź na terapię IVIg  $\geq 6$  miesięcy
  - występowanie efektu „wear off” pomiędzy kolejnymi infuzjami (wystąpienie pomiędzy kolejnymi infuzjami jednego z objawów: pogorszenie zmęczenia, wzrost o  $\geq 1$  punkt wyniku skali ONLS, zmniejszenie o  $\geq 1$  punktu wyniku skali MRC)

- Kryteria wykluczenia**
- schorzenia współistniejące, które mogą dawać objawy neuropatii

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	Średni czas trwania terapii IVIg (SD) [lata]
	66	56,7 (14,9)	41 (62,1%)	8,6 (6,0)	$\geq 6$ miesięcy

Do badania włączono 66 pacjentów.

**Przebieg chorych** W publikacji *Cocito 2016* przedstawiono dane o przyczynach przerwania terapii SCIg: pogorszenie objawów klinicznych (n = 4), skórne AEs (n = 2, po 21 i 37 mies. terapii), wybór terapii IVIg (n = 1, po 6 mies.), trudności logistyczne (n = 1, po 6 mies.).

### Wyniki

**Skuteczność, SCIg vs IVIg:**

- **MRC**, okres obserwacji 4 miesiące (*Cocito 2014*), średnia (SD, zakres): 72,1 (SD: 9,0; 48-90) vs 69,9 (SD: 10,1; 40-80), p = 0,342
- **ONLS**, okres obserwacji 4 miesiące (*Cocito 2014*), średnia (SD, zakres): 3,1 (SD: 2,0; 0-10) vs 4,1 (SD: 2,8; 0-15), p = 0,018
  - **Ocena w skali LQI:**
    - LQI I, średnia (SD): 91,5 (7,5) vs 54,4 (21,1), p = 0,016
    - LQI II, średnia (SD): 87,7 (8,9) vs 61,8 (14,2), p = 0,021
    - LQI III, średnia (SD): 96,6 (4,5) vs 65,6 (24,0), p = 0,044
    - LQI IV, średnia (SD): 59,6 (10,2) vs 34,8 (20,3), p = 0,071
    - W publikacji *Cocito 2016* podano, że obserwowano poprawę wyniku ogólnego skali LQI wśród chorych zmieniających leczenie z IVIg na SCIg, a także pacjentów wymagających zwiększenia dawki SCIg (p = 0,048 dla LQI I, p = 0,043 dla LQI II, p = 0,042 dla LQI III, p = 0,048 dla LQI IV), podczas gdy pacjenci, którzy zostali wykluczeni z badania (z powodu nieskuteczności leczenia lub AEs) nie wykazywali poprawy w zakresie wyniku LQI I i LQI II przy poprawie dla LQI III (p = 0,046) i LQI IV (p = 0,046)

**Bezpieczeństwo, okres obserwacji 4 miesiące** (*Cocito 2014*, dane przedstawiono łącznie dla chorych na CIDP i MMN):

- AEs: SCIg vs IVIg, 19 (21,8%) vs 1 (0,01%)

W czasie leczenia IVIg odnotowano: zwiększenie ciśnienia krwi (n = 8), ból głowy (n = 8), zakrzepicę żył głębokich (n = 2), nudności (n = 1).

W czasie leczenia SCIg u 1 chorego odnotowano bolesny i swędzący rumień skórny, który wystąpił 46 dni po rozpoczęciu terapii i wymagała powrotu do terapii IVIg na dwa cykle. Po ustąpieniu rumienia leczenie SCIg zostało podjęte ponownie w innym miejscu wstrzyknięcia bez dalszych powikłań.

Częste i przejściowe reakcje skórne (zaczerwienienia) bez objawów uogólnionych, zlokalizowane w miejscach wstrzyknięcia były obserwowane często i zostały uznane za reakcje oczekiwane przy przeprowadzaniu wstrzyknięć podskórnych.

### Uwagi

- Do badania *Cocito 2014* włączono chorych na CIDP lub MMN. Wyniki skuteczności zostały przedstawione odrębnie dla pacjentów z CIDP i MMN, jednak wyniki bezpieczeństwa przedstawiano zbiorczo. W niniejszym raporcie przedstawiono dane jedynie dla chorych z CIDP

**Cocito 2014 (publikacje: Cocito 2014, Cocito 2016)**

- Badania otrzymało 7 na 8 punktów w skali NICE (nie przyznano punktu z powodu braku informacji i konsekwentnym włączeniu pacjentów do próby)

**Tabela 112. Charakterystyka (critical appraisal) badania Cocito 2016a.**

Cocito 2016a					
Metodyka					
Rodzaj badania	Opis przypadków				
Zaślepienie	brak				
Skala NICE	4/8	Klasyfikacja AOTMiT		IVA	
Liczba ośrodków	bd.	Sponsor		Nie przedstawiono	
Okres obserwacji	6 miesięcy (24 tyg.)				
Oszacowanie wielkości próby	Nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby.				
Analiza statystyczna	Dane przedstawiano w postaci średnich $\pm$ SD, zakres.				
	W analizach wykorzystano testy nieparametryczne Wilcozona i Friedmanna, test ANOVA z pomiarami powtarzanymi, test korelacji Pearsona.				
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MRC</li> <li>• INCAT</li> <li>• siła chwytu</li> <li>• stężenie IgG w osoczu</li> </ul>				
Interwencja i komparatory					
<b>Terapia IVIg:</b> IVIg w dawce 1-2 g/kg mc. miesięcznie (zgodnie z indywidualną kliniczną odpowiedzią pacjenta), średnia dawka 1,25 (SD: 0,38) g/kg mc./miesiąc					
<b>Terapia SCIg:</b> SCIg roztwór 20% w dawce równoważnej do uprzednio stosowanej IVIg, podawana podskórnie, samodzielnie przez pacjenta przy użyciu pompy					
Populacja					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoza CIDP</li> <li>• terapia podtrzymująca IVIg <math>\geq</math> 6 miesięcy</li> <li>• występowanie efektu „wear-off” pomiędzy kolejnymi infuzjami (zwiększenie o <math>\geq</math> 1 wyniku skali IN-CAT i/lub zmniejszenie <math>\geq</math> 1 punkt wyniku skali MRC)</li> </ul>				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie przedstawiono</li> </ul>				
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	Średni czas trwania terapii IVIg (SD) [lata]
	8	56 (16)	bd	9 (6)	$\geq$ 6 miesięcy
Przeływ chorych	Do badania włączono 8 pacjentów. Nie przedstawiono danych o utracie chorych z badania.				
Wyniki					
<b>Skuteczność:</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Stężenie IgG:</b> w czasie terapii IVIg średnie stężenie IgG w osoczu mieściło się w przedziale od 10,4 mg/ml (SD:3,7; zakres:</li> </ul>					

**Cocito 2016a**

5,8-17,3) do 41 mg/ml (SD: 9,2; zakres: 28-57) z 4-krotną fluktuacją wartości odnotowanych przed infuzją i po infuzji. Po zmianie leczenia IVIg na SClg odnotowano początkowy spadek średniego stężenia IgG od 18,9 mg/ml (SD:4,6) do 12,7 mg/ml (SD: 6,2) mg/ml w pierwszych 3 mies. leczenia (p=0,025), po którym nastąpił progresywny wzrost do 20,6 mg/ml (SD: 5,4) między 3 a 6 mies. leczenia SClg. W 6 mies. terapii SClg średnie stężenie IgG było o 98% wyższe niż w okresie przed podaniem IVIg (p=0,012), jednak o 51% niższe niż wartości odnotowane w trakcie pików podczas leczenia IVIg (p=0,001).

- **MRC:** obserwowano nieznaczne zmiany mieszczące się w zakresie od 77 (SD: 2,3) do 78 (SD: 1,9), p=0,209
- **INCAT:** obserwowano nieznaczne zmiany mieszczące się w zakresie od 2,9 (SD: 0,4) do 2,8 (SD: 0,5), p=0,921
- **Siła chwytu:** obserwowano nieznaczne zmiany mieszczące się w zakresie od 79 kPa (SD: 21) do 84 kPa (SD: 25), p=0,121. Odnotowano różnicę pomiędzy maksymalną vs minimalną wartością siły chwytu w trakcie leczenia IVIg wynoszącą 8,5 kPa (SD: 6,0), natomiast w trakcie terapii SClg zakres zmian był mniejszy i wynosił 3,1 kPa (SD: 2,0), co może wskazywać na zmniejszenie zjawiska „wear-off”, p dla porównania IVIg vs SClg = 0,096.

**Uwagi**

- Cel: ocena farmakokinetyki i odpowiedzi klinicznej

Tabela 113. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Hadden 2015*.**Hadden 2015****Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	opis przypadków		
<b>Zaślepienie</b>	brak		
<b>Skala NICE</b>	nie oceniano	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	1 (King's College Hospital, London)	<b>Sponsor</b>	badanie nie było sponsorowane ze źródeł zewnętrznych
<b>Okres obserwacji</b>	20-64 miesięcy		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	nd.		
<b>Analiza statystyczna</b>	ocena opisowa, wyniki przedstawione w postaci średnich i różnicy średnich pomiędzy grupami		
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena niepełnosprawności za pomocą skali ONLS (z ang. <i>Overall Neuropathy Limitation Scale</i>)</li> <li>• ocena siły mięśniowej w skali MRC (z ang. <i>Medical Research Council</i>)</li> <li>• satysfakcja z leczenia SClg – kwestionariusz stworzony na potrzeby badania</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>		

**Interwencja i komparatory**

**SClg:** w średniej dawce 15,1 (SD: 5,1) u 4 chorych:

- pacjent 1: Hizentra 20% w dawce 17g/tydzień
- pacjent 2: Hizentra 20% w dawce 22g/tydzień
- pacjent 3: Hizentra 20% w dawce 8g/tydzień
- pacjent 5: Vivaglobin 16%, Hizentra 20%, Gammanorm 16,5% w dawce 13,2g/tydzień

Podczas badania SClg była podawana przez pacjentów samodzielnie, zazwyczaj raz w tygodniu przy użyciu specjalnej pompy Crono. Jednorazowo podawano 20-25 ml przez 1 godzinę. Pierwsza dawka SClg była podawana tydzień po ostatniej dawce IVIg i była obliczana na podstawie dawki IVIg podzielonej przez przedział czasowy leczenia IVIg w tygodniach, zaokrąglana w

**Hadden 2015**

górną lub w dół do najbliższej całkowitej liczby.

**IVIg:** w średniej dawce 14,3 (SD: 4,9) g/tydzień u 4 chorych:

- pacjent 1: Vigam 5% w dawce 17,5 g/tydzień
- pacjent 2: Privigen 10% w dawce 20g/tydzień
- pacjent 3: Privigen 7,3% w dawce 7,3 g/tydzień
- pacjent 5: Flebogamma 5% w dawce 12,5 g/tydzień

**Populacja**

- Kryteria włączenia**
- diagnoza CIDP lub MMN zgodna z kryteriami EFNS/PNS 2010;
  - pacjenci będący na terapii IVIg, wyrażający chęć przejścia z terapii IVIg na SCIG;
  - pacjenci nadający się do leczenia SCIG wg badania lekarzy neurologów;
  - pacjenci wymagający małych dawek IVIg (<25g/tydzień);

- Kryteria wykluczenia**
- nie przedstawiono

Charakterystyka populacji	N	Wiek, średnia (SD) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	Średni czas trwania terapii IVIg (SD) [lata]
SCIG	4	64,5 (8,9)*	3 (75%)*	bd.	9,2 (7,4)*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

**Wyniki****Skuteczność kliniczna, MRC podczas IVIg; MRC podczas SCIG (zmiana)**

- pacjent 1: 69,5; 70,0 (0,5)
- pacjent 2: 68,0; 70,0 (2,0)
- pacjent 3: 69,0; 69,0 (0)
- pacjent 5: 70,0; 70,0 (0)

**Skuteczność kliniczna, ONLS podczas IVIg; ONLS podczas SCIG (zmiana)**

- pacjent 1: 2; 3; (1)
- pacjent 2: 4; 4 (0)
- pacjent 3: 4; 4 (0)
- pacjent 5: bd.<sup>^</sup>; 5 (-)

**Satysfakcja z leczenia SCIG**

Odnotowano, że 3 (75%) osoby zgłosiły, że nie potrzebują pomocy przy podawaniu immunoglobuliny w domu, a jedna osoba (25%) wymagała okazjonalnej pomocy innych osób przy podawaniu leczenia.

**Analiza bezpieczeństwa**

- pacjent 5 po zmianie leczenia z produktu Vivaglobin (z powodu wycofania z obrotu) na Hizentra zgłosił takie objawy jak: wysypka pokrzywkowa i ogólne złe samopoczucie, w związku z powyższym zmieniono leczenie na Gammanorm, po którym nie odnotowano żadnych działań niepożądanych
- 2 (50%) pacjentów zgłosiło łagodne zmęczenie

<sup>^</sup> dane dotyczące punktacji w skali ONLS przed przejściem na leczenie SCIG dla pacjenta 5 nie były dostępne, ponieważ rozpoczął on terapię podskórnymi immunoglobulinami przed przystąpieniem do badania

**Uwagi**

- w publikacji przedstawiono również wyniki badań dla pacjentów z rozpoznaniem MMN, którzy byli leczeni SCIG, jako terapia podtrzymująca, jednak wyniki dla tej populacji nie zostały przedstawione w niniejszym raporcie.

Tabela 114. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Markvardsen 2014*.

Markvardsen 2014	
Metodyka	
Rodzaj badania	faza wydłużonej obserwacji dla badania RCT
Zaślepienie	<i>open-label</i>
Skala NICE	6/8
	Klasyfikacja AOTMiT IID
Liczba ośrodków	1 (Dania) Sponsor Nie przedstawiono
Okres obserwacji	1 rok
Oszacowanie wielkości próby	nd.
Analiza statystyczna	punkty końcowe zostały przedstawione jako średnia zmian w poszczególnych okresach obserwacji (3, 6 i 12 miesięcy). Wyniki przedstawiono w postaci średnich z zakresem przedziałów ufności oraz median i ich zakresami. Dla głównych punktów końcowych ustanowiono próg istotności statystycznej na poziomie 0,025, a dla drugorzędowych punktów końcowych – 0,05.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana izokinetycznej siły mięśniowej (IKS, z ang. <i>isokinetic muscle strength</i>) – ocena za pomocą dynamometru</li> <li>ocena siły uścisku – trzykrotny pomiar dla każdej z kończyn górnych przy użyciu dynamometru JAMAR</li> <li>ocena siły mięśniowej w skali MRC (z ang. <i>Medical Research Council</i>) – punktacja w zakresie od 0 (brak skurczu) do 5 (prawidłowa siła skurczu). Oceniano mięśnie: odwodziciele stawu ramiennego, prostowniki/zginacze stawu łokciowego oraz nadgarstkowego, stawu biodrowego, kolanowego oraz mięśnie zginacze grzbietowe kostki. Całkowita liczba punktów wynosiła 90</li> <li>9-HPT (z ang. <i>nine-hole peg test</i>)</li> <li>40-MWT (z ang. <i>40-m walking test</i>)</li> <li>stężenie IgG w osoczu</li> <li>ocena niesprawności (ODSS, z ang. <i>overall disability sum score</i>) – ocena przed przystąpieniem do badania, przed infuzją IVIg oraz 12 miesięcy po leczeniu SCiG</li> </ul>
Interwencja i komparatory	
<p><b>SCiG:</b> SCiG, lek Subcuvia (16%), immunoglobulina ludzka normalna, w średniej dawce 0,33 (zakres: 0,20-051) g/kg mc./tydzień (28 g/tydzień, zakres: 15-47,5), dawka SCiG była indywidualnie dobierana w zależności od wyjściowej dawki IViG na początku badania.</p> <p>Pierwszą iniekcję podawano w szpitalu pod nadzorem pielęgniarki, następne chory administrował samodzielnie w domu; iniekcje podawano 2-3 razy w tygodniu w maksymalnej objętości 20 ml/miejsce wkłucia, pojedyncza procedura obejmowała 4 miejsca wkłucia a infuzja trwała od 0,5 do 2 godzin.</p> <p><b>IVIg:</b> Lek Kiovig, nie przedstawiono informacji odnośnie dawkowania (dane z publikacji <i>Markvardsen 2013</i>).</p>	
Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>diagnoza CIDP postawiona na podstawie kryteriów EFNS/PNS</li> <li>uczestnictwo w badaniu oceniającym SCiG vs placebo (<i>Markvardsen 2013</i>)</li> <li>pacjenci odpowiadający na leczenie IViG ze zjawiskiem „końca dawki” (z ang. <i>end-of-dose</i>)</li> <li>utrzymująca się poprawa w zakresie siły mięśniowej podczas 12-tygodniowego leczenia SCiG lub pogorszenie podczas leczenia placebo (w badaniu <i>Markvardsen 2013</i>)</li> </ul>
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>reakcje alergiczne względem IgG</li> <li>ciąża lub karmienie piersią</li> </ul>

**Markvardsen 2014**

- wydłużony czas krzepnięcia krwi
- nowotwory lub inne ciężkie schorzenia kliniczne
- brak zmniejszenia siły mięśniowej podczas terapii PBO w badaniu *Markvardsen 2013*

Charakterystyka populacji	N	Wiek, średnia (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Średni czas trwania choroby (zakres) [lata]	Średni czas trwania terapii IVIg (SD) [lata]
SCIg	16 <sup>^</sup>	56 (36-72)	12 (70,6%*)	3 (1-18)	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup> charakterystyki wyjściowe dotyczą 17 chorych, z uwzględnieniem 1 pacjenta utraconego następnie z obserwacji (nie był uwzględniany w dalszych obliczeniach).

**Wyniki****Skuteczność kliniczna, mediana (zakres) – pomiar wyjściowy; 3 miesiąc; 6 miesiąc; 12 miesiąc:**

- MRC, średnia (n = 15): 87 (77-90); 89 (76,5-90), p < 0,05; 88,5 (78,5-90), p < 0,05; 89,0 (79,5-90), p < 0,05
- Siła uścisku, kg, (n = 16): 31,5 (13,7-47,5); 30,7 (10,9-43,5); 33,4 (15,0-43,4); 32,1 (11,9-50,84)
- 9-hole peg test, s, (n = 16): 20,5 (14,8-46,1); 20,2 (14,9-64,0); 20,4 (14,8-88,6); 19,6 (15,6-63,1)
- 40-m walk test, s, n = 16: 23,3 (15,5-34,0); 23,2 (14,1-34,9); 23,2 (13,2-36,9); 23,6 (12,1-37,0)
- Poziom IgG, g/l, n = 12: 23,2 (17,2-29,4); 19,8 (12,7-30,1); 21,1 (12,4-26,7); 21,3 (13,2-27,2)
- Wzrost izokinetycznej siły mięśniowej, % wartości prawidłowej: 5,7 (-0,3 do 11,8); 8,2 (0,5 do 15,8); 6,8 (-1,7 do 15,2)
- ODSS, AU, średnia (95% CI): 3,1 (1,7; 3,6); bd.; bd.; 2,7 (2,1; 4,1), p = 0,14

**Uwagi**

- faza wydłużona badania, brak zaślepienia, okres obserwacji 12 miesięcy; badanie pacjentów w 3, 6, a następnie w 12 miesiącu obserwacji
- wszystkie badania zostały przeprowadzone przez jednego lekarza w Aarhus University Hospital
- pacjenci byli rekrutowani do badania na oddziale neurologicznych w szpitalu w Danii Aarhus University Hospital, Odense University Hospital i Rigshospitalet w Kopenhadze
- badania otrzymało 6 na 8 punktów w skali NICE (nie przyznano punktu z uwagi na jego przeprowadzenie w jednym ośrodku oraz z powodu braku informacji i konsekwentnym włączaniu pacjentów do próby)

Tabela 115. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Yoon 2015*.**Yoon 2015****Metodyka**

Rodzaj badania	opis przypadków		
Zaślepienie	-		
Skala NICE	nie oceniano	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	bd.	Sponsor	CSL Behring
Okres obserwacji	do 8 lat		
Oszacowanie wielkości próby	bd.		
Analiza statystyczna	wyniki zostały przedstawione w formie opisowej		



## Yoon 2015

## Punkty końcowe

- ocena siły mięśniowej w skali MRC (z ang. *Medical Research Council*) – ocena siły mięśniowej przeprowadzana przez doświadczonego neurologa co 6 miesięcy; punktacja w zakresie od 0 (całkowity niedowład) do 60 (prawidłowa siła mięśniowa); wynik stanowi sumę punktów 6 mięśni (trzy z kończyny dolnej i trzy z kończyny górnej) po obu stronach, każdy mięsień oceniany jest w zakresie od 0 do 5 punktów.

## Interwencja i komparatory

## Terapia SClg

Pacjent nr 1: SClg 16% w dawce 0,7 g/kg mc./4 tygodnie (objętość iniekcji 360 ml/wlew/4 tygodnie) przez dwa lata; następnie zmieniono stężenie SClg na 20% utrzymując taką samą dawkę, ale redukując objętość iniekcji – 288 ml/wlew/4 tygodnie;

Pacjent nr 2: SClg 16% w dawce 0,3 g/kg mc./4 tygodnie (objętość infuzji 360 ml/wlew/4 tygodnie), następnie dawkę zwiększono do 0,45 g/kg mc./4 tygodnie (250 ml objętość infuzji/4 tygodnie); następnie terapię zmieniono na SClg 20% w takiej samej dawce (200 ml objętość infuzji/4 tygodnie)

Pacjent nr 3: SClg 20% w dawce 0,4 g/kg mc./4 tygodnie (objętość iniekcji 120 ml/wlew/4 tygodnie, dawka 6 g/tydzień) SClg podawane za pomocą specjalnej pompy z maksymalną pojemnością strzykawki 20 lub 50 ml.

## Terapia IVIg

Pacjent nr 1: IVIg początkowo 2 g/kg mc. przez 3 dni, następnie 0,5 g/kg mc./4 tygodnie co 6 tygodni przez 6 lat

Pacjent nr 2: IVIg początkowo 2 g/kg mc. przez 3 dni, następnie 0,3 g/kg mc./4 tygodnie co 12 tygodni przez 1 rok

Pacjent nr 3: IVIg początkowo 1,5 g/kg mc. przez 3 dni, następnie 0,75 g/kg mc./4 tygodnie co 8 tygodni przez 1 rok

## Populacja

**Kryteria włączenia** • diagnoza CIDP, MMN, IBM oraz MG

**Kryteria wykluczenia** • nie przedstawiono

Charakterystyka populacji	N	Wiek, średnia (SD) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Średni czas trwania choroby (zakres) [lata]	Średni czas trwania terapii IVIg (SD) [lata]
SClg	3	61,3 (0,9)*	1 (33%)*	bd.	2,7 (2,4)*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

## Wyniki

## Analiza skuteczności; MRC podczas IVIg; MRC po 2 latach SClg:

- pacjent 1: 52; 52
- pacjent 2: 56; 56
- pacjent 3: 47; 50

## Analiza bezpieczeństwa:

- pacjent 1: łagodny obrzęk i zaczerwienienie w miejscu podania; objawy poprawiły się podczas trwania terapii;
- pacjent 2: łagodne zaczerwienienie w miejscu podania; objawy poprawiły się podczas trwania terapii;
- pacjent 3: łagodne zaczerwienienie w miejscu podania; objawy poprawiły się podczas trwania terapii.

## Uwagi

- publikacja zawierała również wyniki pacjentów z MMN, IBM oraz MG, opisano wyłącznie dane dla pacjentów z CIDP.

### 17.8.5 Badanie RCT ICE (IVIg vs PBO)

Tabela 116. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ICE.

ICE (publikacje Hughes 2008; NCT00220740)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	7 (R3; B2; W2) <span style="float: right;">Klasyfikacja AOTMIT IIA</span>
Liczba ośrodków	33 (Europa w tym Polska, Ameryka Północna i Południowa, Izrael) <span style="float: right;">Sponsor Grifols Therapeutics LLC</span>
Okres obserwacji	24 tygodnie (faza rozszerzona)
Oszacowanie wielkości próby	oszacowano, że potrzeba próby 49 pacjentów w każdej grupie chorych, aby uzyskać 80% moc statystyczną wykrycia różnic, przy założeniu, że odsetek odpowiedzi będzie wynosił 15% w grupie placebo oraz 40% w grupie IVIg. Zakładając 10% odsetek utraty z badania, oczekiwano, że do badania należy zakwalifikować 55 osób w każdej z grup
Analiza statystyczna	analiza skuteczności – w fazie rozszerzonej badania została przeprowadzona na populacji 57 pacjentów, którzy otrzymali IVIg oraz odpowiedzieli na leczenie w pierwszej fazie badania lub w etapie <i>crossover</i> ( <i>adjusted-INCAT responders</i> ) analiza bezpieczeństwa – została przedstawiona wspólnie dla wszystkich faz badania w badaniu przyjęto poziom istotności $p < 0,05$
Punkty końcowe	<b>pierwszorzędowe:</b> odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie mierzona za pomocą <i>adjusted-INCAT</i> (aINCAT) <b>pierwszorzędowe i dodatkowe:</b> zmiana siły uścisku, zmiana siły mięśniowej MRC, nawrót CIDP, prawdopodobieństwo nawrotu <b>bezpieczeństwo</b>
Interwencja i komparatory	
IVIg 1 g/kg mc.: immunoglobulina (Gamunex) w dawce 1 g/kg mc. podawana dożylnie;	
PBO: placebo (0,1% roztwór albuminy), podawane dożylnie;	
w obu grupach podanie wykonywane w 1 lub 2 dniu, co trzy tygodnie przez 24 tygodnie.	
Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli (18 lat lub więcej);</li> <li>rozpoznanie CIDP;</li> <li>postępująca lub nawracająca dysfunkcja ruchowa i czuciowa w zakresie przynajmniej jednej kończyny wynikająca z neuropatii, trwająca od dwóch miesięcy przed badaniem;</li> <li>istotna niepełnosprawność zdefiniowana za pomocą skali INCAT (2-9 punktów); uzyskanie 2 punktów w skali INCAT musi pochodzić wyłącznie z oceny niepełnosprawności kończyn dolnych;</li> <li>do fazy rozszerzonej badania ICE kwalifikowali się chorzy, którzy ukończyli pierwszą fazę badania lub fazę <i>crossover</i> z poprawą w zakresie skali INCAT utrzymującą się na poziomie <math>\geq 1</math> w porównaniu z oceną na początku badania.</li> </ul>
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie steroidów (<math>&gt;10\text{mg/d}</math> prednizonu lub jego ekwiwalentu), IVIg lub plazmaferezy w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;</li> <li>stosowanie suplementów zawierających olej rybny (kwasy tłuszczowe omega-3, posiadające działanie przeciwzapalne);</li> <li>leczenie innymi preparatami immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi (interferon lub azatio-</li> </ul>

## ICE (publikacje Hughes 2008; NCT00220740)

- pryna) w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- mielopatia lub dowody na demielinizację centralną;
  - trwałe deficyty neurologiczne będące konsekwencjami udaru mózgu;
  - uraz ośrodkowego układu nerwowego lub obwodowa neuropatia z innej przyczyny (np. cukrzyca, paraproteinemia IgM, neuropatia mocznicowa, toksyczna lub rodzinna);
  - zaburzenia ruchowe spełniające kryteria wieloogniskowej neuropatii ruchowej z blokiem przewodzenia (tj. osłabienie ruchomości kończyny dolnej bez deficytów czuciowych z 50% zmniejszeniem amplitudy potencjałów czynnościowych lub potencjału czynnościowego na obszarze proksymalnym w porównaniu ze stymulacją dystalną nerwów ruchowych);
  - choroba ogólnoustrojowa mogąca być przyczyną neuropatii.

Charakterystyka populacji <sup>^</sup>	N	Średni wiek (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Rasa biała, n(%)	Czas od pojawienia się pierwszych objawów CIDP, średnia (SD) [lata]	Czas od postawienia diagnozy CIDP, średnia (SD) [lata]
IVIg	59	50 (19-79)	31 (53)	55 (93)	5,8 (7,4)	2,4 (3,7)
PBO	58	53 (18-83)	46 (79)	52 (90)	4,8 (4,9)	1,8 (2,9)

<sup>^</sup> charakterystyka populacji przedstawiona dla populacji pacjentów zakwalifikowanych do pierwszej fazy badania.

**Wyjściowe różnice między grupami** wyjściowe wyniki punktacji w skali INCAT, MRC, ISS oraz w zakresie siły uścisku były podobne w obu grupach. W grupie placebo stwierdzono więcej mężczyzn

Liczba chorych:	Chorzy poddani pierwszej randomizacji	Chorzy włączeni do rozszerzonej fazy badania	Chorzy poddani re-randomizacji	Analiza skuteczności	Chorzy, którzy kończyli rozszerzoną fazę badania	Analiza bezpieczeństwa <sup>^</sup>
IVIg	59	bd.	43	31 (72,1%)	37 (86%)	113
PBO	58	bd.	31	26 (83,9%)	16 (51,6%)	95
łącznie	117	75	74	57 (77%)	53 (71,6%)	208

<sup>^</sup> analiza bezpieczeństwa z poszczególnych faz badania została przedstawiona łącznie w celu pełnego obrazu profilu zdarzeń niepożądanych, dane przedstawiają liczbę pacjentów narażonych na IVIg lub placebo podczas trwania całego badania.

## Wyniki

## Skuteczność kliniczna, IVIg 1 g/kg mc. vs PBO

- zmiana wyniku całkowitego aINCAT, średnia (SD): 0,1 (0,7) vs 0,4 (1,7), różnica LSM: -0,5 (95% CI: -1,2; 0,2), p = 0,181;
- zmiana siły uścisku w dłoni dominującej, średnia (SD) [kPa]: -0,8 (11,3) vs -3,9 (20,9), różnica LSM: 4,3 (95% CI: -5,0; 13,6), p = 0,353;
- zmiana siły uścisku w dłoni niedominującej, średnia (SD) [kPa]: -0,3 (11,0) vs -5,6 (22,7)\*, różnica LSM: 5,8 (95% CI: -4,1; 15,7), p = 0,247;
- zmiana siły mięśniowej MRC, średnia (SD): 0,8 (4,1) vs -1,0 (4,4), różnica LSM: 2,0 (95% CI: -0,3; 4,3), p = 0,081;
- prawdopodobieństwo nawrotu choroby: 13,0% vs 45%, HR = 0,19 (95% CI: 0,05; 0,70).

## Analiza bezpieczeństwa, IVIg vs PBO

- AE prowadzące do wycofania z badania, n (%): 0 (0,0) vs 1 (3,2), RR: 0,24 (95% CI: 0,01; 5,76), p = 0,3807.

\* analiza przeprowadzona w grupie 25 pacjentów

## Uwagi

- rekrutacja: od kwietnia 2004 do czerwca 2005;
- randomizacja: przeprowadzona przy pomocy wygenerowanych komputerowo kodów w stosunku 1:1. Osiem liczb randomizacyjnych, w czterech blokach po dwie losowe liczby zostało przypisanych początkowo do każdego ośrodka. Jeśli cen-

**ICE (publikacje Hughes 2008; NCT00220740)**

trum wymagało dodatkowych liczb losowych, otrzymywało zestaw ośmiu liczb

- zaślepienie: podwójne, w celu podtrzymania zaślepienia do placebo dodawano roztwór albumin, aby wyglądem przypominała IVIg

## Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

## Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. ....	23
Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. ....	24
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane. ....	25
Tabela 4. Kryteria PICOS. ....	25
Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej PS z metaanalizą. ....	31
Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych, ocena SClg vs IVlg w populacji CIDP. ....	33
Tabela 7. Definicja pierwszej i ostatniej wizyty oraz wizyty referencyjnej w ramach poszczególnych etapów badania <i>PATH</i> ( <i>van Schaik 2016</i> ). ....	38
Tabela 8. Charakterystyka metodyki badania <i>PATH</i> . ....	41
Tabela 9. Przepływ chorych w badaniu <i>PATH</i> ( <i>van Schaik 2018</i> ). ....	42
Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>PATH</i> , przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i> . ....	44
Tabela 11. Kryteria selekcji chorych do badania <i>PATH</i> ( <i>van Schaik 2016, van Schaik 2018</i> ). ....	47
Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu <i>PATH</i> . ....	49
Tabela 13. Opis interwencji stosowanej w badaniu <i>PATH</i> . ....	51
Tabela 14. Definicje punktów końcowych w badaniu <i>PATH</i> . ....	52
Tabela 15. Nawrót CIDP lub wykluczenie z badania; SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie <i>PATH</i> . ....	54
Tabela 16. Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego lub nawrotu; SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie <i>PATH</i> . ....	55
Tabela 17. Zmiana wyniku całkowitego INCAT; SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie <i>PATH</i> . ...	56
Tabela 18. Zmiana wyniku I-RODS; SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie <i>PATH</i> . ....	56
Tabela 19. Zmiana siły chwytu; SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie <i>PATH</i> . ....	57
Tabela 20. Zmiana stężenia IgG w surowicy; SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie <i>PATH</i> . ....	58
Tabela 21. Zmiana siły mięśniowej MRC; SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie <i>PATH</i> . ....	58
Tabela 22. Zmiana parametrów elektrofizjologicznych w poszczególnych nerwach ruchowych; SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie <i>PATH</i> . ....	59
Tabela 23. Zmiana parametrów elektrofizjologicznych; SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie <i>PATH</i> . ....	61
Tabela 24. Jakość życia wg EQ-5D; SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie <i>PATH</i> . ....	63
Tabela 25. Satysfakcja z leczenia i preferencje pacjentów; SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie <i>PATH</i> . ....	66

Tabela 26. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów; SCIg 0,2 g/kg mc. lub SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie <i>PATH</i> .....	69
Tabela 27. Zdarzenia niepożądane; SCIg 0,2 g/kg mc. lub SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie <i>PATH</i> .....	73
Tabela 28. Zdarzenia niepożądane w zależności od objętości wstrzyknięcia; badanie <i>PATH</i> .....	75
Tabela 29. Zdarzenia niepożądane w zależności od szybkości wstrzyknięcia; badanie <i>PATH</i> .....	76
Tabela 30. Reakcje w miejscu podania przypadające na poszczególne wstrzyknięcia; badanie <i>PATH</i> .....	76
Tabela 31. Charakterystyka metodyki badania <i>PATH OLE</i> .....	78
Tabela 32. Przepływ pacjentów w badaniu <i>PATH OLE</i> .....	78
Tabela 33. Kryteria selekcji chorych do badania <i>PATH OLE</i> .....	79
Tabela 34. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu <i>PATH OLE</i> .....	79
Tabela 35. Opis interwencji stosowanej w badaniu <i>PATH OLE</i> .....	80
Tabela 36. Zmiana wyniku całkowitego, dopasowanego skali INCAT; SCIg 0,2 g/kg mc.; badanie <i>PATH OLE</i> .....	81
Tabela 37. Zmiana siły mięśniowej MRC; SCIg 0,2 g/kg mc.; badanie <i>PATH OLE</i> .....	81
Tabela 38. Zmiana wyniku I-RODS; SCIg 0,2 g/kg mc.; badanie <i>PATH OLE</i> .....	82
Tabela 39. Zmiana siły chwytu; SCIg 0,2 g/kg mc.; badanie <i>PATH OLE</i> .....	82
Tabela 40. Zdarzenia niepożądane ogółem; SCIg 0,2 g/kg mc.; badanie <i>PATH OLE</i> .....	82
Tabela 41. Poszczególne zdarzenia niepożądane; SCIg 0,2 g/kg mc.; badanie <i>PATH OLE</i> .....	83
Tabela 42. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane; SCIg 0,2 g/kg mc.; badanie <i>PATH OLE</i> .....	84
Tabela 43. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji.....	85
Tabela 44. Przepływ chorych w badaniach bez randomizacji.....	86
Tabela 45. Kryteria selekcji chorych do badań bez randomizacji.....	87
Tabela 46. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach bez randomizacji.....	88
Tabela 47. Opis interwencji stosowanej w badaniach bez randomizacji.....	89
Tabela 48. Wynik oceny sprawności wg mRS; badania bez randomizacji.....	90
Tabela 49. Wynik oceny sensorycznej INCAT; badania bez randomizacji.....	90
Tabela 50. Wynik oceny MRC; badania bez randomizacji.....	91
Tabela 51. Wynik oceny R-ODS; badania bez randomizacji.....	91
Tabela 52. Zmiana parametrów neurofizjologicznych w obrębie segmentów nerwowych; badania bez randomizacji – <i>Cirillo 2018</i> .....	92
Tabela 53. Zmiana parametrów neurofizjologicznych; badania bez randomizacji – <i>Cirillo 2018</i> .....	93
Tabela 54. Wynik oceny ODSS; badania bez randomizacji.....	94
Tabela 55. Wynik oceny jakości życia; badania bez randomizacji.....	95
Tabela 56. Metodyka badań uwzględnionych w porównaniu SCIg z IVIg.....	96
Tabela 57. Zestawienie punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu SCIg z IVIg.....	97
Tabela 58. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach oceniających porównanie SCIg z IVIg.....	98

Tabela 59. Zestawienie wyjściowej charakterystyki chorych uwzględnionych w porównaniu SClg z IVlg. ....	99
Tabela 60. Opis interwencji w badaniach uwzględnionych w porównaniu SClg z IVlg. ....	100
Tabela 61. Punkty końcowe uwzględnione w porównaniu SClg z IVlg. ....	102
Tabela 62. Zestawienie wyników badań porównujących SClg vs IVlg – średnia MRC; badanie <i>Cocito 2014, Hadden 2015, Yoon 2015</i> . ....	104
Tabela 63. Wyniki oceny siły mięśniowej w skali MRC; SClg vs IVlg, publikacja <i>Markvardsen 2014</i> . ....	105
Tabela 64. Wynik oceny ONLS; SClg vs IVlg; badanie <i>Cocito 2014, Hadden 2015</i> . ....	106
Tabela 65. Wyniki oceny siły chwytu; SClg vs IVlg; publikacja <i>Markvardsen 2014</i> . ....	107
Tabela 66. Wyniki oceny stężenia IgG w osoczu; SClg vs IVlg; publikacja <i>Markvardsen 2014</i> . ....	108
Tabela 67. Ocena punktacji w skali LQI; SClg vs IVlg; badanie <i>Cocito 2014</i> . ....	109
Tabela 68. Wyniki oceny sprawności testem 9-HPT; SClg vs IVlg; publikacja <i>Markvardsen 2014</i> . ....	111
Tabela 69. Wyniki oceny sprawności testem 40-MWT; SClg vs IVlg; publikacja <i>Markvardsen 2014</i> . ....	111
Tabela 70. Wzrost izokinetycznej siły mięśniowej; badanie <i>Markvardsen 2014</i> . ....	112
Tabela 71. Wyniki oceny <i>adherence</i> ; badanie <i>Cocito 2016</i> . ....	112
Tabela 72. Charakterystyka metodyki badania <i>ICE (Hughes 2008)</i> . ....	114
Tabela 73. Przepływ chorych w badaniu <i>ICE (Hughes 2008)</i> . ....	116
Tabela 74. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>ICE</i> , przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i> . .....	117
Tabela 75. Kryteria selekcji chorych do badania <i>ICE (Hughes 2008)</i> . ....	120
Tabela 76. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu <i>ICE (Hughes 2008)</i> . ....	122
Tabela 77. Opis interwencji stosowanej w badaniu <i>ICE (Hughes 2008)</i> . ....	123
Tabela 78. Definicje punktów końcowych w badaniu <i>ICE (Hughes 2008)</i> . ....	123
Tabela 79. Zmiana wyniku całkowitego aINCAT; IVlg vs PBO; badanie <i>ICE</i> . ....	124
Tabela 80. Zmiana siły chwytu; IVlg vs PBO; badanie <i>ICE</i> . ....	125
Tabela 81. Zmiana siły mięśniowej MRC; IVlg vs PBO; badanie <i>ICE</i> . ....	125
Tabela 82. Ryzyko nawrotu CIDP lub przerwania badania; IVlg vs PBO; badanie <i>ICE</i> . ....	126
Tabela 83. Czas do wystąpienia nawrotu CIDP; IVlg vs PBO; badanie <i>ICE</i> . ....	126
Tabela 84. AE prowadzące do wycofania z badania; IVlg vs PBO; badanie <i>ICE</i> . ....	127
Tabela 85. Porównanie metodyki badań <i>PATH</i> i <i>ICE</i> . ....	128
Tabela 86. Przepływ chorych w badaniach <i>PATH</i> i <i>ICE</i> . ....	129
Tabela 87. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego <i>PATH</i> i <i>ICE</i> . ....	130
Tabela 88. Porównanie kryteriów selekcji do badań <i>PATH</i> i <i>ICE</i> . ....	132
Tabela 89. Porównanie wyjściowej charakterystyki klinicznej i demograficznej włączonej populacji do badań <i>PATH</i> i <i>ICE</i> . ....	134



Tabela 90. Porównanie interwencji stosowanej w badaniach <i>PATH</i> i <i>ICE</i> .	135
Tabela 91. Ryzyko nawrotu CIDP; porównanie pośrednie IVlg z SCIG; badania <i>PATH</i> i <i>ICE</i> .	136
Tabela 92. AEs prowadzące do wykluczenia z badania; porównanie pośrednie IVlg vs SCIG; badania <i>PATH</i> i <i>ICE</i> .	137
Tabela 93. Częstość występowania działań niepożądanych produktu leczniczego Hizentra ( <i>ChPL Hizentra 2019</i> ).	139
Tabela 94. Badania w toku oceniające produkt leczniczy Hizentra.	143
Tabela 95. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia <i>Risk of Bias Cochrane Collaboration</i> .	161
Tabela 96. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	162
Tabela 97. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	163
Tabela 98. Skala oceny niepełnosprawności CGS (z ang. <i>Clinical Grading Scale</i> ) ( <i>Hafsteinsdottir 2016</i> ).	163
Tabela 99. Skala niepełnosprawności INCAT ( <i>Breiner 2014</i> ).	164
Tabela 100. Skala całkowitego inwalidztwa (ODSS) ( <i>Kroczyk 2011, Markies 2002</i> ).	165
Tabela 101. Skala siły mięśniowej MRC ( <i>Schinwelski 2016</i> ).	166
Tabela 102. Skala oceniająca odpowiedź na leczenie oraz aktywność choroby CDAS ( <i>Gorson 2010</i> ).	167
Tabela 103. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądu systematycznego z metaanalizą.	168
Tabela 104. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	178
Tabela 105. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	179
Tabela 106. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.	180
Tabela 107. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>PATH</i> .	181
Tabela 108. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>PATH OLE</i> .	188
Tabela 109. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Cocito 2017</i> .	191
Tabela 110. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Cirillo 2018</i> .	192
Tabela 111. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Cocito 2014</i> .	194
Tabela 112. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Cocito 2016a</i> .	196
Tabela 113. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Hadden 2015</i> .	197
Tabela 114. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Markvardsen 2014</i> .	199
Tabela 115. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Yoon 2015</i> .	200
Tabela 116. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>ICE</i> .	202

## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.	36
Wykres 2. Schemat badania <i>PATH</i> .	39

---

Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>PATH</i> .....	45
Wykres 4. Metaanaliza oceny punktacji w skali MRC; SCIg vs IVIg; badania <i>Cocito 2014, Hadden 2015, Yoon 2015, Cocito 2016a</i> . ....	105
Wykres 5. Metaanaliza oceny punktacji w skali ONLS; SCIg vs IVIg; badania <i>Cocito 2014 i Hadden 2015</i> . ....	107
Wykres 6. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>ICE</i> .....	118



- Subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: a short-term nationwide study. *J Neurol* 2014; 261(11):2159-2164
- Cocito 2016** Cocito D, Merola A, Romagnolo A, Peci E, Toscano A, Mazzeo A, Gentile L, Russo M, Fazio R, Filosto M, Siciliano G, Schirinzi E, Nobile-Orazio E, Lopiano L. Subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: a different long-term clinical response?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(7):791-793
- Cocito 2016a** Cocito D, Romagnolo A, Peci E, Rosso M, Lopiano L, Milla P, Merola A. Subcutaneous vs. intravenous immunoglobulin in CIDP: pharmacokinetic and clinical response. *J Peripher Nerv Syst* 2016; 21(2):114-116
- Cocito 2017** Cocito D, Peci E, Romagnolo A, Rigaldo S, Rosso M, Lopiano L, Merola A. Subcutaneous "bolus" immunoglobulin dose in CIDP: A proof-of concept study. *J Neurol Sci* 2017; 380:54-57
- 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.
- CT 2018** Clinical trials. Immuno Globulin Intravenous (IGIV) For Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) (ICE)  
Dostęp on-line pod adresem:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00220740?term=NCT00220740&rank=1> Data ostatniego dostępu: 10.08.2018
- Dacci 2010** Dacci P, Riva N, Scarlato M, Andresen I, et al. Subcutaneous immunoglobulin therapy for the treatment of multifocal motor neuropathy: a case report. *Neurol Sci.* 2010;31(6):829–831
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009;63(6):841-54
- Eftimov 2009** Eftimov F, Vermeulen M, de Haan RJ, et al. Subcutaneous immunoglobulin therapy for multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2009;14(2):93–100
- EMA 2018** European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. EMA/261438/2018. 5 March 2018.  
Dostępne online pod adresem:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002127/WC500248234.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002127/WC500248234.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 23 kwietnia 2019 r.
- EMA 2019** European Medicines Agency. Hizentra  
Dostępne on-line pod adresem:  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hizentra#product-information-section>  
Data ostatniego dostępu: 23.04.2019
- EudraVigilance 2019** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.  
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/eudravigilance.html>  
Data ostatniego dostępu: 23.04.2019
- Faggion 2015** Faggion CM. Critical appraisal of AMSTAR: challenges, limitations, and potential solutions from the perspective of an assessor. *BMC Medical Research Methodology.* 2015;15:63.
- FDA 2019** Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (formerly AERS).

Dostępny on-line pod adresem:

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm082196.htm#QuarterlyReports>.

Data ostatniego dostępu: 23.04.2019 r.

- Gartlehner 2008** Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008; 24(2):170-7
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005; 9(26):1-134.
- Gorson 2010** Gorson KC, Schaik IN, Markies ISJ, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy disease activity status: recommendations for clinical research standards and use in clinical practice. *Journal of the Peripheral Nervous System* 15:326-333 (2010).
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- Graham 2006** Graham RC, Hughes RA. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(8):973-6.
- Hadden 2015** Hadden RD, Marreno F. Switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: improved tolerability and patient satisfaction. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8(1):14-19
- Hafsteinsdottir 2016** Hafsteinsdottir B, Olafsson E. Incidence and Natural History of Idiopathic Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: A Population-Based Study in Iceland. *Eur Neurol* 2016;75:263-268.
- Hamilton 1992** Hamilton GF, McDonald C, Chenier TC. Measurement of Grip Strength: Validity and Reliability of the Sphygmomanometer and Jamar Grip Dynamometer. *JOSPT Volume 16, Number 5, November 1992*.
- Harbo 2009** Harbo T, Andersen H, Hess A, et al. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized, single-blinded cross-over trial. *Eur J Neurol*. 2009;16:631-638
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Hughes 2008** Hughes RA, Donofrio P, Brill 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. *The Lancet Neurology* 2008; 7(2):136-144
- 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.
- Jolles 2011** Jolles S, Sleasman JW. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy with hizentra®, the First 20% SCIG preparation: A practical approach. *Adv Ther* 2011; 28(7):521-533.
- Krocicka 2011** Krocicka S, Świerczyńska A, Kaciński M. Kliniczne i neurofizjologiczne następstwa zespołu Guillain-Barre. *Przegląd Lekarski* 2011/68/11.

- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151:W65–W-94.
- Markies 2002** Markies ISJ, Schmitz PIM, van der Meche FGA, et al. Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:596-601.
- Markvardsen 2013** Markvardsen LH, Debost JC, 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. *Eur J Neurol* 2013; 20(5):836-842
- Markvardsen 2014** Markvardsen LH, Harbo T, Sindrup SH, Christiansen I, Andersen H, Jakobsen J. Subcutaneous immunoglobulin preserves muscle strength in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Neurol* 2014; 21(12):1465-1470
- Markvardsen 2017** Markvardsen LH, Harbo T. Subcutaneous immunoglobulin treatment in CIDP and MMN. Efficacy, treatment satisfaction and costs. *J Neurol Sci* 2017; 378:19-25
- Misbah 2011** Misbah SA, Baumann A, Fazio R, et al. A smooth transition protocol for patients with multifocal motor neuropathy going from intravenous to subcutaneous immunoglobulin therapy: an open-label proof-of-concept study. *J Peripher Nerv Syst.* 2011;16(2):92–97
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- 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.
- Nicolay 2005** Nicolay U, Haag S, Eichmann F, Herget S, Spruck D, Gardulf A. Measuring treatment satisfaction in patients with primary immunodeficiency diseases receiving lifelong immunoglobulin replacement therapy. *Qual Life Res.* 2005;14(7):1683-91.
- Niewiadomska 2010** Niewiadomska M. Współczesne osiągnięcia i kierunki rozwoju badań elektromiograficzno-neurograficznych. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2010; 6(1): 46–49.
- Orphanet 2018** Orphanet Report Series. Rare Disease Collection. List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order. June 2018  
Dostępne online pod adresem: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List\\_of\\_rare\\_diseases\\_in\\_alphabetical\\_order.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 6 sierpnia 2018 r.
- PATH OLE 2019** Dane udostępnione na portalach [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu). (stan na dzień: 13.03.2019).

Dostępne on-line pod adresem:

[https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02027701?show\\_locs=Y#locn](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02027701?show_locs=Y#locn)

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004157-24/results>

Data ostatniego dostępu: 13.03.2019

- Racosta 2017** Racosta JM, Sposato LA, Kimpinski K. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for chronic autoimmune neuropathies: A meta-analysis. *Muscle Nerve* 2017; 55(6):802-809
- Schinwelski 2016** Schinwelski M. Częstość występowania spastyczności u chorych po udarze mózgu. Wpływ spastyczności poudarowej na funkcjonowanie i jakość życia chorego. Praca na stopień doktora nauk medycznych. Gdańska 2016.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Turner-Stokes 2014** Turner-Stokes L, Thu A, Williams H, et al. The neurological impairment scale: reliability and validity as a predictor of functional outcome in neurorehabilitation. *Disabil Rehabil*, 2014, 26(1): 23-31.
- URPL 2019** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl>  
Data ostatniego dostępu: 23.04.2019
- Van den Bergh 2010** Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, Koski CL, Léger JM, Nobile-Orazio E, Pollard J, Sommer C, van Doorn PA, van Schaik IN; European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(3):356-63.
- van Nes 2011** van Nes SI, Vanhourree EK, Hermans M, et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology* 2011; 76:337-345.
- van Schaik 2016** van Schaik IN, Geloven N, Bril V, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Mielke O, Cornblath DR, Merkies IS. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (The PATH Study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016; 17(1):345
- van Schaik 2018** van Schaik IN, Bril V, Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Praus M, Mielke O, Durn BL, Cornblath DR, Merkies ISJ. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology* 2018; 17(1):35-46
- 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.

- 
- WHO-UMC 2019** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring.  
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>  
Data ostatniego dostępu: 23.04.2019
- Yoon 2015** Yoon MS, Gold R, Kerasnoudis A. Subcutaneous immunoglobulin in treating inflammatory neuromuscular disorders. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8(4):153-159
- Zasadzka 2017** Zasadzka E, Strzesak D, Poterska A, i wsp. Siła uścisku ręki u osób po 65 roku życia. *Geriatrics* 2017; 11:117-122.