

AESTIMO

Analiza Kliniczna

HyQvia[®]

immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej

Wersja 1.0
Kraków 2024

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Takeda Pharma Sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 20 maja 2024 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	9
Streszczenie	12
ANALIZA KLINICZNA	23
1 Cel opracowania.....	24
2 Metodyka	24
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	24
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	25
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	25
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	29
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	30
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	31
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	31
2.2 Ocena bezpieczeństwa	31
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	31
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	32
2.5 Analiza statystyczna.....	32
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	34
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	38
5 Badanie RCT ADVANCE-CIDP 1	41
5.1 Opis metodyki włączonych badań	41
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	47
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	47
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	50
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	52
5.4 Skuteczność kliniczna.....	54
5.4.1 Nawrót choroby	54
5.4.2 Czas do nawrotu choroby.....	56
5.4.3 Pogorszenie funkcjonowania pacjenta (złożony punkt końcowy)	57
5.4.4 Zmiana wyniku skali oceny niepełnosprawności INCAT	58
5.4.5 Zmiana wyniku skali oceny siły mięśniowej MRC	58
5.4.6 Zmiana wyniku oceny siły chwytu dłoni	59

5.4.7	Zmiana wyniku skali ogólnej oceny niepełnosprawności R-ODS	59
5.4.8	Ocena jakości życia i satysfakcji z leczenia	60
5.5	Bezpieczeństwo	61
6	HyQvia vs Hizentra – porównanie pośrednie	66
6.1	Zestawienie metodyki analizowanych badań.....	66
6.2	Porównanie populacji analizowanych badań.....	70
6.3	Zestawienie interwencji stosowanych w opisywanych badaniach.....	76
6.4	Zakres analiz i metodyka porównania pośredniego.....	78
6.5	Skuteczność kliniczna.....	79
6.5.1	Nawrót choroby	79
6.5.2	Zmiana wyniku skali oceny niepełnosprawności INCAT	80
6.5.3	Zmiana wyniku skali ogólnej oceny niepełnosprawności R-ODS	82
6.5.4	Zmiana wyniku skali oceny siły mięśniowej MRC	83
6.5.5	Zmiana wyniku oceny siły chwytu dłoni	85
6.5.6	Ocena jakości życia – zmiany wyniku skali EQ-VAS.....	88
6.5.7	Preferencje pacjenta odnośnie leczenia.....	90
6.6	Bezpieczeństwo	93
6.6.1	Jakiegokolwiek AEs.....	93
6.6.2	Jakiegokolwiek SAEs	94
6.6.3	Reakcje miejscowe	95
7	HyQvia vs immunoglobuliny dożylnie IVIg (komparator dodatkowy) – porównanie pośrednie.....	98
7.1	Zestawienie metodyki analizowanych badań.....	98
7.2	Porównanie populacji analizowanych badań.....	102
7.3	Zestawienie interwencji stosowanych w opisywanych badaniach.....	112
7.4	Zakres analiz i metodyka porównania pośredniego.....	114
7.5	Skuteczność kliniczna.....	115
7.5.1	Nawrót choroby	115
7.5.2	Zmiana wyniku skali oceny niepełnosprawności INCAT	116
7.5.3	Zmiana wyniku oceny siły chwytu dłoni	117
7.5.4	Zmiana wyniku skali oceny siły mięśniowej MRC	120
7.5.5	Ocena jakości życia – skala SF-36	122
7.6	Bezpieczeństwo	126
8	Immunoglobuliny podskórne SCIg vs dożylnie IVIg	128

8.1	Opis metodyki włączonych badań	128
8.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	133
8.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	133
8.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	136
8.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	137
8.4	Skuteczność kliniczna.....	140
8.4.1	Zestawienie punktów końcowych powtarzających się w badaniach porównujących SClg vs IVIg	142
8.4.1.1	Ocena siły mięśniowej MRC.....	143
8.4.1.2	Ocena niesprawności ruchowej ONLS	145
8.4.1.3	Ocena niepełnosprawności INCAT	147
8.4.1.4	Ocena ogólnej niepełnosprawności I-RODS.....	148
8.4.1.5	Ocena siły chwytu	150
8.4.1.6	Ocena ogólnej niepełnosprawności ODSS	152
8.4.1.7	Ocena stężenia IgG w osoczu.....	153
8.4.1.8	Ocena satysfakcji z leczenia i preferencji pacjentów	154
8.4.1.9	Ocena jakości życia	155
8.4.1.10	Ocena sprawności testem T25-FW	157
8.4.1.11	Adherence.....	158
8.4.2	Zestawienie punktów końcowych przedstawionych w pojedynczych badaniach porównujących SClg z IVIg.....	160
8.4.2.1	Ocena sprawności testem 9-HPT	160
8.4.2.2	Ocena siły motorycznej mięśni	160
8.4.2.3	Ocena dynamometryczna poszczególnych części ciała.....	161
8.4.2.4	Ocena sprawności testem 10-MWT.....	162
8.4.2.5	Ocena sprawności testem 40-MWT.....	162
8.4.2.6	Ocena sprawności testem 100-MWT.....	162
8.4.2.7	Zmiana izokinetycznej siły mięśniowej (IKS)	163
8.5	Bezpieczeństwo	164
8.5.1	Analiza bezpieczeństwa w badaniach porównujących SClg z IVIg	164
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	167
10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	173
11	Badania w toku	175

12	Wyniki	176
13	Dyskusja	186
14	Ograniczenia	191
15	Wnioski końcowe	194
16	Załączniki.....	196
16.1	Hizentra – badania z randomizacją.....	196
16.1.1	Opis metodyki włączonych badań.....	196
16.1.2	Charakterystyka włączonej populacji	203
16.1.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	203
16.1.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	206
16.1.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	208
16.1.4	Skuteczność kliniczna.....	210
16.1.4.1	Nawrót CIDP lub wykluczenie z badania	211
16.1.4.2	Zmiana wyniku całkowitego INCAT	213
16.1.4.3	Zmiana wyniku R-ODS	213
16.1.4.4	Zmiana siły uchwytu dłoni.....	214
16.1.4.5	Zmiana siły mięśniowej MRC.....	215
16.1.4.6	Jakość życia	215
16.1.4.7	Ocena satysfakcji z leczenia i preferencji pacjentów	216
16.1.5	Bezpieczeństwo	219
16.2	Badania RCT – IVIg versus placebo	221
16.2.1	Opis metodyki włączonych badań.....	221
16.2.2	Charakterystyka włączonej populacji	227
16.2.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	227
16.2.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	230
16.2.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	233
16.2.4	Skuteczność kliniczna.....	234
16.2.4.1	Ryzyko nawrotu CIDP	235
16.2.4.2	Zmiana wyniku całkowitego INCAT	236
16.2.4.3	Zmiana siły uchwytu dłoni.....	236
16.2.4.4	Zmiana wyniku skali MRC.....	238
16.2.4.5	Zmiany wyniku skali R-ODS	239
16.2.4.6	Jakość życia – zmiany wyniku skali SF-36	240

16.2.5	Bezpieczeństwo	240
16.3	Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie	242
16.3.1	Badanie ADVANCED-CIDP 1	242
16.3.2	Badanie PATH.....	244
16.3.3	Badanie ICE	246
16.3.4	Badanie Adrichem 2022.....	248
16.4	Opis skal wykorzystanych w raporcie	251
16.4.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	251
16.4.2	Skala Jadad.....	256
16.4.3	Skala NICE	256
16.4.4	Skala NOS.....	257
16.4.5	Skala AMSTAR 2	260
16.4.6	Skala niepełnosprawności INCAT (z ang. <i>Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment</i>)	267
16.4.7	Skala ogólnej oceny niepełnosprawności R-ODS (z ang. <i>Rasch-built Overall Disability Scale</i>)	267
16.4.8	Skala oceny siły mięśniowej MRC (z ang. <i>Medical Research Council</i>).....	268
16.4.9	Skala EQ-5D.....	268
16.4.10	Skala SF-36	269
16.4.11	Kwestionariusz satysfakcji z leczenia TSQM-9.....	269
16.4.12	Skala CAP-PRI	269
16.4.13	Test 9-HPT.....	270
16.4.14	Skala LQI.....	270
16.4.15	Skala ODSS	271
16.4.16	Skala ONLS	271
16.4.17	Skala LMST	271
16.4.18	Skala IKS	272
16.5	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	273
16.6	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	275
16.7	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	276
16.8	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	282

16.9	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	282
16.10	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	286
16.11	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	290
16.11.1	Badanie ADVANCED-CIDP 1	290
16.11.2	Badanie <i>PATH</i> (SCIg vs PBO)	296
16.11.3	Badanie ICE (IVIg vs PBO)	300
16.11.4	Badanie Adrichem 2022	302
16.11.5	Badania porównania SCIg vs IVIg	304
	Wkład autorów w opracowanie raportu	321
	Spis Tabel	322
	Spis Wykresów	328
	Piśmiennictwo	329

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 polineuropatia demielinizacyjna (z ang. <i>Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy</i>)
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>)
fSCig	Immunoglobulina podskórna wspomagana hialuronidazą (z ang. <i>Facilitated Subcutaneous Immunoglobulin</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>)
R-ODS	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
PBO	Placebo
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>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
TSH	Hormon tyreotropowy (z ang. <i>Thyroid-Stimulating Hormone</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych

WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. *World Health Organization*)

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg) | w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego HyQvia[®], składającego się z immunoglobuliny ludzkiej normalnej (Immunoglobulina 10% lub IG 10%) oraz rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20), do podania podskórnego (fSCIg), u chorych na przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (z ang. *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP), jako leczenia podtrzymującego po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg), w ramach programu lekowego B67 „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)” (wraz z zaproponowanymi modyfikacjami).. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna klasyfikowana jest jako choroba rzadka.

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 z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o

podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, 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 6.4.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny preparatu HyQvia lub ogólnie porównanie SCIg vs IVIg, w leczeniu podtrzymującym.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano badania pierwotne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** Pacjenci z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP), poddani leczeniu podtrzymującemu po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg)
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):**
 - **Ocena produktu HyQvia w leczeniu podtrzymującym (fSCIg):** uwzględniono badania, w których zaznaczono, że stosowana podskórna IgG to lek HyQvia, w schemacie zalecanym w ChPL
 - **Porównanie ogólne SCIg z IVIg w leczeniu podtrzymującym:** dowolny preparat SCIg umożliwiający porównanie z IVIg w ramach prowadzonego badania
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**
 - **Produkt Hizentra (SCIg) w leczeniu podtrzymującym,** w schemacie zalecanym w ChPL (analiza kliniczna, analiza ekonomiczna)
 - **Immunoglobuliny dożylnie w leczeniu podtrzymującym** (dodatkowy komparator – analiza kliniczna)
 - **Placebo** (komparator dodatkowy, celem szerszej oceny efektywności

klinicznej i możliwości wykonania porównania pośredniego

- **W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wskazanymi komparatorami poszukiwano badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego.**
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** Przeżycie całkowite, ryzyko nawrotu CIDP, zmiany wyniku skal: IN-CAT, R-ODS (I-RODS), MRC, ONLS, LMST, 9-HPT, ODSS, IKS oraz siła chwytu dłoni, stężenie IgG w osoczu, ocena jakości życia, ocena satysfakcji z leczenia i preferencji pacjenta, ocena dynamometryczna poszczególnych części ciała, ocena przejścia poszczególnych dystansów, *adherence* i bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):**
 - **HyQvia:** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych
 - **Porównanie pośrednie HyQvia z Hizentra oraz IVIg:** badania RCT umożliwiające porównanie przez wspólny komparator (placebo) w formie pełnotekstowej
 - **Porównanie SClg z IVIg:** badania RCT, badania z grupą kontrolną, badania typu pretest/posttest prezentujące porównanie SClg vs IVIg

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub

angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

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. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz post-marketingowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 1 przegląd systematyczny (*Racosta 2017*), który potwierdził trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących porównania ogólnie preparatów immunoglobulin podawanych podskórnym oraz dożylnym w leczeniu podtrzymującym.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących preparat HyQvia z zakładanymi komparatorami, zidentyfikowano jednak badania kliniczne, które umożliwiły następujące porównania:

- porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra przez wspólny komparator (PBO), na podstawie badań z randomizacją:
 - HyQvia vs PBO: RCT *ADVANCE-CIDP 1* (*Bril 2023*);
 - Hizentra vs PBO: RCT *PATH* (*van Shaik 2016, van Shaik 2018, Hartung 2020*);
- porównanie pośrednie HyQvia vs immunoglobuliny dożylne IVIg przez wspólny

komparator (PBO), na podstawie badań z randomizacją:

- HyQvia vs PBO: RCT *ADVANCE-CIDP 1* (*Bril 2023*);
- Immunoglobuliny dożylnie IVIg vs PBO: RCT *ICE* (*Hughes 2008*) oraz RCT *Adrichem 2022* (*Adrichem 2022*);
- dodatkowe porównanie celem uzupełnienia prowadzonych analiz o wyniki badań porównujących podskórne podanie IgG (SCIG) z podaniem dożylnym (IVIg) bez identyfikacji preparatu immunoglobuliny podskórnej: *Cocito 2014* (publikacje *Cocito 2014*, *Cocito 2016*), *Cocito 2011*, *Cocito 2016a*, *Gingele 2021*, *Hadden 2015*, *Hansen 2023*, *Kapoor 2021*, *Markvardsen 2014*, *Vu 2021*, *Yoon 2015*.

Wyniki badań oceniających bezpośrednio preparat HyQvia, porównań pośrednich z preparatem Hizentra oraz z IVIg, a także wyniki porównania ogólnie preparatów SCIG vs IVIg (na podstawie badań z grupą kontrolną, niezależnie od metodyki) podsumowano poniżej.

Badanie RCT *ADVANCE-CIDP 1*

Badanie *ADVANCE-CIDP 1* było prospektywną, randomizowaną próbą 3 fazy, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo. Badanie było wieloośrodkowe – przeprowadzono je w 54 ośrodkach w 21 krajach, i trwało od 15 grudnia 2015 roku do 23 lutego 2022 roku. Badanie stanowiło część większego programu oceny preparatu HyQvia: część pierwszą, obejmującą fazę z randomizacją i podwójnym zaślepieniem określano jako *ADVANCE-CIDP 1* i jej wyniki przedstawiono w publikacji *Bril 2023*. W badaniu porównano preparat HyQvia (fSCIG10 – 10% podskórnie podawana immunoglobulina) oraz placebo (PBO) w leczeniu podtrzymującym CIDP.

Populacja w badaniu obejmowała dorosłych pacjentów w wieku co najmniej 18 lat, którzy mieli udokumentowane rozpoznanie przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP). Włączani pacjenci musieli wcześniej odpowiedzieć na leczenie immunoglobuliną i otrzymać stabilną dawkę leczenia immunoglobuliną dożylną (IVIg), równoważną skumulowanej miesięcznej dawce od 0,4 do 2,4 g/kg (włącznie), przez co najmniej 12 tygodni przed skryningiem. Dodatkowo, pacjenci musieli mieć skorygowany wynik w skali INCAT (*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*) od 0 do 7 (włącznie) i wyrazić świadomą zgodę na udział w badaniu.

Do analizy włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakiegokolwiek leczenie podwójnie zaślepienie w ramach badania: 62 pacjentów (100% z tych, którzy otrzymali leczenie HyQvia) i 70 pacjentów (100% z tych, którzy otrzymali placebo). Wiek pacjentów uczestniczących w badaniu wynosił średnio 55 lat w przypadku grupy HyQvia i nieznacznie mniej, 53,9 lat w grupie placebo. Pod względem oceny stanu klinicznego, pacjenci w obu grupach mieli podobny wynik skali INCAT, mediana wyniosła 3 punkty dla obu grup. Wynik oceny skali R-ODS również był zbliżony między grupą HyQvia (mediana 61 punktów) a grupą placebo (mediana 55 punktów). Stosowanie kortykosteroidów w ciągu ostatnich 6 miesięcy było podobne w obu grupach badawczych, oscylując w granicach 10-11% dla każdej grupy. Ogółem, charakterystyki pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy ocenianymi grupami.

Skuteczność kliniczna

Nawrót choroby. Ocena częstości nawrotów była głównym punktem końcowym badania *ADVANCE-CIDP 1*. Nawrót zdefiniowano jako wzrost o ≥ 1 punkt w porównaniu z wartością

wyjściową w dwóch kolejnych ocenach wg zmodyfikowanej skali INCAT (*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*), uzyskanych w odstępie maksymalnie 7 dni.

Ogółem, w porównaniu z brakiem leczenia (PBO), HyQvia istotnie zmniejszała nawroty CIDP, gdzie częstość nawrotów wynosiła 9,7% (95% CI: 4,5%; 19,6%), natomiast w grupie placebo: 31,4% (95% CI: 21,8%; 43,0%), RD = -21,8 p.p. (95% CI: -34,5; -7,9), $p = 0,0045$. Oznacza to zmniejszenie ryzyka nawrotu CIPD o blisko 70%: RR = 0,31 (95% CI: 0,13; 0,71), NNT = 5 (95% CI: 3; 12). Analizy wrażliwości potwierdziły główną analizę, wykazując spójne wyniki – jedynie w przypadku konserwatywnej oceny, gdzie brakujące dane imputowano zdarzeniem nawrotu, różnice pomiędzy ocenianymi grupami nie przekroczyły progu znamienności. **Czas do nawrotu choroby** wynosił 7-217 dni w grupie HyQvia i był istotnie dłuższy w porównaniu do grupy kontrolnej (20-221 dni) ($p = 0,002$).

Pogorszenie funkcjonowania pacjenta (złożony punkt końcowy) było zdefiniowane jako wystąpienie co najmniej jednego z następujących zdarzeń: wzrost o ≥ 1 punkt w dwóch kolejnych ocenach INCAT, spadek siły chwytu (mierzonej w igrometrem Martina w ręce o większej intensywności objawów) o ≥ 8 kPa lub spadek o ≥ 4 punkty w wyniku R-ODS.

Odsetek chorych z pogorszeniem funkcjonowania był niższy w grupie HyQvia i wynosił 37,5% (95% CI: 26,01%; 50,59%) w porównaniu do kontroli: 54,4% (95% CI: 42,66%; 56,70%), różnica nie osiągnęła jednak znamienności statystycznej: RR = 0,69 (95% CI: 0,46; 1,03).

Zmiana wyniku skali oceny niepełnosprawności INCAT (z ang. *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*). Wśród pacjentów otrzymujących HyQvia obserwowano poprawę (zmniejszenie) upośledzenia ruchowego pacjenta

mierzonego według skali INCAT, podczas gdy w grupie kontrolnej PBO odnotowano pogorszenie: -0,20 (SD: 0,90) vs 0,20 (SD: 1,30), różnice były istotne statystycznie: MD = -0,40 (95% CI: -0,78; -0,02), $p = 0,0381$.

Zmiana wyniku skali oceny siły mięśniowej MRC (z ang. *Medical Research Council*). W grupie HyQvia obserwowano poprawę wyniku skali MRC, podczas gdy w grupie kontrolnej pogorszenie: 0,70 (SD: 3,10) vs -0,70 (SD: 5,10). Różnice pomiędzy grupami nie przekroczyły progu istotności statystycznej: MD = 1,40 (95% CI: -0,02; 2,82), $p = 0,0537$.

Zmiana wyniku oceny siły chwytu dłoni. W grupie HyQvia w ocenie obu rąk obserwowano poprawę (zwiększenie) średniej siły chwytu dłoni, podczas gdy w grupie kontrolnej obserwowano tylko nieznaczną poprawę lub pogorszenie – zmiany wyniosły odpowiednio dla ręki bardziej dotkniętej objawami oraz drugiej odpowiednio: 5,90 (SD: 18,60) vs 1,60 (SD: 17,60) oraz 5,20 (SD: 18,40) vs -0,60 (SD: 17,40), w obu porównaniach nie stwierdzono istotnej różnicy między ocenianymi grupami, odpowiednio: MD = 4,30 (95% CI: -1,90; 10,50), $p = 0,1740$ oraz MD = 5,80 (95% CI: -0,33; 11,93), $p = 0,0637$.

Zmiana wyniku skali ogólnej oceny niepełnosprawności R-ODS (z ang. *Rasch-built Overall Disability Scale*). W obu grupach obserwowano pogorszenie wyniku oceny funkcjonowania fizycznego i społecznego R-ODS, ale w przypadku chorych otrzymujących HyQvia było ono niewielkie, natomiast w grupie kontrolnej – znaczne: -0,90 (SD: 13,31) vs -6,10 (SD: 13,72). Przekładało się to na istotne różnice, wskazujące na korzyść HyQvia: MD = 5,2 (95% CI: 0,5; 9,9), $p = 0,03$.

Ocena jakości życia i satysfakcji z leczenia. Choć liczbowo wyniki wskazywały na korzyść HyQvia w większości przypadków (podskale

kwestionariuszy SF-36 oraz EQ-5D) nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami. W przypadku oceny podskal dotyczących mobilności oraz samoopieki w ramach kwestionariusza EQ-5D, obserwowano istotną statystycznie poprawę po zastosowaniu HyQvia, odpowiednio MD = -0,20 (95% CI: -0,39; -0,01), $p = 0,0347$ oraz MD = -0,30 (95% CI: -0,49; -0,11), $p = 0,0017$.

W badaniu obserwowano istotnie wyższą satysfakcję pacjenta z otrzymanego leczenia w grupie HyQvia w skali TSQM-9 (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*) w porównaniu do placebo: MD = 9,60 (95% CI: 0,25; 18,95), $p = 0,0442$. Ogółem, podobny odsetek pacjentów deklarował preferencje odnośnie otrzymywanego leczenia, natomiast bardzo niewielu pacjentów w obu grupach stwierdziło, że preferuje uprzednio stosowane leczenie. Znaczna większość (>80%) pacjentów w obu grupach deklarowała chęć kontynuacji stosowanego leczenia. W żadnym przypadku nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi grupami.

Bezpieczeństwo

W badaniu klinicznym *ADVANCE-CIDP 1* łącznie zgłoszono 491 zdarzeń niepożądanych (AEs), które dotknęły 89 pacjentów. Średnia częstość występowania AEs na infuzję wyniosła 0,39, co przekłada się na 3,72 zdarzenia na pacjenta oraz 8945,42 zdarzeń na 1000 pacjento-lat. Istotnie więcej pacjentów otrzymujących HyQvia doświadczyło AEs (79,0%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (57,1%): RR = 1,38 (95% CI: 1,09; 1,760, NNH = 5 (3; 16), $p = 0,0081$). Mimo większej częstości występowania AEs w grupie HyQvia, większość z nich była łagodna lub umiarkowana (62,1%), miejscowa i nie wymagała przerwania infuzji (przerwanie z

powodu nietolerancji nastąpiło jedynie w przypadku 4 chorych, 0,3%) i ustępowała bez powikłań.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (*casually related*) odnotowano u 19 pacjentów (27,1%) w grupie placebo oraz u 38 pacjentów (61,3%) w grupie HyQvia – stanowiło to istotną różnicę i wskazywało na wzrost ryzyka po stronie leczenia aktywnego: RR = 2,26 (95% CI: 1,47; 3,48), NNH = 3 (95% CI: 2; 6), $p = 0,0002$. Najczęściej zgłaszanymi AEs związanymi z leczeniem, które wystąpiły u ponad 5% pacjentów, były ból głowy, nudności oraz miejscowe AEs, w tym ból, zaczerwienienie, świąd i obrzęk w miejscu infuzji. Wśród miejscowych AEs obserwowano szczególnie mocno zwiększone ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji, RR = 30,43 (95% CI: 1,85; 501,49), $p = 0,0169$, oraz świąd w miejscu wstrzyknięcia/infuzji, RR = 19,16 (95% CI: 1,13; 325,28), $p = 0,0410$.

Ogółem, ciężkie AEs (SAEs) zgłoszono u 7 pacjentów (5,3%), przy czym występowały one rzadziej w grupie HyQvia (3,2%) niż w grupie placebo (7,1%), ale różnice te nie były istotne statystycznie ($p = 0,3313$).

HyQvia vs Hizentra –porównanie pośrednie

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy HyQvia z produktem Hizentra. W związku z tym zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego przez wspólny komparator – placebo.

Do porównania użyto badania *ADVANCE-CIDP 1* (po stronie HyQvia) oraz zidentyfikowanego badania RCT porównującego preparat Hizentra z placebo (badanie *PATH*). Oba badania (*ADVANCE-CIDP 1* po stronie preparatu HyQvia oraz *PATH* po stronie preparatu Hizentra) stanowią

wieloośrodkowe próby kliniczne z poprawnie przeprowadzoną randomizacją, z równoległymi grupami i utrzymanym podwójnym zaślepieniem (placebo).

Liczebności poszczególnych grup analizowanych w badaniach były zbliżone, choć nieco większe w badaniu *ADVANCE-CIDP 1* (HyQvia N = 67, PBO N = 71), niż *PATH* (N = 57 lub 58, w zależności od grupy). W analizie skuteczności i bezpieczeństwa obu badań uwzględniono wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali leczenie. W badaniu *PATH* oceniano dwie grupy preparatu Hizentra: dawkę 200 mg oraz 400 mg, obie zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim.

Badania miały zbliżoną metodykę, ale istniały pewne różnice mogące stanowić ograniczenia. W prowadzonym porównaniu pośrednim wykorzystano dane z okresów z randomizacją, w ramach których oba preparaty były porównywane z placebo (w praktyce, z brakiem leczenia immunoglobulinami). Niemniej jednak, strategia stosowana w metodyce badania *PATH* prowadziła do różnic w populacji ocenianej w obu badaniach: w pierwszym etapie próby *PATH* wyselekcjonowano pacjentów zależnych od immunoglobulin, i tacy pacjenci poddawani byli randomizacji – takiej selekcji nie prowadzono w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*. W wyniku różnego podejścia do testowania zależności od immunoglobulin, należy spodziewać się istotnej heterogeniczności grup placebo obu badań. Pomimo tego faktu, prowadzone porównania powinny stanowić konserwatywną ocenę, gdyż spodziewane jest zawyżenie efektywności preparatu Hizentra przez porównanie z grupą kontrolną, która ma udowodnioną zależność od immunoglobulin, oraz zaniżanie efektywności preparatu HyQvia przez porównanie z grupą kontrolną, która uwzględnia również pacjentów z brakiem zależności od takiego leczenia (różnice te jednak

powinny być częściowo kompensowane oceną parametrów względnych). Dodatkowo, w badaniu *PATH* część wyników prezentowano w postaci median z odstępem międzykwartylowym, więc (aby porównać wyniki z badaniem *ADVANCE CIDP 1*) dane te przeliczono na średnie i odchylenia standardowe, które stanowiły jedynie przybliżenie i mogły ograniczać możliwość wnioskowania na podstawie uzyskanych wyników.

Skuteczność kliniczna

Nawrót choroby. W porównaniu z preparatem Hizentra 200 mg, preparat HyQvia zmniejszył liczbowo ryzyko nawrotu choroby o około połowę, ale wynik nie przekroczył progu istotności statystycznej: RR = 0,52 (95% CI: 0,20; 1,33). Z kolei, w porównaniu z Hizentra 400 mg wynik był liczbowo bliższy jedności, co wskazuje na podobny efekt obu tych terapii: RR = 0,91 (95% CI: 0,33; 2,52).

Zmiana wyniku skali oceny niepełnosprawności INCAT. W obu badaniach obserwowano istotną poprawę (zmniejszenie) wyniku skali INCAT względem placebo i efekt był liczbowo zbliżony, co przekładało się na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatami HyQvia oraz Hizentra 200 mg w prowadzonym porównaniu pośrednim: MD = 0,25 (95% CI: -0,33; 0,83). Z uwagi na wynik obliczonej średniej i jej odchylenia (0 w obu przypadkach), nie udało się wykonać obliczeń dla wyższej dawki leku Hizentra.

Zmiana wyniku skali ogólnej oceny niepełnosprawności R-ODS. Wyniki porównania pośredniego preparatu HyQvia z preparatem Hizentra, niezależnie od dawki, wskazywały na brak istotnych różnic w zmianie wyniku skali R-ODS: MD = 1,02 (95% CI: -4,85; 6,89) dla porównania z Hizentra 200 mg, oraz MD = -1,86 (95% CI: -7,56; 3,83) dla porównania z Hizentra 400 mg.

Zmiana wyniku skali oceny siły mięśniowej MRC.

W ocenie zmian skali MRC prowadzonej w porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami: MD = -1,31 (95% CI: -3,32; 0,71) dla porównania HyQvia vs Hizentra 200 mg, oraz MD = -0,95 (95% CI: -2,90; 0,99) dla porównania HyQvia z Hizentra 400 mg.

Zmiana wyniku oceny siły chwytu dłoni. W ocenie dłoni dominującej/bardziej dotkniętej chorobą, różnice pomiędzy preparatami HyQvia i Hizentra 200 mg wyniosły -4,32 (95% CI: -12,50; 3,87) kPa, natomiast pomiędzy HyQvia oraz Hizentra 400 mg -2,75 (95% CI: -10,49; 5,00) kPa. W ocenie siły chwytu dłoni niedominującej/mniej dotkniętej objawami, w porównaniu preparatów HyQvia oraz Hizentra 200 mg różnica wyniosła -3,48 (-12,22; 5,26) kPa, natomiast w porównaniu z preparatem Hizentra w dawce 400 mg różnica wynosiła -3,77 (95% CI: -12,08; 4,54) kPa. W żadnym przypadku obserwowane wyniki nie były znamienne statystycznie, co świadczy o braku istotnych różnic między interwencjami.

Ocena jakości życia – zmiany wyniku skali EQ-VAS. Wynik porównania pośredniego wskazywał na brak istotnych różnic pomiędzy obiema immunoglobulinami, co oznaczało podobną jakość życia pacjentów leczonych preparatem HyQvia lub Hizentra: MD = -4,63 (95% CI: -14,52; 5,27) dla porównania z Hizentra 200 mg oraz MD = -8,56 (95% CI: -17,87; 0,74) dla porównania z Hizentra 400 mg.

Preferencje pacjenta odnośnie leczenia. Porównanie pośrednie preparatu HyQvia oraz Hizentra nie wykazało istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych preferujących terapię podskórną: RR = 0,69 (95% CI: 0,43; 1,12) dla porównania HyQvia vs Hizentra 200 mg, RR = 0,67 (95% CI: 0,41; 1,08) dla porównania vs Hizentra 400 mg, jak również w odsetku chorych

preferujących wcześniej stosowaną terapię dożylną: RR = 1,59 (95% CI: 0,42; 6,04) oraz RR = 1,44 (95% CI: 0,38; 5,42) dla porównania odpowiednio z preparatem Hizentra w dawce 200 mg i 400 mg.

Bezpieczeństwo

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych pomiędzy preparatem HyQvia a preparatem Hizentra w dawce 200 mg: RR = 0,75 (95% CI: 0,03; 19,62), oraz preparatem Hizentra w dawce 400 mg: RR = 1,13 (95% CI: 0,04; 32,42). Również ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością wśród pacjentów otrzymujących preparat HyQvia oraz Hizentra 20mg, RR = 0,75 (95% CI: 0,03; 19,62), oraz Hizentra 400 mg: RR = 1,13 (95% CI: 0,04; 32,42).

W ramach prowadzonego porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w ryzyku pojawienia się reakcji miejscowych – w porównaniu preparatów HyQvia i Hizentra w dawce 200 mg ryzyko względne wynosiło 3,28 (95% CI: 0,68; 15,96) i nie było istotne statystycznie. Podobnie, w porównaniu z preparatem Hizentra 400 mg, obserwowane różnice nie były istotne: RR = 2,13 (95% CI: 0,46; 9,93).

HyQvia vs immunoglobuliny dożylne (IVIg) – porównanie pośrednie

W porównaniu pośrednim HyQvia vs IVIg poprzez wspólny komparator – placebo, uwzględniono 3 badania: oceniające efektywność kliniczną HyQvia – badanie *ADVANCE-CIDP 1* oraz próby oceniające IVIg – badania *ICE* oraz *Adri-chem 2022*) w leczeniu podtrzymującym u

chorych z rozpoznaniem przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. Badania stanowiły wieloosrodkowe próby kliniczne z poprawnie przeprowadzoną randomizacją, z równoległymi grupami i utrzymanym podwójnym zaślepieniem (placebo), z okresem obserwacji (dla etapów, w których oceniano randomizowane grupy w porównaniu z placebo) wynoszącym 24 tygodnie.

Liczebności poszczególnych grup analizowanych w uwzględnionych próbach były nieco mniejsze w badaniu *ICE* (IVIg N = 43, PBO N = 31), niż *ADVANCE-CIDP 1* (HyQvia N = 67, PBO N = 71). Najmniejszym badaniem była próba *Adrichem 2022*, gdzie uwzględniono 31 chorych w grupie IVIg oraz 29 w grupie PBO.

Skuteczność kliniczna

Nawrót choroby. W porównaniu pośrednim preparatu HyQvia z IVIg w leczeniu podtrzymującym nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania nawrotów choroby RR = 0,78 (95% CI: 0,23; 2,64).

Zmiana wyniku skali oceny niepełnosprawności INCAT. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zmianie wyniku skali INCAT od wartości wyjściowej pomiędzy grupami otrzymującymi HyQvia oraz IVIg: MD = -0,10 (95% CI: -0,89; 0,69). Obserwacje te potwierdził również wynik analizy wrażliwości: MD = 0,10 (95% CI: -0,70; 0,90).

Zmiana wyniku oceny siły chwytu dłoni. Porównanie HyQvia vs IVIg nie wykazało istotnych różnic w zmianie siły chwytu dłoni dominującej/bardziej dotkniętej: MD = -1,66 (95% CI: -10,30; 6,99). Analiza wrażliwości prowadziła do podobnych wniosków: MD = -1,39 (95% CI: -9,36; 6,58).

Również w ocenie zmian siły uchwytu w ręce mniej dotkniętej objawami/niedominującej nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem HyQvia a IVIg, zarówno w wariancie podstawowym oceny, MD = 0,50 (95% CI: -10,98; 11,98), jak i w wariancie analizy wrażliwości: MD = 0,00 (95% CI: -11,64; 11,64).

Zmiana wyniku skali oceny siły mięśniowej MRC.

W wyniku porównania pośredniego nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy preparatem HyQvia a IVIg w zmianie wyniku skali MRC: MD = -0,40 (95% CI: -3,04; 2,24), co zostało również potwierdzone wynikiem analizy wrażliwości: MD = -0,60 (95% CI: -3,30; 2,10).

Ocena jakości życia – skala SF-36. W wyniku porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem HyQvia, a immunoglobuliną stosowaną dożylnie w zmianie wyniku podskali SF-36 oceniającej objawy fizyczne : MD = 1,50 (95% CI: -4,10; 7,10). Obserwacje te potwierdziły wyniki analizy wrażliwości: MD = 1,50 (95% CI: -4,18; 7,18). Nie odnotowano istotnych różnic w jakości życia pacjentów opartej na objawach psychicznych: MD = 5,60 (95% CI: -1,27; 12,47), co potwierdzono w analizie wrażliwości: MD = 5,60 (95% CI: -1,47; 12,67).

Bezpieczeństwo

Ogółem, zakończenia udziału w badaniu w wyniku pojawienia się zdarzeń niepożądanych były bardzo rzadkie w obu badaniach, co może wpływać na wiarygodność prowadzonego oszacowania (z uwagi na małą liczbę zdarzeń, oszacowane przedziały ufności były bardzo szerokie). W ramach porównania pośredniego nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 13,97 (95% CI: 0,29; 675,46), co wskazuje na podobny profil bezpieczeństwa.

Immunoglobuliny podskórne SClg versus dożylna IVIg

Uzupełniająco wykonano także ogólne porównanie immunoglobulin podskórnych z dożylnymi w leczeniu podtrzymującym (na podstawie badań bezpośrednio prowadzących takie porównanie, w większości oceniających okres stosowania SClg w odniesieniu do wcześniejszego podawania IVIg). W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym zidentyfikowano 11 publikacji opisujących 10 badań – *Cocito 2014* (publikacje *Cocito 2014*, *Cocito 2016*), *Cocito 2011*, *Cocito 2016a*, *Gingele 2021*, *Hadden 2015*, *Hansen 2023*, *Kapoor 2021*, *Markvardsen 2014*, *Vu 2021*, *Yoon 2015*, które spełniły kryteria włączenia do porównawczej ogólnej oceny SClg z IVIg w leczeniu podtrzymującym CIDP (bez względu na rodzaj stosowanego preparatu SClg, choć w trzech z nich stosowano produkt Hizentra, z którym wykonano porównanie pośrednie nie wykazując znamiennych różnic w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa – *Hadden 2015*, *Gingele 2021* i *Vu 2021*).

Największą próbę (66 chorych z CIDP) stanowiło badanie *Cocito 2014*, opisane w publikacjach *Cocito 2014* oraz *Cocito 2016*. Nieco mniej pacjentów uwzględniono w badaniach *Gingele 2021*, *Vu 2021*, *Hansen 2023*, *Kapoor 2021* i *Markvardsen 2014* (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 IVIg) – od 15 do 41. Pozostałe próby były opisami przypadków, w których przedstawiono analizę 3-8 chorych z CIDP. W większości wypadków badania umożliwiły porównania wyników tych samych chorych po terapii IVIg stosowanej przed włączeniem w odniesieniu do leczenia SClg analizowanego w próbie. Tylko badanie *Hansen 2023* było próbą z grupą kontrolną, która umożliwiła zestawienie

pacjentów otrzymujących IVIg przez co najmniej 3 cykle oraz pacjentów leczonych SClg (w jednej z tabel zaprezentowano wyniki oceny neuropatii po roku obu terapii). Łącznie uwzględniono w nich 230 pacjentów z CIDP. W większości włączonych badań okres obserwacji mieścił się w przedziale od około pół roku do 2 lat. 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.

W metaanalizach przeprowadzonych dla porównania SClg z IVIg nie stwierdzono znamiennych różnic między tymi interwencjami w zakresie punktów końcowych możliwych do porównania ilościowego: zmiany **siły mięśniowej ocenianej wg MRC**: MD = 0,79 (95% CI: -0,02; 1,61), p = 0,0572, zmiany **ogólnej oceny niepełnosprawności związanej z neuropatią ONLS**: MD = -0,59 (95% CI: -1,30; 0,12), p = 0,1050, zmiany **upośledzenia ruchowego wg INCAT**: MD = -0,01 (95% CI: -0,38; 0,35), p = 0,9466, zmiany **codziennego funkcjonowania chorego analizowanego przy użyciu I-RODS** (zarówno w skali centylowej, jak i w postaci surowych wartości): odpowiednio MD = 1,36 (95% CI: -5,18; 7,89), p = 0,6841 i MD = -0,34 (95% CI: -3,51; 2,82), p = 0,8309 oraz zmiany **w czasie pokonywania dystansu 25 stóp (test T25-FW)**: MD = 0,11 (95% CI: -1,23; 1,45), p = 0,8696. Wskazać trzeba, że w większości przypadków wyniki liczbowe wskazywały na korzyść SClg. 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 badaniach *Cocito 2014* i *Vu 2021*, wskazującej na znamienne różnice na korzyść SClg oraz analizy

siły motorycznej mięśni w próbie *Vu 2021*, również potwierdzającej lepszą skuteczność SClg. W ramach oceny **bezpieczeństwa** wykazano ogółem, że w większości przypadków częstość występowania poszczególnych ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych była mniejsza podczas stosowania SClg w porównaniu do okresu leczenia IVIg (dla oceny jakichkolwiek AEs i ból głowy różnice między interwencjami były znamienne), natomiast w przypadku AEs miejscowych większa (w żadnym przypadku różnice nie były istotne statystycznie). Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter przemijający i łagodny, a w jednej z prób w ogóle nie zaobserwowano AEs podczas terapii SClg.

Wnioski

Stosowanie immunoglobulin jest jedną ze skutecznych terapii podtrzymujących w zapobieganiu nawrotom choroby u pacjentów z CIDP i dożylnie podanie leku jest obecnie szeroko stosowane. Pomimo dobrych efektów terapeutycznych, sam sposób podania może być ograniczający dla pacjenta (konieczność wizyt w ośrodku, długi czas wlewu, konieczność stosowania premedykacji itd.), również w przypadku dożylnego podania leku częściej obserwuje się ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane. Podanie podskórne z kolei 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. Wszystkie te czynniki mogą poprawiać jakość życia pacjentów cierpiących na CIDP, a uproszczona procedura administracji leczenia i brak konieczności

hospitalizacji dodatkowo obniżają całkowite koszty terapii w długotrwałym leczeniu podtrzymującym.

HyQvia to lek zawierający immunoglobulinę ludzką normalną i rekombinowaną hialuronidazę ludzką. HyQvia jest pierwszą i jedyną immunoglobuliną do ułatwionego podawania podskórnego, z unikalną formacją, umożliwiającą podanie większych objętości w krótszym czasie (fSCIG). Zawiera immunoglobuliny (Ig) pobrane z ludzkiego osocza. Drugi składnik produktu leczniczego HyQvia, hialuronidaza (rHuPH20), miejscowo, tymczasowo i odwracalnie modyfikuje kwas hialuronowy w tkance podskórnej, pomagając zwiększyć dyspersję i absorpcję IG do krwiobiegu. Zastosowanie hialuronidazy ma wpływ na zwiększenie biodostępności leku. Wykazano, że w porównaniu do konwencjonalnych SClg biodostępność dla leku HyQvia jest dużo wyższa, na poziomie >90% vs. 65-59% przy zastosowaniu SClg. Co istotne przy podaniu produktu leczniczego HyQvia osiągnano stężenia minimalne (*through level*) Ig zbliżone do tych po podaniu dożylnym (*Brill 2023, Joles 2013*).

Produkt leczniczy HyQvia umożliwia podskórne podawanie dużych objętości IgG (do 600 ml [60 g] na miejsce infuzji, dzięki czemu może być podawany rzadziej niż standardowe preparaty podskórne (*Brill 2023, Joles 2013*). Preparat HyQvia podaje się podskórnie co trzy lub cztery tygodnie) w porównaniu do cotygodniowego podawania standardowej immunoglobuliny podskórnej (*Mirasol 2024, Takeda HyQvia 2024*). Ponadto, w porównaniu z IVIg, podskórny sposób podawania HyQvia zmniejsza ryzyko występowania ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych (tj. bóle głowy, zmęczenie, nudności, gorączka) i umożliwia leczenie w warunkach domowych, co niewątpliwie przekłada się na wzrost jakości życia leczonych pacjentów i

przynosi oszczędności dla systemu opieki zdrowotnej.

W świetle dowodów naukowych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, preparat HyQvia charakteryzuje się co najmniej podobną skutecznością kliniczną i profilem bezpieczeństwa jak obecnie refundowany preparat immunoglobuliny podskórnej Hizentra oraz immunoglobuliny dożyłnej. Innowacyjny sposób infuzji podskórnej, uwzględniający wstępne zastosowanie rekombinowanej hialuronidazy, umożliwia podawanie większych objętości i dawek immunoglobulin, co przekłada się na mniejszą częstość infuzji, mniejszą liczbę miejsc wkłucia, krótszy czas podania, mniejsze zużycie zasobów medycznych i obciążenie chorego. Preparat HyQvia stanowi więc alternatywną opcję dla preparatu Hizentra o takiej samej skuteczności i bezpieczeństwie wraz z dodatkowymi pozaklinicznymi korzyściami wynikającymi z nowatorskiego sposobu administracji, a jego refundacja zwiększy dostępność immunoglobulin podawanych podskórnie dla polskiego pacjenta.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego *HyQvia*[®], składającego się z immunoglobuliny ludzkiej normalnej (Immunoglobulina 10% lub IG 10%) oraz rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20), do podania podskórnego (fSCIg), u chorych na przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (z ang. *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP), jako leczenia podtrzymującego po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg), w ramach programu lekowego B67 „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)” (wraz z zaproponowanymi modyfikacjami).. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna klasyfikowana jest jako choroba rzadka (ORPHA: 2932; *Orphanet 2024*).

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. Metodologię oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

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

(██████) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (██████) 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 26 kwietnia 2024 r.):

- Peripheral Nerve Society (PNS) Annual Meeting: lata 2017-2023;
- Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN): lata 2014-2024;
- International Congress on Neuromuscular Diseases (ICNMD): lata 2014-2023;
- Congress of the European Academy of Neurology (EAN): lata 2015-2022;

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

uwzględniono wyszukiwanie badań dla immunoglobulin dożylnych jako komparatora celem oceny możliwości wykonania porównania pośredniego (w tym przypadku zastosowano kwerendy ograniczające na badania 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 pierwotnych badań i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	Hyqvia[all]
2	IgPro20[tw]
3	hizentra[tw] OR hizentra[nm]
4	#1 OR #2 OR #3
5	subcutaneous[all]
6	immunoglobulin[all]
7	immune globulin[all]
8	IgG[all]
9	#6 OR #7 OR #8
10	#5 AND #9
11	"Hyaluronidase-facilitated"[all]
12	"recombinant human hyaluronidase"[all]
13	fSCIg[all]
14	sc-Ig[all]
15	SCIG[all]
16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
17	#4 OR #10 OR #16
18	"Polyradiculoneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating"[mh] OR CIDP[tw]
19	chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy[all]
20	chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy[all]
21	#18 OR #19 OR #20
22	#17 AND #21
23	intravenous[all]
24	#9 AND #23
25	iv-Ig[all]
26	IVIg[all]
27	#24 OR #25 OR #26

Nr	Kwerendy
28	#21 AND #27
29	randomized controlled trial[pt]
30	random allocation[mh]
31	random*[tiab]
32	controlled[tiab]
33	#29 OR #30 OR #31 OR #32
34	#28 AND #33
35	#22 OR #34

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

Nr	Kwerendy
1	hyqvia AND [embase]/lim
2	igpro20 AND [embase]/lim
3	hizentra AND [embase]/lim
4	#1 OR #2 OR #3
5	subcutaneous AND [embase]/lim
6	immunoglobulin AND [embase]/lim
7	immune AND globulin AND [embase]/lim
8	igg AND [embase]/lim
9	#6 OR #7 OR #8
10	#5 AND #9
11	'hyaluronidase-facilitated' AND [embase]/lim
12	'recombinant human hyaluronidase' AND [embase]/lim
13	fscig AND [embase]/lim
14	'sc ig' AND [embase]/lim
15	scig AND [embase]/lim
16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
17	#4 OR #10 OR #16
18	('chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy'/dm OR cidp) AND [embase]/lim
19	'chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy' AND [embase]/lim
20	'chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy' AND [embase]/lim
21	#18 OR #19 OR #20
22	#17 AND #21
23	intravenous AND [embase]/lim
24	#9 AND #23
25	'iv-ig' AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
26	'livig' AND [embase]/lim
27	#24 OR #25 OR #26
28	#21 AND #27
29	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
30	random*:ab,ti AND [embase]/lim
31	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
32	randomization:de AND [embase]/lim
33	#29 OR #30 OR #31 OR #32
34	#28 AND #33
35	#22 OR #34

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

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	Hyqvia	14
2	IgPro20	44
3	hizentra	41
4	#1 OR #2 OR #3	68
5	subcutaneous	34354
6	immunoglobulin	15480
7	immune globulin	1114
8	IgG	7102
9	#6 OR #7 OR #8	19567
10	#5 AND #9	1466
11	"Hyaluronidase-facilitated"	7
12	"recombinant human hyaluronidase"	189
13	fSCIg	10
14	sc-Ig	4
15	SCIG	101
16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	285
17	#4 OR #10 OR #16	1645
18	[mh "Polyradiculoneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating"] OR CIDP	325
19	chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	226
20	chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	250
21	#18 OR #19 OR #20	392
22	#17 AND #21	101
23	intravenous	105520

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
24	#9 AND #23	3519
25	iv-Ig	77
26	IVIg	1710
27	#24 OR #25 OR #26	3951
28	#21 AND #27	258
29	#28 in Trials	230
30	#22 OR #29	261

Wyszukiwanie przeprowadzono do 26 kwietnia 2024 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD HyQvia 2024*). 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 (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP), poddani leczeniu podtrzymującemu po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg) 	<ul style="list-style-type: none"> Inne neuropatie o innej przyczynie, w tym wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN, <i>multifocal motor neuropathy</i>), atypowe postaci CIDP Stosowanie SClg bez stabilizacji IVIg lub u chorych nieuzyskujących odpowiedzi na terapię IVIg
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Ocena produktu HyQvia w leczeniu podtrzymującym (fSCIG10): uwzględniono badania, w których zaznaczono, że stosowana podskórna IgG to lek HyQvia, w schemacie zalecanym w ChPL Porównanie ogólne SClg z IVIg w leczeniu podtrzymującym: dowolny preparat SClg umożliwiający porównanie z IVIg w ramach prowadzonego badania 	<ul style="list-style-type: none"> Inne niezalecane dawkowanie (np. podania bolusowe)
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Produkt Hizentra (SClg) w leczeniu podtrzymującym, w schemacie zalecanym w ChPL (analiza kliniczna, analiza ekonomiczna) Immunoglobuliny dożylne w leczeniu podtrzymującym (dodatkowy komparator – analiza kliniczna) Placebo (komparator dodatkowy, celem szerszej oceny efektywności klinicznej i możliwości wykonania porównania pośredniego) W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wskazanymi komparatorami poszukiwano badań 	<ul style="list-style-type: none"> Inne niezdefiniowane komparatory

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego.	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie całkowite, ryzyko nawrotu CIDP, zmiany wyniku skal: INCAT, R-ODS (I-RODS), MRC, ONLS, LMST, 9-HPT, ODSS, IKS oraz siła chwytu dłoni, stężenie IgG w osoczu, ocena jakości życia, ocena satysfakcji z leczenia i preferencji pacjenta, ocena dynamometryczna poszczególnych części ciała, ocena przejścia poszczególnych dystansów, <i>adherence</i> i bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ farmakokinetyka i farmakodynamika ▪ parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa) ▪ 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
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HyQvia: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych ▪ Porównanie pośrednie HyQvia z Hizentra oraz IVIg: badania RCT umożliwiające porównanie przez wspólny komparator (placebo) w formie pełnotekstowej ▪ Porównanie SClg z IVIg: badania RCT, badania z grupą kontrolną, badania typu pre-test/posttest prezentujące porównanie SClg vs IVIg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, opisy pojedynczych przypadków ▪ abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone w formie pełnotekstowej

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Page 2021*).

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 (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa preparatu HyQvia lub ogólnie porównanie SCIg vs IVIg w leczeniu podtrzymującym 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 QUOROM (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 postmarketingowych. 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 (██████████) 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 (■).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Sterne 2019, Higgins 2023*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). 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 oceniano 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 2023*). 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. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2023).

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).

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 względy 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 477 opracowania wtórne, które przejrano w celu identyfikacji przeglądów systematycznych. Do analizy pełnych tekstów włączono 30 opracowań. W ramach analizy poszukiwano opracowań przedstawiających ocenę produktu HyQvia 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. Ostatecznie w analizie uwzględniono jeden przegląd systematyczny spełniający te kryteria, w którym przedstawiono porównanie SClg vs IVlg: *Racosta 2017*, gdzie przedstawiano wyniki w populacjach pacjentów z CIDP i MMN. Szczegółowe kryteria wykluczenia pozostałych 29 opracowań nie włączonych do niniejszej analizy opracowań zamieszczono w załączniku.

W ramach wyszukiwania zidentyfikowano również niedawno opublikowany przegląd *Cocito 2023*, w którym skupiono się na porównaniu obu tych dróg podania (podskórnej i dożylniej) Ig wśród pacjentów z CIDP. Przegląd opisano jako narracyjny, choć przedstawiono informacje o wyszukiwaniu w kilku bazach danych; nie przedstawiono jednak szczegółowych wyników przytaczanych danych, ani nie prowadzono metaanaliz tych wyników, w związku z czym nie zakwalifikowano go do pełnej analizy. W przeglądzie *Cocito 2023* przytoczono krótkie podsumowanie (bez liczbowych wyników) 8 publikacji (z kilkudziesięciu włączonych), które podzielono na badania oceniające zmianę terapii IVlg na SClg (*Cocito 2011*, *Markvardsen 2014* [z jego fazą RCT *Markvardsen 2013*], *Cocito 2014*, *Cocito 2016*, *van Shaik 2018*, *Cirillo 2018*) oraz badania porównujące obie interwencje u pacjentów wcześniej nieleczonych (*Markvardsen 2017*). Poza próbą *Markvardsen 2017*, którą wykluczono z niniejszej analizy z uwagi na ocenę w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, próbą *Cirillo 2018* (wykluczoną z niniejszej analizy z uwagi na nieodpowiednią interwencję) oraz publikacją *Markvardsen 2013*, gdzie nie przedstawiono wyników IVlg vs SClg (wyniki te zaczerpnięto z fazy OLE badania), badania włączone w przeglądzie włączono również w prowadzonej analizie, więc opracowanie potwierdzało trafność zastosowanej strategii.

Włączony przegląd systematyczny również 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 IVIg tylko w populacji pacjentów z MMN. Pozostałe publikacje uwzględnione w przeglądzie również zostały zidentyfikowane w ramach niniejszej analizy i włączone do opisu.

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) wyniki nie były prezentowane.

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 przeglądu systematycznego z metanalizą *Racosta 2017*.

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Racosta 2017</i>	-	-	-	+	+	-	+	Krytycznie niska wiarygodność

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).

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 IVIg, RR = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,38) – znamiennej 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 SClg charakteryzuje się podobną skutecznością co IVIg, przy istotnie lepszym profilu bezpieczeństwa.

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><i>Racosta 2017</i></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>: Przeszukane bazy danych: Pubmed, Embase i Scopus. Dodatkowo: referencje włączonych badań. Zakres czasowy przeprowadzonego wyszukiwania: od 1990 do 29 lutego 2016 r. Kryteria językowe: publikacje w języku angielskim, hiszpańskim lub francuskim.</p> <p>• <u>Oceniana interwencja</u>: SCIg vs IVIg. • <u>Oceniana populacja</u>: CIDP lub MMN. • <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>Badania włączone do porównania SCIg vs IVIg w populacji CIDP: <i>Cocito 2014, Hadden 2015, Markvardsen 2014 i Yoon 2015</i>.</p> <p>Pozostałe badania dotyczące SCIg vs IVIg włączone do PS, <u>nie spełniały kryteriów niniejszego raportu</u>: 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>SCIg vs IVIg:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena siły mięśniowej za pomocą skali MRC (analiza główna): <ul style="list-style-type: none"> – <i>Cocito 2014</i> (N=66): MD=2,20 (95% CI:-1,06; 5,46), NS – <i>Hadden 2015</i> (N=4): MD=0,62 (95% CI:-0,30; 1,54), NS – <i>Markvardsen 2014</i> (N=15): MD=2,00 (95% CI:-1,10; 5,10), NS – <i>Yoon 2015</i> (N=3): MD=1,34 (95% CI:-5,35; 8,03), NS – <u>metaanaliza (N=88): MD=0,84 (95% CI:-0,01; 1,69), NS</u> ocena siły mięśniowej za pomocą skali MRC (analiza wrażliwości[^]): <ul style="list-style-type: none"> – <i>Cocito 2014</i> (N=66): MD=0,23 (95% CI:-0,11; 0,57), NS – <i>Markvardsen 2014</i> (N=15): MD=0,58 (95% CI:-0,15; 1,31), NS – <i>Yoon 2015 i Hadden 2015</i> (N=7): MD=0,10 (95% CI:-0,95; 1,15), NS – <u>metaanaliza (N=88): MD=0,28 (95% CI:-0,02; 0,57), NS</u> ocena bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia umiarkowanych i/lub ogólnoustrojowych AEs) <ul style="list-style-type: none"> – <i>Cocito 2014</i> (N=87): RR=0,05 (95% CI: 0,01; 0,38), IS – <i>Hadden 2015</i> (N=8): RR=0,25 (95% CI: 0,04; 1,77), NS – <i>Yoon 2015</i> (N=4): RR=0,33 (95% CI: 0,02; 6,37), NS 	<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 uzyskują stabilizacji lub nie tolerują IVIg, pomimo dostosowania częstości i dawki wlewów.</p>

[^] 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 wyniku wykonanego 26 kwietnia 2024 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 345 w Pubmed, 839 w Embase oraz 269 w Cochrane (łącznie 1453). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 131.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 1321) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 1255 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 10;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 56;
- brak odpowiednich komparatorów: 32;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 179.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (57), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (445) oraz opracowania wtórne (477). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrane w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe (66) rekordy, spośród których 49 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Liczba wykluczonych rekordów według danej kategorii wykluczenia w analizie pełnych tekstów była następująca:

- nieprawidłowa interwencja: 14;
- nieodpowiednia populacja: 3;
- nieodpowiedni komparator: 6;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 26.

Przeprowadzone również wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (spełniających przyjęte kryteria włączenia dla abstraktów) i w wyniku tego wyszukiwania uwzględniono jedno doniesienie konferencyjne.

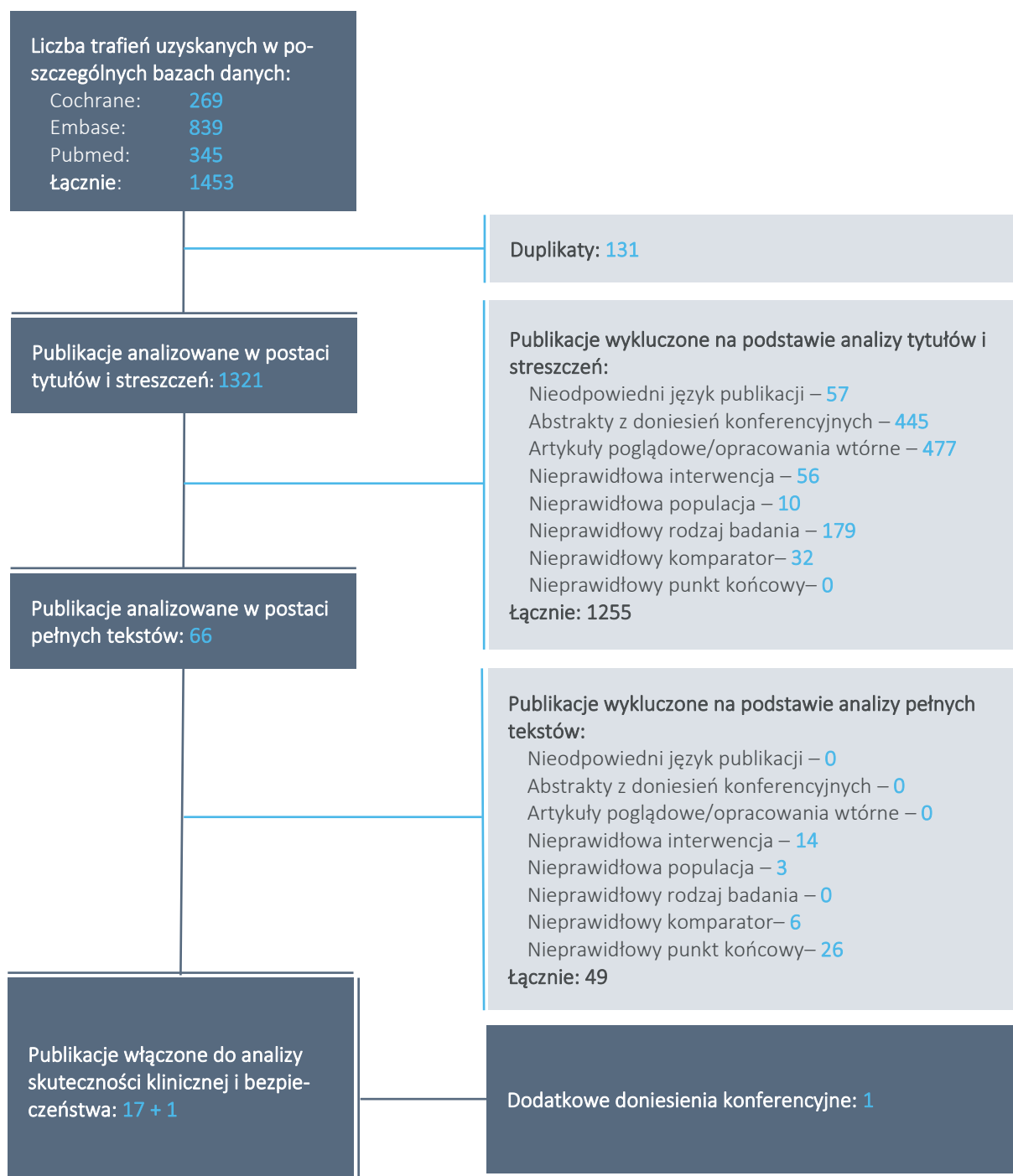
Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono więc 17 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania oraz jedno doniesienie konferencyjne, spełniające przyjęte kryteria włączenia, pozwalające na przeprowadzenie następujących analiz:

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy HyQvia z preparatem Hizentra, zidentyfikowano badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego poprzez wspólny komparator – placebo:
 - ocena porównawcza produktu HyQvia z PBO: 1 publikacja, badanie RCT *ADVANCE-CIDP 1 (Bril 2023)* oraz doniesienie konferencyjne *Hadden 2024*
 - ocena porównawcza produktu Hizentra z PBO: 3 publikacje, badanie RCT *PATH (van Shaik 2016, van Shaik 2018, Hartung 2020)*
- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy HyQvia z immunoglobulinami dożylnymi (komparator dodatkowy) – zidentyfikowano badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego poprzez wspólny komparator:
 - porównanie IVIg z PBO w badaniach RCT: łącznie 2 publikacje, opisujące badanie *ICE (Hughes 2008)* oraz badanie *Adrichem 2022 (Adrichem 2022)* – badania umożliwiły porównanie pośrednie przy wykorzystaniu po stronie preparatu HyQvia danych z badania *ADVANCE-CIDP 1*
- dodatkowo, celem uzupełnienia prowadzonych analiz o wyniki badań dla porównania podskórnego podania IgG (SCIg) z podaniem dożylnym (IVIg) bez identyfikacji preparatu immunoglobuliny podskórnej, zidentyfikowano 11 publikacji opisujących 10 badań – *Cocito 2014* (publikacje *Cocito 2014, Cocito 2016*), *Cocito 2011, Cocito 2016a, Gingele 2021, Hadden 2015, Hansen 2023, Kapoor 2021, Markvardsen 2014, Vu 2021, Yoon 2015*.

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

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania badań pierwotnych.



5 Badanie RCT ADVANCE-CIDP 1

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań klinicznych, zidentyfikowano tylko jedno badanie z randomizacją oceniające preparat HyQvia (ludzka immunoglobulina 10% wraz z rekombinowaną hialuronidazą podawana podskórnie w leczeniu podtrzymującym, fSCIG10) w populacji chorych z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP) w porównaniu do placebo (PBO): próbę *ADVANCE-CIDP 1* (NCT02549170), opisaną w publikacji *Bril 2023* oraz w doniesieniu konferencyjnym *Hadden 2024*. Badanie opisano celem szerszej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa (placebo jest tylko komparatorem dodatkowym) oraz celem identyfikacji możliwości porównania pośredniego z Hizentra i IVIg. Szczegóły tego badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania *ADVANCE-CIDP 1*, HyQvia vs PBO.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>ADVANCE-CIDP 1</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R:2,B:2,W:1)	6 miesięcy	tak	<ul style="list-style-type: none"> ■ HyQvia: 67 ■ PBO: 71 	mITT, bezpieczeństwa	54 (21 krajów)	Takeda

Badanie *ADVANCE-CIDP 1* było prospektywną, randomizowaną próbą 3 fazy, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo. Badanie było wieloośrodkowe – przeprowadzono je w 54 ośrodkach w 21 krajach i trwało od 15 grudnia 2015 roku do 23 lutego 2022 roku. Badanie składało się z fazy skryningu oraz okresu wyjściowego (≤ 8 tygodni), po których następowały fazy badań określane jako część I oraz część II (w publikacji nazwane „*Epoch 1*” oraz „*Epoch 2*”). Część pierwszą, obejmującą fazę z randomizacją i podwójnym zaślepieniem określano jako *ADVANCE-CIDP 1* i jej wyniki przedstawiono w publikacji *Bril 2023*. Część II obejmowała pacjentów, którzy doświadczyli nawrotu w trakcie leczenia HyQvia i PBO w części I, i otrzymali ratunkowe leczenie dożylną immunoglobuliną. Pacjenci z grupy placebo, którzy nie doświadczyli nawrotu choroby i pozostawali w zaślepieniu, mogli wziąć udział w dodatkowej fazie oceny długoterminowej, prowadzonej bez zaślepienia, w której wszyscy chorzy otrzymywali HyQvia (badanie *ADVANCE-CIDP 3*).

Celem badania było ocenienie skuteczności i bezpieczeństwa ułatwionego podskórnego podawania immunoglobuliny (fSCIG10, preparat HyQvia) w zapobieganiu nawrotom CIDP. Uczestnicy badania byli dorosłymi pacjentami z potwierdzoną diagnozą CIDP, którzy przed przystąpieniem do badania otrzymywali stabilne dawki immunoglobuliny dożylnej (IVIg) przez co najmniej 12 tygodni. Po zaprzestaniu terapii

IVIg, pacjenci byli losowo przydzielani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej HyQvia lub placebo. Terapia trwała 6 miesięcy lub do momentu wystąpienia nawrotu choroby lub wycofania się pacjenta z badania. Dawka HyQvia była dobrana tak, by była równoważną z dawką IVIg, którą pacjent otrzymywał przed randomizacją. Główna analiza skuteczności została przeprowadzona w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali jakiegokolwiek leczenie (podwójnie zaślepienie) w ramach badania. Analiza dodatkowych punktów końcowych skuteczności i punktów końcowych zgłaszanych przez pacjentów (PROs) również została przeprowadzona w populacji mITT, natomiast ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakiegokolwiek leczenie w ramach badania. Sponsorem próby była firma Takeda.

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności był wskaźnik częstości nawrotów, mierzony jako odsetek pacjentów doświadczających pogorszenia funkcjonalnego, definiowanego jako wzrost o ≥ 1 punkt w porównaniu z wartością wyjściową w dwóch kolejnych ocenach wg skali INCAT (*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*), uzyskanych w odstępie maksymalnie 7 dni. W badaniu stosowano zmodyfikowaną (*adjusted*) skalę INCAT – była ona zgodna ze standardową wersją skali (punktacja 0-10, gdzie wyższy wynik oznacza większe upośledzenie, wyrażone coraz większym ograniczeniem możliwości wykonania świadomego ruchu kończyny), z tą różnicą, że zmiany wyniku dla górnej kończyny z 0 na 1 lub 1 na 0 (normalna czynność lub minimalne objawy), były wykluczane w ocenie. Szczegóły odnośnie skali INCAT podsumowano w załączniku do niniejszej analizy.

Dodatkowe punkty końcowe oceny skuteczności klinicznej obejmowały odsetek pacjentów doświadczających pogorszenia funkcjonowania, czas do nawrotu choroby, oraz średnią zmianę od wartości wyjściowej w skali R-ODS (*Rasch-built Overall Disability Scale* – skala [0-100, centyle] oceny codziennego funkcjonowania, gdzie niższy wynik oznacza pogorszenie objawów choroby). Pogorszenie funkcjonowania (złożony punkt końcowy) było zdefiniowane jako wystąpienie co najmniej jednego z następujących zdarzeń: wzrost o ≥ 1 punkt w dwóch kolejnych ocenach INCAT, spadek siły chwytu (mierzonej wigrametrem Martina w ręce o większej intensywności objawów) o ≥ 8 kPa lub spadek o ≥ 4 punkty w wyniku R-ODS. Wpływ terapii HyQvia na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) i stan zdrowia pacjenta oceniano na podstawie zmian od wartości wyjściowej w wynikach skal SF-36 oraz EQ-5D (szczegóły tych narzędzi przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy). Wyższe wartości w SF-36 wskazywały na lepszy stan zdrowia, podczas gdy wyższe wyniki poszczególnych pytań w skali EQ-5D wskazywały na gorszą jakość życia (z wyjątkiem wskaźnika EQ-5D VAS, gdzie wyższy wynik wyrażał poprawę). Satysfakcję z leczenia, oraz preferencje leczenia oceniano odpowiednio za pomocą skali TSQM-9 (wyższy wynik oznaczał większe zadowolenie z leczenia) oraz kwestionariusza preferencji (lista pytań odnośnie preferencji

leczenia). Jako dodatkowe (opisane jako „trzeciorzędowe”) punkty końcowe rozpatrywano również średnie zmiany wyniku INCAT, wynik pomiaru siły chwytu ręki, oraz wynik skali MRC (*Medical Research Council*).

Wyniki bezpieczeństwa obejmowały ocenę liczby pacjentów z jakimikolwiek (ciężkimi lub nie) zdarzeniami niepożądanymi (AEs), zarówno tych przyczynowo związanych z leczeniem, jak i niezależnych od stosowanego leczenia, oraz liczbę zdarzeń niepożądanych związanych czasowo z leczeniem, oraz ogólnoustrojowych lub miejscowych AEs związanych z podaniem leków. Oceniano również liczbę i odsetek infuzji, podczas których ich prędkość była zmniejszana, przerywana lub zatrzymywana z powodu nietolerancji lub zdarzeń niepożądanych, a także częstość wszystkich AEs oraz ogólnoustrojowych i miejscowych AEs wyrażoną jako liczba zdarzeń na infuzję na pacjenta i na 1000 pacjento-lat.

Początkowo planowano w 2015 roku poddać randomizacji 174 pacjentów w stosunku 1:1, do grup HyQvia lub placebo, co pozwoliłoby na wykrycie różnicy w częstości nawrotów o 18 punktów procentowych, przy mocy statystycznej 80% na dwustronnym poziomie istotności 5%. Założono przy tym 15% wskaźnik utraty pacjentów z badania i przewidywaną częstość nawrotów na poziomie 7% dla HyQvia oraz 25% dla PBO. Z powodu zewnętrznych czynników, takich jak pandemia COVID-19 i wolniejsza niż zakładano rekrutacja, badanie zostało zatrzymane w 2022 roku przy 138 pacjentach poddanych randomizacji. Przy zmienionych założeniach, 120 pacjentów poddanych randomizacji (czyli 60 w każdej grupie, zakładając 15% wskaźnik utraty chorych z badania) powinno zapewnić 90% moc statystyczną do wykrycia różnicy pomiędzy grupami w efekcie głównego punktu końcowego o 29 punktów procentowych, przy dwustronnym poziomie istotności 5%.

W analizie statystycznej, stosowano test chi-kwadrat z korektą ciągłości dla porównania częstości nawrotów w obu grupach leczenia, z założeniem 5% poziomu istotności statystycznej. Szacowano częstość nawrotów w każdej grupie leczenia oraz różnicę w częstości nawrotów między grupami, wraz z 95% przedziałami ufności. Przeprowadzono także dodatkowe, wcześniej określone analizy wrażliwości dla głównego punktu końcowego. Brakujące dane imputowano jako brak nawrotu (alternatywne podejścia analizowano w ramach analizy wrażliwości). Czas do nawrotu porównywano między grupami leczenia za pomocą uogólnionego testu przeżycia Wilcozona (test Gehana), z funkcjami przeżycia szacowanymi metodą Kaplana-Meiera. Zmiana w wynikach skali R-ODS od wartości wyjściowej do końca leczenia była analizowana przy użyciu modelu analizy kowariancji (ANCOVA) z uwzględnieniem wartości wyjściowej jak zmiennej objaśniającej. Zmiany od wartości wyjściowej w wynikach skali INCAT, wynikach siły chwytu dłoni oraz w wyniku oceny skali MRC były podsumowywane przy użyciu statystyk opisowych, podobnie

jak wyniki skal SF-36, EQ-5D i TSQM-9 oraz odpowiedzi na pytania dotyczące preferencji leczenia. Zdarzenia niepożądane były kodowane przy użyciu słownika MedDRA wersji 24.1 i były podsumowywane opisowo.

Badanie *ADVANCE-CIDP 1* było próbą dobrej jakości, uzyskując 5/5 punktów w skali Jadad – badanie było próbą z randomizacją i podwójnym zaślepieniem i podano informacje o przepływie pacjentów. Dodatkowo, jakość badania (w kontekście ryzyka wystąpienia błędów systematycznych) oceniano również narzędziem RoB2, opracowanym przez organizację Cochrane Collaboration. Podsumowanie wyników oceny w skali RoB2 dla wybranych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

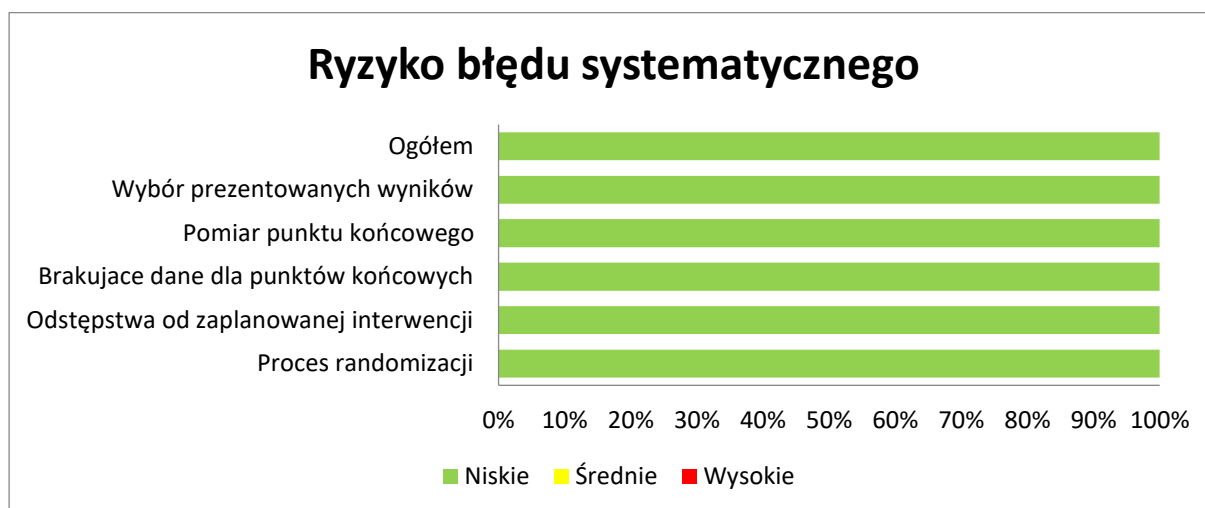
Tabela 8. Wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*, narzędzie RoB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Nawrót choroby	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Jakość życia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Badanie zostało opisane jako próba randomizowana, z podwójnym zaślepieniem. Procedury randomizacji obejmowały przydzielenie każdemu pacjentowi unikalnego kodu generowanego za pośrednictwem interaktywnego systemu internetowego przez sponsora lub przedstawicieli sponsora. Przypisanie do grupy leczenia było losowe i nieujawniane pacjentom, ich opiekunom, badaczom i personelowi ośrodka oraz sponsorowi lub przedstawicielom sponsora, z wyjątkiem dodatkowego personelu, który nie był zaślepiiony i odpowiadał za utrzymanie wszelkich odsłepionych rekordów w bezpiecznej, kontrolowanej lokalizacji/systemie. Ponadto, większość pacjentów poddanych randomizacji otrzymała planowane leczenie (62/67 [92,5%]) i stanowiła populację oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa (70/71 [98,6]). W związku z tym, ryzyko błędu systematycznego związane z procesem randomizacji oraz odstępstwem od zaplanowanej interwencji uznano za niskie. Podobnie, poszczególne punkty końcowe analizowano w populacji mITT, a obserwowane odstępstwa były niewielkie i nawet w przypadku oceny w mniejszej populacji, wciąż stanowiła ona znaczną większość pacjentów poddanych randomizacji. Oceniane punkty końcowe oparto na standardowych narzędziach i metodach (zwalidowane skale), i sposób ich oceny nie różnił się pomiędzy analizowanymi grupami, w związku z czym ryzyko błędu systematycznego wynikające z pomiaru punktu końcowego również uznano za niskie. Nie stwierdzono, by autorzy badania

w sposób wybiórczy raportowali obserwowane wyniki, więc ryzyko błędu systematycznego wynikające z wybiórczo raportowanych danych również uznano za niskie. Ogółem, ryzyko pojawienia się błędów systematycznych w badaniu *ADVANCE-CIDP 1* uznano za niskie, co świadczyło o dobrej jakości tego badania. Wyniki oceny skali RoB2 podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 2. Ryzyko pojawienia się błędu systematycznego w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*, narzędzie RoB2.



Pandemia COVID-19 miała wpływ na przebieg badania, które zostało zakończone wcześniej z powodu wolnej rekrutacji, zgodnie z wytycznymi amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA) dotyczącymi prowadzenia badań klinicznych w tym okresie. W związku z zagrożeniem i niepewnością przyszłości spowodowaną pandemią, wprowadzono dodatkowe zmiany protokołu. Badanie napotkało trudności w rekrutacji, głównie z powodu pandemii, co skutkowało zakończeniem randomizacji do części I badania (określonej jako „*Epoch 1*”) przez sponsora przed osiągnięciem pierwotnie planowanej liczby 174 pacjentów (przy założeniu, że 148 pacjentów ukończy tę część badania). Wszyscy zrandomizowani pacjenci mogli ukończyć część I i przystąpić do części II, jeśli spełniali wymagania. Pacjent (lub jego przedstawiciel prawny w jego imieniu) mógł wycofać się z badania w dowolnym momencie. Podejmowano wszelkie próby ustalenia podstawowej przyczyny wycofania się i, o ile to możliwe, rejestrowano główną podstawową przyczynę. Jeśli pacjent zdecydował się wycofać z udziału w badaniu z powodu osobistych obaw związanych z pandemią COVID-19 (innymi niż zdarzenie niepożądane [AE] związane z COVID-19), był to powód wycofania rejestrowany w elektronicznym formularzu raportu przypadku (eCRF). To podejście stosowano również do błędów w skryningu i randomizacji. Podczas pandemii COVID-19 wprowadzono również zmiany w sposobie administrowania leku badanego i zbierania próbek do badań klinicznych, co pozwoliło na większą elastyczność w dostosowaniu do sytuacji zdrowotnej pacjentów i zapewnieniu bezpieczeństwa danych oraz bezpieczeństwa pacjentów.

Przeptyw chorych w ramach badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przeptyw pacjentów w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*, HyQvia vs PBO.

Etap badania	HyQvia	PBO
Skryning	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena możliwości włączenia do badania: n = 184 ▪ Wykluczenie względem kryteriów włączenia/wykluczenia: n = 46 (25,0%) ▪ Pacjenci poddani randomizacji: 138 (75,0%) 	
Alokacja pacjentów (randomizacja)	67/138 (48,6%)	71/138 (51,5%)
Otrzymanie przydzielonego leczenia	62/67 (92,5%)	70/71 (98,6%)
Pacjenci nie otrzymujący przypisanego leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenia nie otrzymało 5 (7,5%) chorych ▪ 1 (1,5%) w wyniku błędu skryningu został randomizowany choć nie spełniał kryteriów ▪ 3 (4,5%) pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu ▪ 1 (1,5%) został wykluczony z powodów logistycznych 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenia nie otrzymał 1 (1,4%) chory, z uwagi na przypisanie do grupy w wyniku błędu procedury skryningu (nie spełniał kryteriów włączenia/wykluczenia)
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Planowane ukończenie badania: 48/62 (77,4%) ▪ Przedwczesne zakończenie leczenia[^]: 10/62 (16,1%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • z powodu AEs: 3/62 (4,8%) • z powodu decyzji lekarza: 3/62 (4,8%) • z powodu wycofania zgody pacjenta: 4/62 (6,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Planowane ukończenie badania: 46/70 (65,7%) ▪ Przedwczesne zakończenie leczenia[^]: 7/70 (10,0%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • z powodu AEs: 1/70 (1,4%) • z powodu decyzji lekarza: 1/70 (1,4%) • z powodu wycofania zgody pacjenta: 2/70 (2,9%) • inne przyczyny: 3/70 (4,3%)
Analizowani pacjenci	62/62 (100%)	70/70 (100%)

[^] w tej liczbie nie uwzględniano pacjentów, którzy mieli nawrót choroby i zostali uwzględnieni w II części badania („Epoch 2”).

W badaniu *ADVANCE-CIDP 1* poddano skryningowi 184 pacjentów. Spośród nich, 46 (25%) zostało wykluczonych z różnych powodów, w tym niespełnienie kryteriów diagnostycznych, kryteriów dotyczących wcześniejszego leczenia, kryteriów wyniku w skali INCAT, czy niemożność przestrzegania protokołu badania. Pozostałych 138 pacjentów (75%) przeszło proces randomizacji i zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup: 67 pacjentów (48,6%) przydzielono do grupy HyQvia, a 71 pacjentów (51,5%) przydzielono do grupy placebo.

Z grupy otrzymującej HyQvia, 62 pacjentów (92,5% przydzielonych do tej grupy) otrzymało przydzielone leczenie, podczas gdy 5 pacjentów (7,5%) nie otrzymało alokowanej interwencji z różnych powodów, w tym błędy w randomizacji, rezygnacji pacjenta czy kwestii logistycznych. W grupie placebo, 70 pacjentów

(98,6% przydzielonych do tej grupy) otrzymało przydzielone leczenie, a 1 pacjent (1,4%) nie otrzymał alokowanej interwencji z powodu błędu w randomizacji.

W grupie HyQvia, 48 pacjentów (77,4% z poddanych leczeniu) ukończyło badanie, a 10 pacjentów (16,1%) przerwało interwencję przedwcześnie z powodów takich jak zdarzenia niepożądane, decyzja lekarza czy rezygnacja pacjenta. W grupie placebo, 46 pacjentów (65,7% z poddanych leczeniu) ukończyło badanie, a 7 pacjentów (10,0%) przerwało interwencję przedwcześnie.

Do analizy włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakiegokolwiek leczenie podwójnie zaślepione w ramach badania: 62 pacjentów (100% z tych, którzy otrzymali leczenie HyQvia) i 70 pacjentów (100% z tych, którzy otrzymali placebo).

5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu *ADVANCE-CIDP 1* podsumowano w tabeli poniżej. Ogółem, populacja pacjentów w badaniu była zróżnicowana. Obejmowała dorosłych pacjentów w wieku co najmniej 18 lat, którzy mieli udokumentowaną diagnozę przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP). Włączenie do badania wymagało potwierdzenia diagnozy CIDP przez neurologa specjalizującego się w chorobach nerwowo-mięśniowych. Diagnoza CIDP była potwierdzana przy użyciu kryteriów elektrodiagnostycznych, ocenianych przez niezależnego, doświadczonego badacza, który był zaślepiony w odniesieniu do przydziału leczenia.

Tabela 10. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów stosowane w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*.

Kategoria	Kryteria
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mężczyźni lub kobiety w wieku ≥ 18 lat w czasie skryningu. ▪ Udokumentowane rozpoznanie potwierdzonej lub prawdopodobnej przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP; wyłączone zostały atypowe przypadki CIDP o charakterze ogniskowym oraz czysto czuciowym), potwierdzone przez neurologa specjalizującego się w chorobach nerwowo-mięśniowych, zgodne z kryteriami Europejskiego Towarzystwa Neurologicznego/Stowarzyszenia Nerwów Obwodowych (EFNS/PNS) z 2010 roku. Spełnienie kryteriów elektrodiagnostycznych musiało być potwierdzone centralnie przez niezależnego, wykwalifikowanego/certyfikowanego badacza ▪ W przeszłości odpowiedź na leczenie IgG (częściowa lub całkowita poprawa objawów neurologicznych i deficytów) i obecnie konieczność stosowania stabilnych dawek leczenia IVIg w zakresie dawek odpowiadających skumulowanej miesięcznej dawce od 0,4 do 2,4 g/kg (włącznie), podawanych przez ≥ 12 tygodni przed skryningiem. Interwał dawkowania leczenia IVIg musiał wynosić od 2 do 6 tygodni (włącznie). Dopuszczalne były wahania w interwale dawkowania do ± 7 dni lub w ilości miesięcznej dawki do $\pm 20\%$ pomiędzy infuzjami IgG pacjenta przed badaniem ▪ Wynik w skali niepełnosprawności INCAT od 0 do 7 (włącznie). Pacjenci z wynikami INCAT wynoszącymi 0 lub 1 (czy to z kończyn górnych, czy dolnych) lub 2 (jeśli przynajmniej 1 punkt

Kategoria	Kryteria
	<p> pochodzi z kończyny górnej) w czasie skryningu i/lub badania wyjściowego musieli mieć w dokumentacji medycznej udokumentowaną historię znaczącej niepełnosprawności, zdefiniowanej jako wynik w skali niepełnosprawności INCAT ≥ 2 (musi pochodzić wyłącznie z kończyn dolnych). Ogólnie, pacjenci byli włączani do badania, jeśli spełnione zostało jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wynik w skali niepełnosprawności INCAT od 3 do 7 włącznie w czasie skryningu i/lub badania wyjściowego • Wynik w skali niepełnosprawności INCAT wynoszący 2 (oba punkty pochodzą z kończyn dolnych) • Wynik w skali niepełnosprawności INCAT wynoszący 2 (oba punkty nie pochodzą z kończyn dolnych) w czasie skryningu i/lub badania wyjściowego ORAZ wynik ≥ 2 udokumentowany w dokumentacji medycznej przed skryningiem. Jeśli wynik był większy niż 2 udokumentowany w dokumentacji medycznej przed skryningiem, co najmniej 2 punkty musiały pochodzić z kończyn dolnych • Wynik w skali niepełnosprawności INCAT wynoszący 0 lub 1 w czasie skryningu i/lub badania wyjściowego ORAZ wynik ≥ 2 (oba z kończyn dolnych) udokumentowany w dokumentacji medycznej przed skryningiem, co najmniej 2 punkty muszą pochodzić z kończyn dolnych <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, musi mieć negatywny test ciąży w czasie skryningu i zobowiązać się do stosowania skutecznych środków antykoncepcyjnych przez cały czas trwania badania i przez co najmniej 30 dni po ostatnim podaniu badanego leku ▪ Pacjent musi wyrazić gotowość i mieć zdolność do podpisania formularza świadomej zgody ▪ Pacjent musi wyrazić gotowość i mieć zdolność do przestrzegania wymagań protokołu
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z atypową przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP) o charakterze ogniskowym lub czysto czuciową. ▪ Jakakolwiek neuropatia z innych przyczyn, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • dziedziczne neuropatie demielinizacyjne, takie jak dziedziczna neuropatia czuciowo-ruchowa, choroba Charcot-Marie-Tooth i dziedziczne neuropatie czuciowe lub autonomiczne • neuropatie wtórne do infekcji, zaburzeń lub chorób ogólnoustrojowych, takich jak zakażenie <i>Borrelia burgdorferi</i> (choroba z Lyme), błonica, toczniowe zapalenie układowe, polineuropatia, powiększenie narządów, endokrynopatie, białko M, zespół zmian skórnych, osteosklerotyczny szpiczak, cukrzyca i niecukrzycowa radikulopleksopatia łędźwiowo-krzyżowa, chłoniak i amyloidoza • wielogniskowa nabyta demielinizacyjna neuropatia czuciowa i ruchowa • wielogniskowa neuropatia ruchowa. • neuropatia obwodowa wywołana lekami, czynnikami biologicznymi, chemioterapią lub toksynami. ▪ IgM paraproteinemia, w tym IgM monoklonalna gammopatia z wysokim mianem przeciwciał dla glikoproteiny mielinowej. ▪ Obecność wyraźnych zaburzeń zwieraczy ▪ Jakiegokolwiek centralne zaburzenia demielinizacyjne, takie jak stwardnienie rozsiane ▪ Jakakolwiek przewlekła lub upośledzająca choroba lub zaburzenie układu nerwowego powodujące objawy neurologiczne lub mogące zakłócić ocenę CIDP lub wyników badań, w tym (ale nie ograniczając się do) zapalenie stawów, udar, choroba Parkinsona i cukrzycowa neuropatia obwodowa. Pacjenci z klinicznie zdiagnozowaną cukrzycą, którzy nie mają cukrzycowej neuropatii obwodowej i mają odpowiednią kontrolę glikemii z poziomem hemoglobiny A1C $< 7,5\%$ w czasie skryningu, mogli być włączeni do badania, pod warunkiem, że kryteria elektrodiagnostyczne były zgodne z diagnozą potwierdzonej lub prawdopodobnej CIDP zgodnej z kryteriami EFNS/PNS 2010, a pacjent zgłosił gotowość utrzymywania kontroli glikemii ▪ Zastoinowa niewydolność serca (klasa III/IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego, NYHA), niestabilna dusznica bolesna, niestabilne arytmie serca lub niekontrolowane

Kategoria	Kryteria
	<p>nadciśnienie tętnicze (zdefiniowane jako ciśnienie rozkurczowe > 100 mm Hg i/lub ciśnienie skurczowe > 160 mm Hg)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Historia zakrzepicy żył głębokich lub zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (np. udar mózgu, zator tętnicy płucnej) w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem ▪ Stan(y), które mogą zmieniać katabolizm białek i/lub metabolizm IgG (np. enteropatie z utratą białka, zespół nerczycowy). ▪ Znana historia przewlekłej choroby nerek lub wskaźnik filtracji kłębuszkowej < 60 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała, szacowany na podstawie równania stosowanego przez organizację CKDEC (<i>chronic kidney disease epidemiology collaboration</i>) w trakcie skryningu ▪ Aktywna choroba nowotworowa wymagająca chemioterapii i/lub radioterapii, lub historia choroby nowotworowej z mniej niż 2 latami czasu trwania pełnej remisji przed skryningiem. Wyjątki od tego wykluczenia to: odpowiednio leczony rak podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, rak in situ szyjki macicy i stabilny rak prostaty nie wymagający leczenia ▪ Klinicznie istotna niedokrwistość, która uniemożliwia wielokrotne pobieranie krwi podczas badania, lub poziom hemoglobiny < 10,0 g/dl w czasie skryningu ▪ Znana historia nadwrażliwości lub reakcji niepożądanych, takich jak pokrzywka, trudności w oddychaniu, ciężka hipotensja lub anafilaksja po podaniu ludzkich produktów krwiopochodnych, takich jak ludzka IgG, albumina lub inne składniki krwi ▪ Znana alergia na hialuronidazę pochodzenia ludzkiego (w tym rekombinowaną ludzką hialuronidazę) lub zwierzęcego, takiego jak jad pszczoł lub os ▪ Znana historia lub niedobór IgA (< 8 mg/dL) w czasie skryningu ▪ Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych w czasie skryningu spełniające którekolwiek z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • aminotransferaza asparaginianowa i aminotransferaza alaninowa w surowicy > 2,5 × GGN • liczba płytek krwi < 100 000 komórek/μl • bezwzględna liczba neutrofilów < 1000 komórek/μl ▪ Trwająca/aktywna infekcja wirusem zapalenia wątroby typu A, B, C lub ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1/2 w czasie skryningu (pacjenci z odpornością na wirus zapalenia wątroby typu B wynikającą z aktywnej szczepionki lub z poprzedniej naturalnej infekcji kwalifikowali się do badania). ▪ Otrzymywanie lub obecnie stosowanie leczenia immunomodulującego/immunosupresyjnego w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem ▪ Otrzymywanie lub obecnie stosowanie leczenia jakimkolwiek kortykosteroidami w ciągu 8 tygodni przed skryningiem, bez względu na wskazanie. ▪ Przeprowadzenie plazmaferezy w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem ▪ Jakakolwiek choroba lub stan, który według oceny badacza może utrudniać udział w badaniu, zwiększać ryzyko dla pacjenta lub zaburzać wyniki badania ▪ Karmienie piersią lub zamiar rozpoczęcia karmienia piersią w trakcie badania. ▪ Udział w innym badaniu klinicznym związanych z eksperymentalnym produktem lub urządzeniem w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania, lub planowany udział w innym badaniu klinicznym (z wyjątkiem <i>ADVANCE-CIDP 3</i>, fazy wydłużonej do badania <i>ADVANCE-CIDP 1</i>) związanym z eksperymentalnym produktem lub urządzeniem w trakcie tego badania. ▪ Członek rodziny lub pracownik firmy prowadzącej badanie ▪ Nabyte lub dziedziczne zaburzenia trombofiliczne. Obejmują one konkretny rodzaj nabytych lub dziedzicznych zaburzeń trombofilicznych, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowych. Przykłady obejmują: <ul style="list-style-type: none"> • Dziedziczne trombofilie: mutacja czynnika V Leidena, mutacja protrombiny 20210A, niedobór białka C, niedobór białka S, niedobory przeciwtrombiny • Nabyte trombofilie: zespół przeciwciał przeciwfosfolipidowych, oporność na aktywne białko C, homocysteinemia

Aby zakwalifikować się do badania, pacjenci musieli wcześniej odpowiedzieć na leczenie immunoglobuliną G (IgG) i otrzymywać stabilną dawkę tego leku podawanego drogą dożylną (IVIg), równoważną skumulowanej miesięcznej dawce od 0,4 do 2,4 g/kg (włącznie), przez co najmniej 12 tygodni przed skryningiem. Dodatkowo, pacjenci musieli mieć wynik w skali INCAT (*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*) od 0 do 7 (włącznie) i wyrazić świadomą zgodę na udział w badaniu. Pacjenci z wynikiem w skali INCAT od 0 do 1 punktów w momencie skryningu lub badania wstępnego musieli mieć udokumentowany wynik ≥ 2 punktów przed skryningiem, z co najmniej dwoma punktami przyznanymi za dolne kończyny. Nie dopuszczano równoczesnego stosowania sterydów, stosowania sterydów w ciągu 8 tygodni przed skryningiem, ani stosowania innych leków immunomodulujących lub immunosupresyjnych w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem.

Z badania wykluczono pacjentów z atypową postacią CIDP (np. o charakterze jedynie czuciowym, lub ogniskową postacią choroby), a także z innymi neuropatiami, zarówno wrodzonymi, jak i nabytymi. Ponadto, wykluczono pacjentów z innymi centralnymi zaburzeniami demielizacyjnymi (jak stwardnienie rozsiane) oraz innymi przewlekłymi schorzeniami dającymi objawy neurologiczne. Wykluczono także pacjentów z innymi chorobami współistniejącymi, które mogły wpływać na bezpieczny udział pacjenta w badaniu lub na jego wyniki. Do badania nie włączono pacjentów z nadwrażliwością lub historią alergicznych reakcji niepożądanych po podaniu ludzkich produktów krwiopochodnych, a także pacjentów ze stwierdzoną alergią na hialuronidazę (ludzkiego pochodzenia, lub zwierzęcą, np. z jadu pszczoł i os).

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Badanie *ADVANCE-CIDP 1* obejmowało 132 pacjentów z diagnozą CIDP, podzielonych na dwie grupy: HyQvia oraz placebo (PBO), obejmujące odpowiednio 62 oraz 70 pacjentów. Charakterystyki wyjściowe pacjentów biorących udział w tym badaniu podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*.

Charakterystyka	HyQvia N = 62	PBO N = 70	Ogółem N = 132
Wiek, średnia (SD) [lata]	55 (14,3)	53,9 (13,4)	54,4 (13,8)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	27,6 (4,7)	28,3 (6,4)	28 (5,6)
Czas od pierwszych objawów CIDP, średnia (SD) [lata]	6,5 (6,4)	5,1 (4,1)	5,8 (5,3)
Czas od pierwszych objawów CIDP, mediana (zakres) [lata]	4,5 (0,2; 29,2)	4,0 (0,5; 18,2)	4,1 (0,2; 29,2)

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Charakterystyka	HyQvia N = 62	PBO N = 70	Ogółem N = 132
Czas od pierwszej diagnozy CIDP, średnia (SD) [lata]	4,5 (4,8)	3,8 (3,6)	4,1 (4,2)
Czas od pierwszej diagnozy CIDP, mediana (zakres) [lata]	2,0 (0,2; 19,6)	2,4 (0,2; 13,6)	2,3 (0,2; 19,6)
Wiek w momencie pierwszej diagnozy CIDP, średnia (SD) [lata]	50,5 (13,9)	50,1 (14)	50,3 (13,9)
Wiek w momencie pierwszej diagnozy CIDP, mediana (zakres) [lata]	51 (18; 81)	50 (21; 76)	50 (18; 81)
Dostosowany wynik skali IN-CAT, mediana (IQR) [punkty]	3 (2; 4)	3 (2; 4)	3 (2; 4)
Wynik oceny skali R-ODS, mediana (IQR) [punkty]	61 (47; 73)	55 (46; 67)	57,5 (46; 71)
Siła uchwytu dłoni, mediana (IQR) [kPa]	54 (42; 70)	54 (38; 70)	54 (40; 70)
Ogólny sumaryczny wynik MRC, mediana (IQR) [punkty]	57 (52; 60)	56 (50; 58)	56 (52; 58)
Płeć			
Mężczyźni, n/N (%)	36/62 (58,1%)	38/70 (54,3%)	74/132 (56,1%)
Kobiety, n/N (%)	26/62 (41,9%)	32/70 (45,7%)	58/132 (43,9%)
Rasa			
Biała, n/N (%)	58/62 (93,5%)	64/70 (91,4%)	122/132 (92,4%)
Natywni Amerykanie lub mieszkańcy Alaski, n/N (%)	1/62 (1,6%)	2/70 (2,9%)	3/132 (2,3%)
Mieszana, n/N (%)	1/62 (1,6%)	0/70 (0,0%)	1/132 (0,8%)
Nie raportowano, n/N (%)	2/62 (3,2%)	4/70 (5,7%)	6/132 (4,5%)
Grupa etniczna			
Hiszpańska lub latynoska, n/N (%)	9/62 (14,5%)	14/70 (20,0%)	23/132 (17,4%)
Inna niż hiszpańska lub latynoska, n/N (%)	47/62 (75,8%)	46/70 (65,7%)	93/132 (70,5%)
Nie raportowano, n/N (%)	6/62 (9,7%)	10/70 (14,3%)	16/132 (12,1%)
Schemat dawkowania			
2 tygodniowy, n/N (%)	2/62 (3,2%)	0/70 (0,0%)	2/132 (1,5%)
3 tygodniowy, n/N (%)	5/62 (8,1%)	9/70 (12,9%)	14/132 (10,6%)

Charakterystyka	HyQvia N = 62	PBO N = 70	Ogółem N = 132
4 tygodniowy, n/N (%)	55/62 (88,7%)	61/70 (87,1%)	116/132 (87,9%)
Stosowanie kortykosteroidów w ciągu ostatnich 6 miesięcy			
Tak, n/N (%)	7/62 (11,3%)	7/70 (10,0%)	14/132 (10,6%)
Nie, n/N (%)	55/62 (88,7%)	63/70 (90,0%)	118/132 (89,4%)

Wiek pacjentów uczestniczących w badaniu wynosił średnio 55 lat (SD: 14,3) w przypadku grupy HyQvia i nieznacznie mniej, 53,9 lat (SD: 13,4), w grupie placebo. Średnia wieku dla wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu wynosiła 54,4 lata.

Jeśli chodzi o wskaźnik masy ciała (BMI), pacjenci w grupie placebo mieli nieco wyższy średni BMI (28,3 kg/m²) w porównaniu do grupy HyQvia (27,6 kg/m²), jednak tak niewielkie różnice nie powinny wpływać na heterogeniczność ocenianych grup. Czas od wystąpienia pierwszych objawów CIDP był dłuższy dla pacjentów w grupie HyQvia (średnio 6,5 lat), w porównaniu do grupy placebo, gdzie średni czas wynosił 5,1 lat. Podobnie, czas od pierwszej diagnozy CIDP był dłuższy dla grupy HyQvia (średnio 4,5 lat) w porównaniu z grupą placebo (średnio 3,8 lat).

Pod względem oceny stanu klinicznego, pacjenci w obu grupach mieli podobny wynik skali INCAT, mediana wyniosła 3 punkty dla obu grup. Wynik oceny skali R-ODS również był zbliżony między grupą HyQvia (mediana 61 punktów) a grupą placebo (mediana 55 punktów). Obciążenie chorobą było więc podobnie rozłożone w ocenianych grupach. Analiza demograficzna pokazała, że proporcje płci oraz ras i etniczności były zbliżone w obu grupach. Stosowanie kortykosteroidów w ciągu ostatnich 6 miesięcy było podobne w obu grupach badawczych, oscylując w granicach 10-11% dla każdej grupy.

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

W badaniu *ADVANCE-CIDP 1* pacjenci zostali przydzieleni losowo (w stosunku 1:1) do otrzymywania podskórnie podawanej ludzkiej immunoglobuliny 10% wraz z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (rHuPH20) (produkt HyQvia, grupa oznaczana jako HyQvia) lub placebo (PBO, 0,25% roztwór albuminy razem z rHuPH20), przez okres 6 miesięcy lub do wystąpienia nawrotu choroby lub wycofania się z badania. W grupie HyQvia, podskórną immunoglobulinę podawano w dawce równoważnej miesięcznej dawce dożylniej immunoglobuliny G (IVIg) stosowanej u pacjenta przed randomizacją. W grupie placebo stosowano objętość infuzji równą dawce równoważnej immunoglobuliny stosowanej przed

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

randomizacją; w obu grupach częstość podawania była taka sama co wcześniej stosowanej IVIg (maksymalnie co 4 tygodnie).

Szczegóły interwencji stosowanej w badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*.

	HyQvia	PBO
Charakterystyka stosowanego leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ preparat HyQvia, dostarczany w dwóch fiolkach, z których jedna zawiera ludzką rekombinowaną hialuronidazę (rHuPH20) 80 U/g, natomiast druga 10% roztwór ludzkiej immunoglobuliny (IG) ▪ w pierwszej kolejności wykonywano podskórne wstrzyknięcie rHuPH20, a następnie podskórne wstrzyknięcie immunoglobuliny ▪ immunoglobulinę podawano w dawce równoważnej do dawki immunoglobuliny stosowanej u pacjenta dożylnie (IVIg) przed rozpoczęciem badania, rHuPH20 podawano w dawce dopasowanej do ilości stosowanej IG ▪ Interwencję stosowano w takim samym odstępie czasu, jak IVIg, co 2, 3 lub 4 tygodnie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ placebo (PBO, 0,25% roztwór albuminy ludzkiej) dopasowane objętością do równoważnej dawki IG stosowanej dożylnie przed rozpoczęciem badania, oraz rHuPH20 80 U/g, również dopasowana objętościowo ▪ w pierwszej kolejności wykonywano podskórne wstrzyknięcie rHuPH20, a następnie podskórne wstrzyknięcie placebo ▪ Interwencję stosowano w takim samym odstępie czasu, jak IVIg, co 2, 3 lub 4 tygodnie

Interwencja obejmowała podawanie HyQvia w dawce równoważnej miesięcznej dawce IVIg przed randomizacją, z zachowaniem tego samego interwału dawkowania. Interwały dawkowania wynosiły 2, 3 lub 4 tygodnie. Roztwór rekombinowanej ludzkiej hialuronidazy (rHuPH20) był podawany najpierw podskórnie, po czym w ciągu 10 minut następowało podskórne podanie składnika IgG lub placebo. Roztwór placebo był dostosowany tak, aby odpowiadał wyglądowi i właściwościom pienienia roztworu IgG. W badaniu stosowano harmonogram zwiększania objętość infuzji HyQvia do osiągnięcia docelowej dawki dla danego pacjenta, przy czym pierwsza dawka w ramach badania podawana była 2 tygodnie (\pm 3 dni) po ostatniej dawce IVIg stosowanej przed randomizacją.

Dla pacjentów o masie ciała \geq 40 kg, HyQvia była wstrzykiwana z początkową szybkością 10 ml/godzinę/miejsce; w przypadku dobrej tolerancji szybkość ta mogła być zwiększana co 5–15 minut. Maksymalna szybkość infuzji dla tych pacjentów wynosiła 240 ml/godzinę/miejsce dla pierwszych dwóch infuzji, a dla kolejnych maksymalna szybkość wynosiła 300 ml/godzinę/miejsce. Dla pacjentów o masie ciała $<$ 40 kg, początkowa szybkość infuzji HyQvia wynosiła 5 ml/godzinę/miejsce, z możliwością zwiększenia co 5–15 minut. Dla tej grupy pacjentów maksymalna początkowa szybkość infuzji wynosiła 80 ml/godzinę/miejsce, a dla kolejnych infuzji 160 ml/godzinę/miejsce. Maksymalne przewidziane dawki i objętości, które mogły być podane w ciągu jednego dnia, wynosiły do 120 g/1200 ml dla pacjentów o masie ciała \geq 40 kg i 60 g/600 ml dla pacjentów o masie ciała $<$ 40 kg.

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

W badaniu większość pacjentów (87,9%) otrzymywała lek co 4 tygodnie, a więc rzadziej niż w przypadku immunoglobulin podawanych dożylnie, które podawane są przeważnie co 3 tygodnie, a średni czas podania leku w grupie chorych otrzymujących preparat HyQvia wynosił 125,9 minut (124,5 w grupie kontrolnej). Większość (86,3%) pacjentów otrzymywała preparat HyQvia w 2 miejscach podania podczas infuzji. Ogółem, średnia miesięczna dawka na pacjenta (przyjmując że miesiąc liczy średnio 4,35 tygodni) wynosiła 85,4 g w grupie preparatu HyQvia oraz 84,8 g w grupie kontrolnej, co odpowiadało dawkom 1,1 g/kg oraz 1,0 g/kg. Mediany miesięcznej dawki leku w obu rozpatrywanych grupach (HyQvia oraz PBO) wynosiły odpowiednio 82,6 (zakres: 27-217) gramów oraz 69,6 (zakres: 27-217) gramów.

5.4 Skuteczność kliniczna

5.4.1 Nawrót choroby

Ocena częstości nawrotów była głównym punktem końcowym badania *ADVANCE-CIDP 1*. Nawrót zdefiniowano jako wzrost o ≥ 1 punkt w porównaniu z wartością wyjściową w dwóch kolejnych ocenach wg zmodyfikowanej skali INCAT (*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*), uzyskanych w odstępie maksymalnie 7 dni. W ramach głównej analizy oceniano pacjentów z populacji mITT, a w przypadku pacjentów z brakującym wynikiem oceny nawrotu przyjmowano, że nie nastąpił on u pacjenta.

Wyniki głównej analizy weryfikowano w szeregu analiz wrażliwości: testowano inne metody imputacji danych w populacji mITT (przyjęcie wystąpienia nawrotu u pacjentów z brakującymi danymi, wykluczenie takich pacjentów z oceny), a także ocenę w populacji *per-protocol* (populacja z wykluczonymi pacjentami z odstępstwami od protokołu) z imputacją brakiem nawrotu, oraz ocenę według zmodyfikowanej definicji nawrotu, w której nie wymagano potwierdzenia wyniku INCAT drugim pomiarem w ciągu 7 dni.

Analizy wrażliwości wspomniane powyżej zostały założone w protokole badania, natomiast dodatkowo wykonano jeszcze dwie analizy wrażliwości „*ad hoc*”: w pierwszej pacjentom z brakującym potwierdzającym wynikiem oceny INCAT imputowano nawrót choroby, w drugiej wykorzystano metodę losowej imputacji danych (metoda „łączonych równań”, ang. *chained equations*). Zarówno wyniki analizy głównej, jak i wyniki analiz wrażliwości podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Ryzyko nawrotu choroby, HyQvia vs PBO, badanie ADVANCE-CIDP 1.

Wariant oceny	HyQvia n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Różnica odsetek (95% CI)^
Główna analiza (mITT)	6/62 (9,7%) (95% CI: 4,5; 19,6)	22/70 (31,4%) (95% CI: 21,8; 43)	0,31 (0,13; 0,71) p = 0,0057	-0,22 (-0,35;-0,09) NNT = 5 (3; 12) p = 0,0012	-21,80 (-34,50;-7,90) p = 0,0045
Imputacja brakują- cych danych^^ zda- rzeniem nawrotu (mITT)	12/62 (19,4%) (95% CI: 11,4; 30,9)	24/70 (34,3%) (95% CI: 24,3; 46)	0,56 (0,31; 1,03) p = 0,0630	-0,15 (-0,30; 0,00) NNT = 7 (4; 1156) p = 0,0487	-14,90 (-29,00; 0,33) p = 0,0842
Wykluczenie braku- jących danych (mITT)	6/56 (10,7%) (95% CI: 5; 21,5)	22/68 (32,4%) (95% CI: 22,4; 44,2)	0,33 (0,14; 0,76) p = 0,0091	-0,22 (-0,35;-0,08) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0021	-21,60 (-34,80;-7,00) p = 0,008
Imputacja brakują- cych danych bra- kiem nawrotu (PP**)	3/50 (6,0%) (95% CI: 2,1; 16,2)	14/59 (23,7%) (95% CI: 14,7; 36,0)	0,25 (0,08; 0,83) p = 0,0234	-0,18 (-0,30;-0,05) NNT = 6 (4; 20) p = 0,0062	-17,70 (-30,60;-4,10) p = 0,0228
Brak konieczności potwierdzenia wy- niku INCAT (mITT)	10/62 (16,1%) (95% CI: 9,0; 27,2)	24/70 (34,3%) (95% CI: 24,3; 46)	0,47 (0,24; 0,90) p = 0,0238	-0,18 (-0,33;-0,04) NNT = 6 (4; 27) p = 0,0135	-18,20 (-31,80;-3,20) p = 0,0292
Imputacja brakują- cych danych zdarze- niem nawrotu dla pacjentów bez dru- giego potwierdze- nia wyniku INCAT (mITT)	9/62 (14,5%) (95% CI: 7,8; 25,3)	22/70 (31,4%) (95% CI: 21,8; 43,0)	0,46 (0,23; 0,93) p = 0,0296	-0,17 (-0,31;-0,03) NNT = 6 (4; 34) p = 0,0177	-16,90 (-30,30;-2,40) p = 0,0373
Imputacja wielo- krotna przy użyciu łączonych (chained) równań (mITT)	8/62 (12,9%) (95% CI: 7,0; 25,2)	22/70 (31,4%) (95% CI: 21,8; 43,2)	0,41 (0,20; 0,85) p = 0,0174	-0,19 (-0,32;-0,05) NNT = 6 (4; 21) p = 0,0081	-17,80 (-31,20;-2,80)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ różnica w odsetkach pomiędzy analizowanymi grupami raportowana przez autorów badania ADVANCE-CIDP 1;

^^ brak danych w przypadku 6 (9,7%) chorych z grupy HyQvia oraz 2 (2,9%) z grupy PBO;

** populacja z wykluczeniem pacjentów z odstępstwami od protokołu: 12 (19,4%) w grupie HyQvia oraz 11 (15,7%) w grupie placebo; w tej populacji brakujące dane dotyczyły 2 (3,2%) chorych z grupy HyQvia oraz 2 (2,9%) z grupy PBO;

Ogółem, w porównaniu z brakiem leczenia (PBO), HyQvia istotnie zmniejszył nawroty CIDP: częstość nawrotów w grupie HyQvia wynosiła 9,7% (95% CI: 4,5%; 19,6%), natomiast w grupie placebo: 31,4% (95% CI: 21,8%; 43,0%), przy szacowanej różnicy w tych odsetkach wynoszącej -21,8 p.p. (95% CI: -34,5%; -7,9%), co stanowiło istotną statystycznie różnicę (p = 0,0045). Analizy własne potwierdziły wyniki oceny przedstawionej w badaniu.

Ogółem, z góry określone analizy wrażliwości potwierdziły główną analizę, wykazując spójne zmniejszenie nawrotów przy terapii HyQvia w porównaniu z placebo – jedynie w przypadku oceny, gdzie brakujące dane imputowano zdarzeniem nawrotu, różnice pomiędzy ocenianymi grupami nie były znamienne. W ramach tej oceny, łącznie ośmiu pacjentów nie miało oceny nawrotu (placebo [n = 2, 2,9%], fSCIG 10%

[n = 6, 9,7%]). Spośród nich, 6 nie miało wykonanej drugiej, potwierdzającej oceny INCAT. Konserwatywna analiza wrażliwości, gdzie brakujące lub niekompletne dane dotyczące wyniku nawrotu były imputowane jako nawrót, wykazała niższy wskaźnik nawrotów przy HyQvia (19,4%) niż w przypadku placebo (34,3%) i różnicą wynoszącą -14,9 p.p. (95% CI: -29,0%; 0,33%), co jednak nie było istotnym statystycznie wynikiem: p = 0,0842. Analiza wrażliwości, gdzie nie wymagano drugiej potwierdzającej oceny INCAT, wykazała istotną różnicę w wskaźniku nawrotów między grupą fSCIG 10% (16,1%) a grupą placebo (34,3%) (p = 0,0292).

Dwie dodatkowe analizy wrażliwości („ad hoc”) również potwierdziły główną analizę. Gdy brakujące wyniki nawrotu były imputowane jako nawrót dla pacjentów bez drugiego potwierdzającego wyniku INCAT, różnica w leczeniu między HyQvia a placebo była istotna statystycznie: -16,9% (95% CI: 30,30%; -2,40%), p = 0,0373; podobnie, istotne różnice obserwowano w przypadku zastosowania metody losowej imputacji brakujących danych: różnice w odsetkach wynosiły -17,80 (95% CI: -31,20; -2,80) p.p.

5.4.2 Czas do nawrotu choroby

Wyniki oceny czasu do nawrotu choroby (jako punktu końcowego typu czas do zdarzenia) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Czas do nawrotu choroby, HyQvia vs PBO, badanie ADVANCE-CIDP 1.

Oceniany parametr	HyQvia n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Ocena badaczy [^]
Pacjenci ze zdarzeniem nawrotu	6/62 (9,7%)	22/70 (31,4%)	0,31 (0,13; 0,71) p = 0,0057	-0,22 (-0,35;-0,09) NNT = 5 (3; 12) p = 0,0012	p = 0,002
Pacjenci cenzorowani	56/62 (90,3%)	48/70 (68,6%)	-	-	-
Czas do nawrotu (minimalny, maksymalny) [dni]	7-217	20-221	-	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] autorzy podali wartość p dla testu Wilcozona dla oceny przeżycia (czasu do zdarzenia).

Ogólnie, wśród pacjentów otrzymujących HyQvia obserwowano istotnie mniejsze ryzyko nawrotu (p = 0,0057), co obserwowali również autorzy badania analizując ten punkt końcowy jako czas do zdarzenia (p = 0,002). Wyznaczone krzywe Kaplan-Meiera dla obu rozpatrywanych grup rozdzielały się już od 4 tygodnia leczenia, co było spodziewane (po około 4 tygodniach zanikała efektywność ostatniej otrzymanej dawki dożylnych IG w grupie chorych przydzielonych do PBO) – ogólnie, czas do nawrotu choroby wynosił 7-217 dni w grupie interwencji, oraz 20-221 w grupie kontrolnej. Przeprowadzona analiza wrażliwości, w której brakujące dane odnośnie nawrotu choroby imputowano jako zdarzenie

nawrotu potwierdziła wyniki głównej analizy, wskazując na istotne różnice w czasie do wystąpienia nawrotu pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść terapii HyQvia ($p = 0,023$).

5.4.3 Pogorszenie funkcjonowania pacjenta (złożony punkt końcowy)

Pogorszenie funkcjonowania (złożony punkt końcowy) było zdefiniowane jako wystąpienie co najmniej jednego z następujących zdarzeń: wzrost o ≥ 1 punkt w dwóch kolejnych ocenach INCAT, spadek siły chwytu (mierzonej wigrametrem Martina w ręce o większej intensywności objawów) o ≥ 8 kPa lub spadek o ≥ 4 punkty w wyniku skali R-ODS. Wyniki oceny tego punktu końcowego, zarówno ogółem jak i dla poszczególnych składowych, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Pogorszenie funkcjonowania pacjenta (złożony punkt końcowy), HyQvia vs PBO, badanie ADVANCE-CIDP 1.

Punkt końcowy	HyQvia n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Różnica odsetek (95% CI)^
Pogorszenie funkcjonowania ogółem	21/56 (37,5%) (95% CI: 26,01; 50,59)	37/68 (54,4%) (95% CI: 42,66; 65,70)	0,69 (0,46; 1,03) $p = 0,0696$	-0,17 (-0,34; 0,00) $p = 0,0560$	-16,9 (-33,02; 0,69) $p = 0,09$
Pogorszenie funkcjonowania – składowa INCAT	6/56 (10,7%)	22/68 (32,4%)	0,33 (0,14; 0,76) $p = 0,0091$	-0,22 (-0,35; -0,08) NNT = 5 (3; 13) $p = 0,0021$	-
Pogorszenie funkcjonowania – składowa oceny siły chwytu	8/56 (14,3%)	17/68 (25,0%)	0,57 (0,27; 1,22) $p = 0,1502$	-0,11 (-0,24; 0,03) $p = 0,1276$	-
Pogorszenie funkcjonowania – składowa R-ODS	13/56 (23,2%)	20/68 (29,4%)	0,79 (0,43; 1,44) $p = 0,4411$	-0,06 (-0,22; 0,09) $p = 0,4326$	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ różnica w odsetkach pomiędzy analizowanymi grupami raportowana przez autorów badania ADVANCE-CIDP 1.

Ogólnie, nie odnotowano istotnych statycznie różnic w pogorszeniu funkcjonowania pacjenta pomiędzy analizowanymi grupami – odsetek chorych z pogorszeniem wynosił 37,5% (95% CI: 26,01%; 50,59%) w grupie HyQvia, w grupie kontrolnej był wyższy i wynosił 54,4% (95% CI: 42,66%; 56,70%), ale różnica nie wskazywała na istotne zwiększenie tego odsetka: -16,9 (95% CI: -33,02; 0,69) p.p., $p = 0,09$.

W ocenie poszczególnych składowych ocenianego punktu końcowego, podobnie jak w przypadku wcześniejszej oceny częstości nawrotów, obliczenia własne wskazywały na istotne zmniejszenie ryzyka pogorszenia funkcjonowania pacjenta według zmian wyniku skali INCAT (wzrost o ≥ 1 punkt w dwóch kolejnych ocenach) – ryzyko względne wystąpienia takiego zdarzenia pomiędzy ocenianymi grupami (HyQvia vs PBO) wynosiło 0,33 (95% CI: 0,14; 0,76), $p = 0,0091$, NNT = 5 (95% CI: 3; 13). W przypadku

pozostałych składowych ocenianego złożonego punktu końcowego, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

5.4.4 Zmiana wyniku skali oceny niepełnosprawności INCAT

W ramach oceny dodatkowych punktów końcowych, autorzy rozważali zmianę od wartości wyjściowej w wyniku oceny upośledzenia ruchowego według skali INCAT. Zmniejszenie wyniku oznaczało poprawę objawów. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Zmiany wyniku skali INCAT, HyQvia vs PBO, badanie *ADVANCE-CIDP 1*.

Oceniany parametr	HyQvia średnia (SD), N	PBO średnia (SD), N	MD (95% CI)*
Zmiana od wartości wyjściowej wyniku INCAT	-0,20 (0,90) N = 62	0,20 (1,30) N = 70	-0,40 (-0,78;-0,02) p = 0,0381

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wśród pacjentów otrzymujących HyQvia obserwowano poprawę (zmniejszenie) upośledzenia ruchowego pacjenta mierzonego według skali INCAT, podczas gdy w grupie kontrolnej PBO odnotowano pogorszenie: -0,20 (SD: 0,90) vs 0,20 (SD: 1,30). Różnice w zmianie wyniku tej skali pomiędzy analizowanymi grupami były istotne statystycznie, wskazując na korzystne działanie HyQvia: MD = -0,40 (95% CI: -0,78; -0,02), p = 00381.

5.4.5 Zmiana wyniku skali oceny siły mięśniowej MRC

W badaniu *ADVANCE-CIDP 1* rozpatrywano również zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali MRC, oceniającej upośledzenie czynności skurczowej mięśni kończyn – wyższy wynik oznaczał lepszą siłę skurczową mięśnia. Uzyskanie wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Zmiany wyniku skali MRC, HyQvia vs PBO, badanie *ADVANCE-CIDP 1*.

Oceniany parametr	HyQvia średnia (SD), N	PBO średnia (SD), N	MD (95% CI)*
Zmiana od wartości wyjściowej wyniku MRC	0,70 (3,10) N = 62	-0,70 (5,10) N = 70	1,40 (-0,02; 2,82) p = 0,0537

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, w grupie HyQvia obserwowano poprawę wyniku skali MRC, podczas gdy w grupie kontrolnej obserwowano pogorszenie: 0,70 (SD: 3,10) vs -0,70 (SD: 5,10). Różnice pomiędzy grupami nie były jednak istotne statystycznie, MD = 1,40 (95% CI: -0,02; 2,82), p = 0,0537.

5.4.6 Zmiana wyniku oceny siły chwytu dłoni

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny zmiany od wartości wyjściowej w sile chwytu dłoni (pomiar wigorymetrem Martina), które oceniano jako jeden z dodatkowych punktów końcowych.

Tabela 18. Zmiany wyniku oceny siły chwytu dłoni, HyQvia vs PBO, badanie *ADVANCE-CIDP 1*.

Oceniany parametr	HyQvia średnia (SD), N	PBO średnia (SD), N	MD (95% CI)*
Zmiana siły chwytu dłoni bardziej dotkniętej objawami [kPa]	5,90 (18,60) N = 62	1,60 (17,60) N = 70	4,30 (-1,90; 10,50) p = 0,1740
Zmiana siły chwytu dłoni mniej dotkniętej objawami [kPa]	5,20 (18,40) N = 62	-0,60 (17,40) N = 70	5,80 (-0,33; 11,93) p = 0,0637

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W grupie otrzymującej HyQvia, w ocenie obu rąk obserwowano poprawę (zwiększenie) średniej siły chwytu dłoni, podczas gdy w grupie kontrolnej obserwowano tylko nieznaczną poprawę, lub pogorszenie – zmiany wyniosły odpowiednio dla ręki bardziej dotkniętej objawami oraz drugiej, 5,90 (SD: 18,60) vs 1,60 (SD: 17,60) oraz 5,20 (SD: 18,40) vs -0,60 (17,40), ale w obu porównaniach nie stwierdzono istotnej różnicy między ocenianymi grupami, odpowiednio p = 0,1740 oraz p = 0,0637.

5.4.7 Zmiana wyniku skali ogólnej oceny niepełnosprawności R-ODS

W tabeli poniżej przedstawiono zmiany wyniku skali R-ODS, za pomocą której oceniano codzienne funkcjonowanie pacjenta (niższy wynik skali oznaczał pogorszenie codziennego funkcjonowania). Wynik wyrażono w centylach.

Tabela 19. Zmiany wyniku skali R-ODS, HyQvia vs PBO, badanie *ADVANCE-CIDP 1*.

Oceniany parametr	HyQvia średnia (SD), N	PBO średnia (SD), N	MD (95% CI)*	MD (95% CI), ocena badaczy [^]
Zmiana od wartości wyjściowej wyniku R-ODS [centyle]	-0,90 (13,31*) N = 62	-6,10 (13,72*) N = 70	5,20 (0,58; 9,82) p = 0,0272	5,2 (0,5; 9,9), p = 0,03

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] różnica w średniej zmianie pomiędzy analizowanymi grupami raportowana przez autorów badania *ADVANCE-CIDP 1*; w badaniu raportowano zmianę wraz z błędem standardowym (na podstawie którego przeliczono SD prezentowane w tabeli), którego wartość wynosiła 1,69 w grupie HyQvia oraz 1,64 w PBO.

W obu grupach obserwowano pogorszenie wyniku R-ODS, ale w przypadku chorych otrzymujących HyQvia było ono niewielkie, natomiast w grupie kontrolnej – znaczne: -0,90 (SD: 13,31) vs -6,10 (SD: 13,72). Przekładało się to na istotne różnice, wskazujące na korzyść HyQvia: MD = 5,2 (95% CI: 0,5; 9,9), p = 0,03.

5.4.8 Ocena jakości życia i satysfakcji z leczenia

W tabeli poniżej podsumowano wyniki oceny jakości życia pacjentów (samodzielna ocena) według skal 36-SF oraz EQ-5D – przedstawiono zmiany od wartości wyjściowej w wyniku oceny poszczególnych elementów tych skal (podskal dotyczących określonego aspektu życia pacjenta). Wyższy wynik skali 36-SF oznaczał poprawę stanu zdrowia pacjenta, natomiast w przypadku skali EQ-5D poprawę wyrażało zmniejszenie wyniku (z wyjątkiem w przypadku podskali EQ-5D VAS, gdzie poprawę wyrażał wyższy wynik). Dodatkowo, w tabeli zamieszczono również wyniki oceny satysfakcji z leczenia według skali TSQM-9 – wyższy wyniki oznaczał większą satysfakcję pacjenta z ocenianego leczenia.

Tabela 20. Zmiany wyniku skal oceniających jakość życia i satysfakcję z leczenia, HyQvia vs PBO, badanie ADVANCE-CIDP 1.

Punkt końcowy	HyQvia średnia (SD), N	PBO średnia (SD), N	MD (95% CI)*
Ocena jakości życia (zmiany od wartości wyjściowej)			
36-SF: podskala oceny fizycznej	1,10 (6,60) N = 57	-0,80 (9,00) N = 58	1,90 (-0,98; 4,78) p = 0,1962
36-SF: podskala oceny sprawności umysłowej	-0,70 (9,20) N = 57	-2,40 (7,10) N = 58	1,70 (-1,31; 4,71) p = 0,2679
EQ-5D: podskala oceny mobilności	-0,10 (0,49) N = 57	0,10 (0,53) N = 59	-0,20 (-0,39; -0,01) p = 0,0347
EQ-5D: podskala oceny samoopieki	-0,10 (0,50) N = 57	0,20 (0,53) N = 59	-0,30 (-0,49; -0,11) p = 0,0017
EQ-5D: podskala oceny codziennych czynności	0,00 (0,60) N = 57	0,10 (0,63) N = 59	-0,10 (-0,32; 0,12) p = 0,3812
EQ-5D: podskala oceny bólu/dyskomfortu	0,00 (0,55) N = 57	0,20 (0,67) N = 59	-0,20 (-0,42; 0,02) p = 0,0784
EQ-5D: podskala oceny lęków/depresji	0,00 (0,40) N = 57	0,10 (0,57) N = 59	-0,10 (-0,28; 0,08) p = 0,2728
EQ-5D: podskala VAS	3,10 (17,73) N = 57	0,60 (20,01) N = 59	2,50 (-4,37; 9,37) p = 0,4760
Satysfakcja z leczenia (wartości na końcu leczenia)			
TSQM-9	65,30 (25,27) N = 57	55,70 (26,56) N = 61	9,60 (0,25; 18,95) p = 0,0442

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W ramach oceny jakości życia, choć liczbowo wyniki wskazywały na korzyść HyQvia, w większości przypadków nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami. W przypadku oceny podskal dotyczących mobilności oraz samoopieki w ramach kwestionariusza EQ-5D, obserwowano istotną statystycznie poprawę po zastosowaniu HyQvia – różnice pomiędzy grupami w zmianie

wyniku wyniosły odpowiednio MD = -0,20 (95% CI: -0,39; -0,01), p = 0,0347 oraz MD = -0,30 (95% CI: -0,49; -0,11), p = 0,0017.

W badaniu obserwowano istotnie wyższe zadowolenie pacjenta z otrzymanego leczenia w grupie chorych otrzymujących HyQvia – w porównaniu do placebo, różnica w końcowej wartości wyniku skali TSQM-9 wynosiła 9,60 (95% CI: 0,25; 18,95), p = 0,0442.

W tabeli poniżej przedstawiono z kolei wyniki oceny preferencji pacjenta względem prowadzonego leczenia – przedstawiono odsetek pacjentów preferujących otrzymywane obecnie leczenia, a także pacjentów, którzy deklarowali chęć kontynuowania obecnie stosowanego leczenia.

Tabela 21. Ocena preferencji pacjenta odnośnie leczenia, HyQvia vs PBO, badanie *ADVANCE-CIDP 1*.

Punkt końcowy	HyQvia n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Preferowane obecne leczenie	36/54 (66,7%)	36/51 (70,6%)	0,94 (0,73; 1,22) p = 0,6650	-0,04 (-0,22; 0,14) p = 0,6647
Brak preferencji	10/54 (18,5%)	8/51 (15,7%)	1,18 (0,51; 2,75) p = 0,7010	0,03 (-0,12; 0,17) p = 0,6996
Preferowane wcześniejsze leczenie	6/54 (11,1%)	5/51 (9,8%)	1,13 (0,37; 3,49) p = 0,8271	0,01 (-0,10; 0,13) p = 0,8267
Brak oceny	2/54 (3,7%)	2/51 (3,9%)	0,94 (0,14; 6,46) p = 0,9535	0,00 (-0,08; 0,07) p = 0,9536
Preferowanie kontynuacji obecnego leczenia: tak	45/54 (83,3%)	47/51 (92,2%)	0,90 (0,78; 1,04) p = 0,1697	-0,09 (-0,21; 0,04) p = 0,1624
Preferowanie kontynuacji obecnego leczenia: nie	9/54 (16,7%)	4/51 (7,8%)	2,13 (0,70; 6,47) p = 0,1847	0,09 (-0,04; 0,21) p = 0,1624

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, podobny odsetek pacjentów deklarował preferencje odnośnie otrzymywanego leczenia, natomiast bardzo niewielu pacjentów w obu grupach stwierdziło, że preferuje uprzednio stosowane leczenie. Znaczna większość (>80%) pacjentów w obu grupach deklarowała chęć kontynuacji stosowanego leczenia. W żadnym przypadku nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi grupami.

5.5 Bezpieczeństwo

W tabeli poniżej podsumowano wyniki oceny bezpieczeństwa (liczbę oraz odsetek pacjentów z określonym AEs lub kategorią AEs) w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*.

Tabela 22. Ocena bezpieczeństwa, HyQvia vs PBO, badanie *ADVANCE-CIDP 1*.

AEs	HyQvia n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiegokolwiek AEs	49/62 (79,0%)	40/70 (57,1%)	1,38 (1,09; 1,76) p = 0,0081	0,22 (0,06; 0,37) NNH = 5 (3; 16) p = 0,0053
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	12/62 (19,4%)	14/70 (20,0%)	0,97 (0,48; 1,93) p = 0,9259	-0,01 (-0,14; 0,13) p = 0,9258
Nudności	7/62 (11,3%)	2/70 (2,9%)	3,95 (0,85; 18,32) p = 0,0791	0,08 (0,00; 0,17) p = 0,0601
Biegunka	0/62 (0,0%)	5/70 (7,1%)	0,10 (0,01; 1,82) p = 0,1204	-0,07 (-0,14; -0,01) NNT = 14 (8; 182) p = 0,0337
Wymioty	1/62 (1,6%)	4/70 (5,7%)	0,28 (0,03; 2,46) p = 0,2520	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,2003
Ogólne zaburzenia i stany w miejscu podania	19/62 (30,7%)	4/70 (5,7%)	5,36 (1,93; 14,91) p = 0,0013	0,25 (0,12; 0,38) NNH = 5 (3; 9) p = 0,0001
Zmęczenie	6/62 (9,7%)	2/70 (2,9%)	3,39 (0,71; 16,17) p = 0,1262	0,07 (-0,02; 0,15) p = 0,1086
Gorączka	7/62 (11,3%)	1/70 (1,4%)	7,90 (1,00; 62,46) p = 0,0500	0,10 (0,02; 0,18) NNH = 11 (6; 67) p = 0,0207
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	12/62 (19,4%)	12/70 (17,1%)	1,13 (0,55; 2,33) p = 0,7423	0,02 (-0,11; 0,15) p = 0,7429
Ból pleców	4/62 (6,5%)	2/70 (2,9%)	2,26 (0,43; 11,91) p = 0,3370	0,04 (-0,04; 0,11) p = 0,3315
Bóle stawów	3/62 (4,8%)	3/70 (4,3%)	1,13 (0,24; 5,39) p = 0,8791	0,01 (-0,07; 0,08) p = 0,8794
Zaburzenia układu nerwowego	19/62 (30,7%)	18/70 (25,7%)	1,19 (0,69; 2,06) p = 0,5293	0,05 (-0,10; 0,20) p = 0,5297
Ból głowy	8/62 (12,9%)	8/70 (11,4%)	1,13 (0,45; 2,83) p = 0,7956	0,01 (-0,10; 0,13) p = 0,7962
Zawroty głowy	4/62 (6,5%)	1/70 (1,4%)	4,52 (0,52; 39,34) p = 0,1722	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1428
CIDP (wznowa)	0/62 (0,0%)	4/70 (5,7%)	0,13 (0,01; 2,28) p = 0,1605	-0,06 (-0,12; 0,00) p = 0,0653
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	8/62 (12,9%)	4/70 (5,7%)	2,26 (0,71; 7,14) p = 0,1653	0,07 (-0,03; 0,17) p = 0,1572
Świąd	5/62 (8,1%)	1/70 (1,4%)	5,65 (0,68; 47,01) p = 0,1095	0,07 (-0,01; 0,14) p = 0,0758
Zaburzenia naczyniowe	5/62 (8,1%)	4/70 (5,7%)	1,41 (0,40; 5,02) p = 0,5948	0,02 (-0,06; 0,11) p = 0,5960
Nadciśnienie	4/62 (6,5%)	1/70 (1,4%)	4,52 (0,52; 39,34) p = 0,1722	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1428

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

AEs	HyQvia n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Miejscowe AEs	24/62 (38,7%)	3/70 (4,3%)	9,03 (2,86; 28,54) p = 0,0002	0,34 (0,21; 0,47) NNH = 3 (3; 5) p < 0,0001
Ból w miejscu wstrzyknięcia/infuzji	10/62 (16,1%)	4/70 (5,7%)	2,82 (0,93; 8,55) p = 0,0664	0,10 (0,00; 0,21) p = 0,0552
Zaczerwienie w miejscu wstrzyknięcia/infuzji	13/62 (21,0%)	0/70 (0,0%)	30,43 (1,85; 501,49) p = 0,0169	0,21 (0,11; 0,31) NNH = 5 (4; 10) p < 0,0001
Świąd w miejscu wstrzyknięcia/infuzji	8/62 (12,9%)	0/70 (0,0%)	19,16 (1,13; 325,28) p = 0,0410	0,13 (0,04; 0,22) NNH = 8 (5; 24) p = 0,0035
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia/infuzji	2/62 (3,2%)	1/70 (1,4%)	2,26 (0,21; 24,30) p = 0,5017	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4984
Jakiegokolwiek ciężkie AEs (SAEs)	2/62 (3,2%)	5/70 (7,1%)	0,45 (0,09; 2,25) p = 0,3313	-0,04 (-0,11; 0,04) p = 0,3038
Zaburzenia sercowe	0/62 (0,0%)	1/70 (1,4%)	0,38 (0,02; 9,06) p = 0,5465	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,4838
Arytmia	0/62 (0,0%)	1/70 (1,4%)	0,38 (0,02; 9,06) p = 0,5465	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,4838
Zakażenia i zarażenia	1/62 (1,6%)	0/70 (0,0%)	3,38 (0,14; 81,51) p = 0,4531	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4557
Przewlekłe zapalenie ucha środkowego	1/62 (1,6%)	0/70 (0,0%)	3,38 (0,14; 81,51) p = 0,4531	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4557
AEs związane z układem nerwowym	1/62 (1,6%)	4/70 (5,7%)	0,28 (0,03; 2,46) p = 0,2520	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,2003
CIDP (wznowa)	0/62 (0,0%)	4/70 (5,7%)	0,13 (0,01; 2,28) p = 0,1605	-0,06 (-0,12; 0,00) p = 0,0653
Zdarzenie mózgowo-naczyniowe	1/62 (1,6%)	0/70 (0,0%)	3,38 (0,14; 81,51) p = 0,4531	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4557
AEs związane z leczeniem (<i>casually related</i>)	38/62 (61,3%)	19/70 (27,1%)	2,26 (1,47; 3,48) p = 0,0002	0,34 (0,18; 0,50) NNH = 3 (2; 6) p < 0,0001
AEs o łagodnym stopniu nasilenia	28/62 (45,2%)	22/70 (31,4%)	1,44 (0,92; 2,23) p = 0,1076	0,14 (-0,03; 0,30) p = 0,1025
AEs o umiarkowanym stopniu nasilenia	20/62 (32,3%)	12/70 (17,1%)	1,88 (1,00; 3,53) p = 0,0488	0,15 (0,01; 0,30) NNH = 7 (4; 197) p = 0,0425
AEs o ciężkim stopniu nasilenia	1/62 (1,6%)	6/70 (8,6%)	0,19 (0,02; 1,52) p = 0,1171	-0,07 (-0,14; 0,00) p = 0,0606

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu klinicznym *ADVANCE-CIDP 1* łącznie zgłoszono 491 zdarzeń niepożądanych (AEs), które dotknęły 89 pacjentów. Średnia częstość występowania AEs na infuzję wyniosła 0,39, co przekłada się na 3,72 zdarzenia na pacjenta oraz 8945,42 zdarzeń na 1000 pacjento-lat. Istotnie więcej pacjentów

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

otrzymujących HyQvia doświadczyło AEs (79,0%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (57,1%): RR = 1,38 (95% CI: 1,09; 1,760, NNH = 5 (3; 16), p = 0,0081. Mimo większej częstości występowania AEs w grupie HyQvia, większość z nich była łagodna lub umiarkowana (62,1%), lokalna, nie wymagała przerwania infuzji (przerwanie z powodu nietolerancji nastąpiło jedynie w przypadku 4 chorych, 0,3%) i ustępowała bez powikłań.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (*casually related*) odnotowano u 19 pacjentów (27,1%) w grupie placebo oraz u 38 pacjentów (61,3%) w grupie HyQvia – stanowiło to istotną różnicę i wskazywało na wzrost ryzyka po stronie HyQvia: RR = 2,26 (95% CI: 1,47; 3,48), NNH = 3 (95% CI: 2; 6), p = 0,0002. Najczęściej zgłaszanymi AEs związanymi z leczeniem, które wystąpiły u ponad 5% pacjentów, były ból głowy, nudności oraz lokalne AEs, w tym ból, zaczerwienienie, świąd i obrzęk w miejscu infuzji.

Ogółem, ciężkie AEs (SAEs) zgłoszono u 7 pacjentów (5,3%), przy czym występowały one rzadziej w grupie HyQvia (3,2%) niż w grupie placebo (7,1%), ale różnice te nie były istotne statystycznie (p = 0,3313). Podczas badania podano łącznie 1247 infuzji, z których 72 (5,8%) zostało przerwanych, zatrzymanych lub zmniejszono ich szybkość podania z powodu nietolerancji i/lub AEs. Mniej niż 1% infuzji zostało zakłóconych z powodu nietolerancji i/lub AEs.

Dodatkowo, jeden pacjent w grupie placebo (1,4%) i 7 pacjentów (11,3%) w grupie HyQvia wytworzyło pozytywne miano przeciwciał anti-rHuPH20 ($\geq 1:160$). Żadne z lokalnych lub systemowych reakcji nie zostały przypisane przeciwciałom anti-rHuPH20. U żadnego z pacjentów z pozytywnym mianem przeciwciał nie rozwinęły się przeciwciała neutralizujące.

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych, po stronie HyQvia obserwowano istotnie częściej zdarzenia ogólne i stany w miejscu podania, gorączkę oraz miejscowe AEs, wśród których obserwowano szczególnie mocno zwiększone ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji, RR = 30,43 (95% CI: 1,85; 501,49), p = 0,0169, oraz świąd w miejscu wstrzyknięcia/infuzji, RR = 19,16 (95% CI: 1,13; 325,28), p = 0,0410.

W doniesieniu konferencyjnym *Hadden 2024* przedstawiono wstępne wyniki oceny bezpieczeństwa w fazie wydłużonej badania (*ADVANCE-CIDP 3*). W analizie uwzględniono 79 pacjentów (54,4% tej grupy stanowili mężczyźni, mediana wieku wynosiła 53,9 lat dla całej grupy), natomiast całkowity okres obserwacji wynosił 169 pacjento-lat. W momencie przeprowadzenia analizy, pacjenci otrzymali łącznie 2595 infuzji ocenianego leku, a mediana czasu ekspozycji na leczenie wynosiła 23 (zakres: 0-61) miesięcy. Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego,

przeważnie były to ograniczone zdarzenia miejscowe mieszczące się w zakresie znanego profilu bezpieczeństwa dla immunoglobuliny ludzkiej podawanej podskórnie. Odnotowano 1166 zdarzeń niepożądanych (18 SAEs, 40 o poważnym nasileniu) u 70 (88,6%) pacjentów. Wśród tych zdarzeń, 661 (2 SAEs, 19 o poważnym nasileniu) uznano za związane z podaniem preparatu HyQvia. Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane nie były częste. Ogółem nawrót choroby obserwowano u 5 (6,3%) chorych, 6-miesięczna częstość nawrotów wynosiła 1,5%.

6 HyQvia vs Hizentra – porównanie pośrednie

6.1 Zestawienie metodyki analizowanych badań

W prowadzonym przeglądzie systematycznym odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, oceniające preparat HyQvia, i było to jedyne odnalezione badanie z grupą kontrolną oceniające analizowany preparat. W badaniu tym grupę kontrolną stanowiło placebo (brak stosowania immunoglobuliny), w związku z czym preparat HyQvia był oceniany bezpośrednio jedynie względem braku leczenia i nie było badań, które oceniałyby go względem aktywnych komparatorów.

W celu porównania analizowanej terapii w leczeniu podtrzymującym z jednym z wybranych komparatorów – preparatem Hizentra – zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator (placebo), gdyż zidentyfikowano badanie RCT porównujące preparat Hizentra z placebo (badanie *PATH*).

Oba badania (*ADVANCE-CIDP 1* po stronie preparatu HyQvia oraz *PATH* po stronie preparatu Hizentra) stanowiły wielośrodkowe 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 *ADVANCE-CIDP 1*, po okresie skryningu i okresie wyjściowym (do 8 tygodni), następowiała również faza z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, która również trwała 24 tygodnie (6 miesięcy). W prowadzonym porównaniu pośrednim wykorzystano więc dane z okresu randomizacji obu analizowanych badań, w ramach którego oba preparaty były porównywane z placebo (w praktyce, z brakiem leczenia immunoglobulinami). Niemniej jednak, strategia stosowana w metodyce badania *PATH* prowadziła do potencjalnych różnic w populacji ocenianej w obu badaniach: w pierwszym etapie próby *PATH* wyselekcjonowano pacjentów zależnych od immunoglobulin, i tacy pacjenci poddawani byli randomizacji – takiej selekcji nie prowadzono w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*, argumentując to tym, że taka nieselekcjonowana populacja lepiej odzwierciedla populację leczoną w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. W wyniku różnego podejścia do testowania zależności od immunoglobulin, należy spodziewać się istotnej heterogeniczności grup placebo obu badań (co np. obserwowano w liczbie chorych z nawrotem – dyskusja poniżej przy okazji analizy przepływu pacjentów w badaniu), co z kolei będzie przekładać

się na wiarygodność uzyskanych porównań pośrednich preparatów HyQvia oraz Hizentra. Pomimo tego faktu, prowadzone porównania powinny stanowić konserwatywną ocenę, gdyż spodziewane jest zawyżenie efektywności preparatu Hizentra przez porównanie z grupą kontrolną, która ma udowodnioną zależność od immunoglobulin, oraz zaniżanie efektywności preparatu HyQvia przez porównanie z grupą kontrolną, która uwzględni również pacjentów bez zależności od takiego leczenia (różnice te jednak powinny być częściowo kompensowane oceną parametrów względnych).

Liczebności poszczególnych grup analizowanych w badaniach były zbliżone, choć nieco większe w badaniu *ADVANCE-CIDP 1* (HyQvia N = 67, PBO N = 71), niż *PATH* (N = 57 lub 58, w zależności od grupy). W analizie skuteczności i bezpieczeństwa obu badań uwzględniono wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali leczenie. Sponsorem badania *PATH* był CSL Behring, a próba *ADVANCE-CIDP 1* finansowana była przez firmę Takeda.

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

Tabela 23. Porównanie metodyki badań *ADVANCE-CIDP 1* i *PATH*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>ADVANCE-CIDP 1</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R:2,B:2,W:1)	6 miesięcy	tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HyQvia: 67 ▪ PBO: 71 	mITT, bezpieczeństwa	54 (21 krajów)	Takeda
<i>PATH</i> (NCT01545076)	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	do 52 tyg. (w tym 24 tyg. leczenia SCIg)	tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SCIg 0,2 g/kg mc.: N=57 ▪ SCIg 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

W obu badaniach założono hipotezę *superiority* (oceniano wyższość ocenianej terapii nad brakiem leczenia), i w obu uwzględniono wystarczającą liczbę pacjentów, by zapewnić moc statystyczną. Oba badania były próbami bardzo dobrej jakości, uzyskując 5 punktów w skali Jadad.

Odsetek chorych przerywających leczenie (z innej przyczyny niż nawrót choroby) był zbliżony w grupach placebo obu badań – wynosił 10% w badaniu *ADVANCE-CIDP 1* oraz 7% w badaniu *PATH*. Ogólnie, najczęstszą przyczyną zakończenia leczenia w ramach badania był nawrót choroby, który odnotowano u 31% chorych z grupy placebo badania *ADVANCE-CIDP 1*, oraz u 56% chorych w grupie placebo badania *PATH* – obserwowano więc dysproporcję pacjentów z nawrotem choroby w obu badaniach w grupach

kontrolnych, co mogło być źródłem heterogeniczności w analizie ryzyka nawrotu choroby w ramach porównania pośredniego. Różnice te wynikały bezpośrednio z podejścia zastosowanego w badaniu *PATH*, gdzie pacjentów do fazy z randomizacją wcześniej wyselekcjonowano pod względem zależności od immunoglobulin, niemniej jednak wpływ tych różnic powinien mieć charakter konserwatywny, gdyż taka selekcja mogła zawyżać efektywność względną leczenia preparatu Hizentra względem grupy placebo, w której duży odsetek pacjentów doświadczał nawrotu choroby po zaprzestaniu leczenia immunoglobuliną. Wśród pozostałych przyczyn zakończenia uczestnictwa w badaniu wymieniano w obu badaniach zdarzenia niepożądane oraz wycofanie zgody na udział w badaniu przez pacjenta. Choć nie raportowano tego bezpośrednio, przedstawione wyczerpujące przyczyny przedwczesnego zakończenia badania pozwalają stwierdzić, że żaden pacjent nie został utracony z obserwacji, zarówno w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*, jak i w próbie *PATH*.

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące przepływu chorych w obu badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Tabela 24. Przepływ chorych w badaniach *ADVANCE-CIDP* i *PATH*.

Etap badania	ADVANCED-CIDP 1		PATH, n (%)		
	HyQvia	PBO	SClg 0,2 g/kg mc.	SClg 0,4 g/kg mc.	PBO
randomizacja (ITT)	67	71	57	58	57
chorzy włączeni do oceny skuteczności	62/67 (92,5%)	70/71 (98,6%)	57 (100%)	58 (100%)	57 (100%)
chorzy włączeni do oceny bezpieczeństwa	62/67 (92,5%)	70/71 (98,6%)	57 (100%)	58 (100%)	57 (100%)
ogółem (bez nawrotu)	10/62 (16,1%)	7 [^] /70 (10,0%)	3 (5,3%*)	9 (15,5%*)	4 (7,0%*)
nawrót choroby	6/62 (9,7%)	22/70 (31,4%)	18 (31,6%)	10 (17,2%)	32 (56,1%)
AEs	3/62 (4,8%)	1/70 (1,4%)	1 (1,8%)	1 (1,7%)	-
wycofanie z badania					
decyzja badaczy	3/62 (4,8%)	1/70 (1,4%)	-	-	1 (1,8)
wycofanie zgody na udział w badaniu	4/62 (6,5%)	2/70 (2,9%) [^]	2 (3,5%)	8 (13,8%)	3 (5,3%)
Inne przyczyny	-	3/70 (4,3%)	-	-	-
utraceni z obserwacji	-	-	-	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] u 3 (4,3%) chorych przyczyny wykluczenia określono jako „inne”.

Ogółem, oba badania włączone do porównania pośredniego były bardzo dobrej jakości. W obu zastosowano poprawnie przeprowadzoną i utajnioną randomizację, nie obserwowano również istotnych odstępstw od zaplanowanej interwencji (niski odsetek pacjentów poddanych randomizacji, którzy nie otrzymali leczenia). W przypadku badania *PATH* uznano jednak, że wysoki odsetek pacjentów z

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

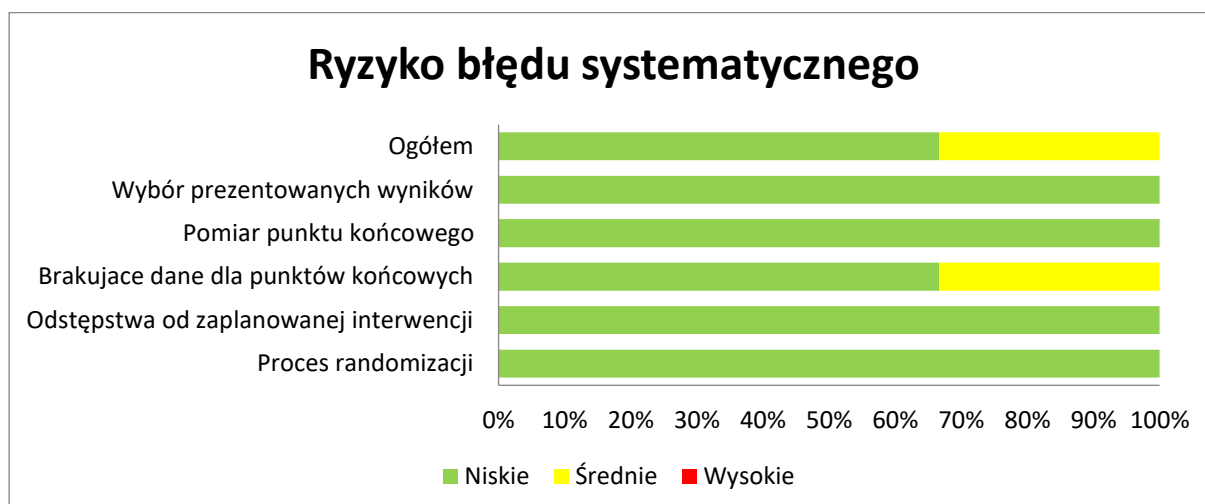
w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

nawrotem choroby obserwowany w grupie placebo mógł wpływać na obserwowane wyniki, ale w większym stopniu porównania pośredniego niż samego badania *PATH*, gdyż selekcji chorych zależnych od immunoglobulin (co było bezpośrednią przyczyną dużego odsetka nawrotów w grupie placebo) dokonano do obu analizowanych grup. Pomiar punktów końcowych w obu badaniach uznano za prawidłowe, podobnie, nie stwierdzono by wyniki analiz były prezentowane wybiórczo. Ogółem stwierdzoną niskie ryzyko błędy systematycznego dla badania *ADVANCE-CIDP 1*, oraz średnie ryzyko dla badania *PATH*. Wyniki oceny podsumowano w tabeli poniżej, a także na wykresie pod tabelą.

Tabela 25. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego, *ADVANCE-CIDP 1* oraz *PATH*, narzędzie RoB2.

Punkt końcowy		Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Nawrót choroby	<i>ADVANCE-CIDP 1</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	<i>PATH</i>	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Niskie	Średnie
Jakość życia	<i>ADVANCE-CIDP 1</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	<i>PATH</i>	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Niskie	Średnie
Bezpieczeństwo	<i>ADVANCE-CIDP 1</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	<i>PATH</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Wykres 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego, *ADVANCE-CIDP 1* oraz *PATH*, narzędzie RoB2.



6.2 Porównanie populacji analizowanych badań

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 – takie same kryteria wykorzystano w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*. W obu próbach wymagano również dobrej odpowiedzi na leczenie IVIg – na 12 tygodni przed włączeniem w przypadku próby *ADVANCE-CIDP 1* oraz na 8 tygodni przed włączeniem do badania *PATH*.

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 obu badań nie włączano chorych, u których stwierdzano objawy neurologiczne będące konsekwencjami innych schorzeń. 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 przypadku badania *ADVANCE-CIDP 1* dodatkowo wykluczono również pacjentów otrzymujących zabieg plazmaferezy w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem. Ponadto, w obu badaniach zabronione było leczenie preparatami immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi, odpowiednio przynajmniej 6 miesięcy i 12 miesięcy, w badaniach *ADVANCE-CIDP 1* oraz *PATH*.

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 26. Porównanie kryteriów selekcji do badań *ADVANCE-CIDP 1* i *PATH*.

Kryterium	<i>ADVANCE-CIDP 1</i>	<i>PATH</i>
Kryteria włączenia		
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> Udokumentowane rozpoznanie potwierdzonej lub prawdopodobnej przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP; wyłączone zostały atypowe przypadki CIDP o charakterze ogniskowym oraz czysto czuciowym), potwierdzone przez neurologa specjalizującego się w chorobach nerwowo-mięśniowych, zgodne z kryteriami Europejskiego Towarzystwa Neurologicznego/Stowarzyszenia Nerwów Obwodowych (EFNS/PNS) z 2010 roku. Spełnienie kryteriów elektrodiagnostycznych musiało być potwierdzone centralnie przez niezależnego, wykwalifikowanego/certyfikowanego badacza 	<ul style="list-style-type: none"> Pewna lub prawdopodobna diagnoza CIDP według kryteriów EFNS/PNS z 2010 r.
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> W przeszłości odpowiedź na leczenie IgG (częściowa lub całkowita poprawa objawów neurologicznych i deficytów) i obecnie konieczność stosowania stabilnych dawek leczenia IVIg w zakresie dawek odpowiadających skumulowanej miesięcznej dawce od 0,4 do 2,4 g/kg (włącznie), podawanych przez ≥ 12 tygodni przed skryningiem 	<ul style="list-style-type: none"> Dobra odpowiedź na leczenie IVIg w ocenie lekarza, na 8 tyg. przed rozpoczęciem badania
Pozostałe kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Mężczyźni lub kobiety w wieku ≥ 18 lat w czasie skryningu. 	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat
Kryteria wykluczenia		
Choroby towarzyszące	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z atypową przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP) o charakterze ogniskowym lub czysto czuciową. Jakakolwiek neuropatia z innych przyczyn, w tym: <ul style="list-style-type: none"> dziedziczne neuropatie demielinizacyjne, takie jak dziedziczna neuropatia czuciowo-ruchowa, choroba Charcot-Marie-Tooth i dziedziczne neuropatie czuciowe lub autonomiczne neuropatie wtórne do infekcji, zaburzeń lub chorób ogólnoustrojowych, takich jak zakażenie <i>Borrelia burgdorferi</i> (choroba z Lyme), błonica, toczniowe zapalenie układowe, polineuropatia, powiększenie narządów, endokrynopatie, białko M, zespół zmian skórnych, osteosklerotyczny szpiczak, cukrzycowa i niecukrzycowa radikulopleksopatia łędźwiowo-krzyżowa, chłoniak i amyloidozą 	<ul style="list-style-type: none"> Polineuropatia o innej przyczynie, w tym wielogniskowa 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 Inne schorzenia mogące dawać objawy neurologiczne, które mogą wpływać na przebieg leczenia lub wyniki badania 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

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Kryterium	ADVANCE-CIDP 1	PATH
	<ul style="list-style-type: none"> • wieloogniskowa nabyta demielinizacyjna neuropatia czuciowa i ruchowa • wieloogniskowa neuropatia ruchowa. • neuropatia obwodowa wywołana lekami, czynnikami biologicznymi, chemioterapią lub toksynami. <ul style="list-style-type: none"> ▪ IgM paraproteinemia, w tym IgM monoklonalna gammopatia z wysokim mianem przeciwciał dla glikoproteiny mielinowej. ▪ Obecność wyraźnych zaburzeń zwieraczy ▪ Jakiegokolwiek centralne zaburzenia demielinizacyjne, takie jak stwardnienie rozsiane ▪ Jakiegokolwiek przewlekła lub upośledzająca choroba lub zaburzenie układu nerwowego powodujące objawy neurologiczne lub mogące zakłócić ocenę CIDP lub wyników badań, w tym (ale nie ograniczając się do) zapalenie stawów, udar, choroba Parkinsona i cukrzycowa neuropatia obwodowa. Pacjenci z klinicznie zdiagnozowaną cukrzycą, którzy nie mają cukrzycowej neuropatii obwodowej i mają odpowiednią kontrolę glikemii z poziomem hemoglobiny A1C < 7,5% w czasie skryningu, mogli być włączeni do badania, pod warunkiem, że kryteria elektrodiagnostyczne były zgodne z diagnozą potwierdzonej lub prawdopodobnej CIDP zgodnej z kryteriami EFNS/PNS 2010, a pacjent zgłosił gotowość utrzymywania kontroli glikemii ▪ Zastoinowa niewydolność serca (klasa III/IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego, NYHA), niestabilna dusznica bolesna, niestabilne arytmie serca lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (zdefiniowane jako ciśnienie rozkurczowe > 100 mm Hg i/lub ciśnienie skurczowe > 160 mm Hg) ▪ Historia zakrzepicy żył głębokich lub zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (np. udar mózgu, zator tętnicy płucnej) w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem ▪ Stan(y), które mogą zmieniać katabolizm białek i/lub metabolizm IgG (np. enteropatie z utratą białka, zespół nerczycowy). ▪ Znana historia przewlekłej choroby nerek lub wskaźnik filtracji kłębuszkowej < 60 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała, szacowany na 	<p>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"> ▪ 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 ▪ 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

Kryterium	ADVANCE-CIDP 1	PATH
	<p>podstawie równania stosowanego przez organizację CKDEC (<i>chronic kidney disease epidemiology collaboration</i>) w trakcie skryningu</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktywna choroba nowotworowa wymagająca chemioterapii i/lub radioterapii, lub historia choroby nowotworowej z mniej niż 2 latami czasu trwania pełnej remisji przed skryningiem. Wyjątki od tego wykluczenia to: odpowiednio leczony rak podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, rak in situ szyjki macicy i stabilny rak prostaty nie wymagający leczenia ▪ Klinicznie istotna niedokrwistość, która uniemożliwia wielokrotne pobieranie krwi podczas badania, lub poziom hemoglobiny < 10,0 g/dl w czasie skryningu ▪ Znana historia nadwrażliwości lub reakcji niepożądanych, takich jak pokrzywka, trudności w oddychaniu, ciężka hipotensja lub anafilaksja po podaniu ludzkich produktów krwiopochodnych, takich jak ludzka IgG, albumina lub inne składniki krwi ▪ Znana alergia na hialuronidazę pochodzenia ludzkiego (w tym rekombinowaną ludzką hialuronidazę) lub zwierzęcego, takiego jak jad pszczoł lub os ▪ Znana historia lub niedobór IgA (< 8 mg/dL) w czasie skryningu ▪ Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych w czasie skryningu spełniające którekolwiek z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • aminotransferaza asparaginianowa i aminotransferaza alaninowa w surowicy > 2,5 × GGN • liczba płytek krwi < 100 000 komórek/μl • bezwzględna liczba neutrofilów < 1000 komórek/μl ▪ Trwająca/aktywna infekcja wirusem zapalenia wątroby typu A, B, C lub ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1/2 w czasie skryningu (pacjenci z odpornością na wirus zapalenia wątroby typu B wynikającą z aktywnej szczepionki lub z poprzedniej naturalnej infekcji kwalifikowali się do badania). ▪ Jakakolwiek choroba lub stan, który według oceny badacza może utrudniać udział w badaniu, zwiększać ryzyko dla pacjenta lub zaburzać wyniki badania 	

Kryterium	ADVANCE-CIDP 1	PATH
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nabyte lub dziedziczne zaburzenia trombofiliczne. Obejmują one konkretny rodzaj nabytych lub dziedzicznych zaburzeń trombofilicznych, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowych. Przykłady obejmują: <ul style="list-style-type: none"> • Dziedziczne trombofilie: mutacja czynnika V Leidena, mutacja protrombiny 20210A, niedobór białka C, niedobór białka S, niedobory przeciwtrombiny • Nabyte trombofilie: zespół przeciwciał przeciwfosfolipidowych, oporność na aktywne białko C, homocysteinemia 	
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Otrzymywanie lub obecnie stosowanie leczenia immunomodulującego/immunosupresyjnego w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem ▪ Przeprowadzenie plazmaferezy w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem ▪ Otrzymywanie lub obecnie stosowanie leczenia jakimkolwiek kortykosteroidami w ciągu 8 tygodni przed skryningiem, bez względu na wskazanie. ▪ Udział w innym badaniu klinicznym związanych z eksperymentalnym produktem lub urządzeniem w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania, lub planowany udział w innym badaniu klinicznym (z wyjątkiem <i>ADVANCE-CIDP 3</i>, fazy wydłużonej do badania <i>ADVANCE-CIDP 1</i>) związanym z eksperymentalnym produktem lub urządzeniem w trakcie tego badania. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 <200 mg/dzień prednizonu) lub jeśli prawdopodobne jest zmniejszenie dawkowania w czasie trwania badania; pacjenci stosujący IgG >1,6 g/kg mc. co 4 tyg.
Pozostałe kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Karmienie piersią lub zamiar rozpoczęcia karmienia piersią w trakcie badania. ▪ Członek rodziny lub pracownik firmy prowadzącej badanie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z następującymi wynikami badań laboratoryjnych: stężenie IgA w osoczu <5% DGN, dodatni wynik na obecność HIV1 lub HIV2 lub żółtaczka typu B lub C w czasie skryningu, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: stężenie kreatyniny 1,5 × GGN, stężenie azotu mocznikowego we krwi >3 × GGN jeżeli wzrost jest prawdopodobnie związany z chorobą nerek lub stężenie hemoglobiny <10 g/dl ▪ 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 niestosujące lub niezgadające się na stosowanie adekwatnych metod

Kryterium	ADVANCE-CIDP 1	PATH
		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

DGN – dolna granica normy;

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

GGN – górna granica normy.

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Ogółem, liczebność w poszczególnych grupach pacjentów w analizowanych badaniach była porównywalna – badanie *PATH*: Hizentra 0,2 g/kg mc. N = 57, Hizentra 0,4 g/kg mc. N = 58, PBO N = 57; *ADVANCE-CIDP 1*: HyQvia N = 62, PBO N = 70. W badaniach uczestniczyli chorzy w podobnym wieku – średnia/mediana wynosiła około 55 lat. We wszystkich analizowanych próbach mężczyźni stanowili podobny odsetek ocenianej populacji wahający się od 53% do 74% w poszczególnych grupach. Czas trwania choroby w analizowanych grupach pacjentów wynosił około 2-3 lat. W badaniu *ADVANCE-CIDP 1* obserwowano nieco wyższą medianę wyjściowego wyniku skali INACT: 3 punkty vs 2 punkty w badaniu *PATH*, co może wskazywać na nieco większe upośledzenie czynnościowe – obserwację tę potwierdzały niższe wyniki oceny siły uchwytu dłoni (mediana 54 vs około 68 kPa) oraz niższe wyniki oceny w skali MRC (mediana 57 vs 76). Różnice w nasileniu objawów choroby w obu badaniach mogły być źródłem heterogeniczności w porównaniu pośrednim, niemniej jednak stopień tego zróżnicowania był niewielki. Należy również podkreślić, że w obrębie poszczególnych badań grupy interwencji oraz kontrolne były dobrze zbalansowane.

Tabela 27. Porównanie wyjściowej charakterystyki klinicznej i demograficznej włączonej populacji do badań *ADVANCE-CIDP 1* i *PATH*.

Wyjściowa charakterystyka	<i>ADVANCE-CIDP 1</i>			<i>PATH</i>	
	HyQvia N = 62	PBO N = 70	SC1g 0,2 g/kg mc. N=57	SC1g 0,4 g/kg mc. N=58	PBO N=57
Wiek, mediana (IQR) [lata]	Średnia: 55 (SD: 14,3)	Średnia: 53,9 (SD: 13,4)	58,9 (50,5-66,5)	55,2 (49,2-66,4)	57,6 (46,7-65,9)
Liczba mężczyzn (%)	36 (58,1%)	38 (54,3%)	42 (74%)	31 (53%)	37 (65%)
Czas trwania choroby, mediana (zakres) [lata]	2,0 (0,2; 19,6)*	2,4 (0,2; 13,6)*	2,8 (IQR: 1,4-5,0)	3,3 (IQR: 1,3-8,6)	2,7 (IQR: 1,1-4,7)
Wynik wg skali INCAT, mediana (IQR)	3 (2; 4)	3 (2; 4)	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)
Siła chwytu w dłoni dominującej/dłoni z większym upośledzeniem, mediana (IQR) [kPa]	54 (42; 70)	54 (38; 70)	67,0 (56,7-86,2)	68,4 (46,0-93,3)	68,0 (49,3-83,7)
Wynik oceny MRC, mediana (IQR)	57 (52; 60)	56 (50; 58)	75,0 (70,0-78,0)	76,0 (70,0-79,0)	76,0 (72,0-78,0)

* czas od diagnozy CIDP, mediana czasu od pierwszych objawów wynosiła odpowiednio w grupie HyQvia i placebo 4,5 (zakres: 0,2; 19,6) oraz 4,0 (zakres: 0,5; 18,2).

6.3 Zestawienie interwencji stosowanych w opisywanych badaniach

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. W badaniu *PATH* chorzy byli przyporządkowani do jednej z trzech grup pacjentów. Część

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSC1g)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

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 *ADVANCE-CIDP 1* nie stosowano sztywnego dawkowania immunoglobuliny – dawkę leku dostosowano tak, by odpowiadała wcześniej stosowanej immunoglobulinie podawanej dożylnie. Preparat HyQvia, podobnie jak preparat Hizentra, jest ludzką immunoglobuliną przeznaczoną do podawania podskórnego, przy czym w przypadku preparatu HyQvia pacjenci otrzymują jeszcze ludzką rekombinowaną hialuronidazę, w celu przygotowania tkanki podskórnej do lepszej absorpcji podawanej immunoglobuliny. W związku z tym, ludzka hialuronidaza była podawana w obu analizowanych grupach, a następnie podawano immunoglobulinę ludzką w grupie interwencji, lub roztwór albuminy w grupie placebo. Przez to grupa placebo badania *ADVANCE-CIDP 1* różniła się od grupy placebo stosowanej w badaniu *PATH*, w którym nie podawano hialuronidazy, oraz stosowano nieco wyższe stężenie roztworu albuminy jako placebo (2% vs 0,25% w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*). Różnice te mogły wpływać na obserwowane zdarzenia niepożądane związane z podawaniem leku obserwowane w grupie placebo, ale nie powinny wpływać istotnie na ocenę wzajemnej skuteczności klinicznej obu ocenianych leków.

W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe informacje dotyczące interwencji zastosowanych w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Tabela 28. Porównanie interwencji stosowanej w badaniach *ADVANCE-CIDP 1* i *PATH*.

ADVANCE-CIDP 1		PATH		
HyQvia	PBO	SCIg 0,2 g/kg mc.	SCIg 0,4 g/kg mc.	PBO
<ul style="list-style-type: none"> preparat HyQvia, dostarczany w dwóch fiolkach, z których jedna zawiera ludzką rekombinowaną hialuronidazę (rHuPH20) 80 U/g, natomiast druga 10% roztwór ludzkiej immunoglobuliny (IG) 	<ul style="list-style-type: none"> placebo (PBO, 0,25% roztwór albuminy ludzkiej) dopasowane objętością do IG stosowanej dożylnie przed rozpoczęciem badania, oraz rHuPH20 80 U/g, również dopasowana objętościowo 	<ul style="list-style-type: none"> immunoglobulina IgPro20 w dawce 0,2 g/kg mc. + placebo 	<ul style="list-style-type: none"> immunoglobulina IgPro20 w dawce 0,4 g/kg mc. 	<ul style="list-style-type: none"> placebo (2% roztwór albuminy ludzkiej)
<ul style="list-style-type: none"> w pierwszej kolejności wykonywano podskórne wstrzyknięcie rHuPH20, a następnie podskórne wstrzyknięcie immunoglobuliny/placebo immunoglobulinę podawano w dawce równoważnej do dawki immunoglobuliny stosowanej u pacjenta dożylnie (IVIg) przed rozpoczęciem badania, rHuPH20 podawano w dawce dopasowanej do ilości stosowanej IG 		<ul style="list-style-type: none"> podania wykonywane w 1 dniu lub w ciągu 2 kolejnych dni w dwóch sesjach, co 2 tygodnie, przez 24 tygodnie 		

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

ADVANCE-CIDP 1		PATH		
HyQvia	PBO	SClg 0,2 g/kg mc.	SClg 0,4 g/kg mc.	PBO

- Interwencję stosowano w takim samym odstępie czasu, jak IVIg, co 2, 3 lub 4 tygodnie

6.4 Zakres analiz i metodyka porównania pośredniego

Z uwagi na obecność jedynie dwóch badań i tylko jednego wspólnego komparatora (placebo), w analizie wykorzystano prostą metodę porównania pośredniego Buchera (szczegóły przedstawiono w rozdziale poświęconemu metodom statystycznym wykorzystanym w niniejszym raporcie).

W analizie uwzględniono najważniejsze punkty końcowe, które były oceniane zarówno w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*, jak i w próbie *PATH*. Wykorzystując dane z obu tych badań, udało się porównać częstość występowania nawrotu choroby, zmiany wyniku poszczególnych skal wykorzystywanych w ocenie stanu pacjenta z CIDP, takich jak skala INCAT, R-ODS, MRC, zmiany wyniku oceny siły uchwytu dłoni, a także jakość życia (wyniku EQ-VAS) oraz preferencje pacjentów odnośnie stosowanego leczenia.

W ramach oceny bezpieczeństwa, porównano ryzyko wystąpienia jakichkolwiek AEs, jakichkolwiek SAEs, a także reakcji miejscowych po podaniu ocenianych interwencji.

W przypadku danych dychotomicznych (liczba pacjentów z nawrotem choroby, liczby pacjentów z określonym zdarzeniem niepożądanym), w porównaniu pośrednim oceniano ryzyko względne wystąpienia danego zdarzenia w grupie otrzymującej preparat HyQvia w porównaniu z grupą otrzymującą immunoglobuliny dożylnie. W przypadku danych ciągłych, parametrem ocenianym w porównaniu pośrednim była różnica zmian pomiędzy określonymi grupami w wyniku danego punktu końcowego. Różnice pomiędzy grupami w badaniu *ADVANCE-CIDP 1* obliczano na podstawie wartości średnich wraz z ich odchyleniem standardowym. W przypadku badania *PATH*, autorzy raportowali jednak jedynie mediany efektu w danej grupie, wraz z ich odstępem międzykwartylowym, w związku z czym nie można było bezpośrednio obliczyć różnicy średniego efektu pomiędzy grupami – dlatego zdecydowano się na przybliżone oszacowanie średnich wraz z ich odchyleniem standardowym na podstawie median i odstępów międzykwartylowych, wykorzystując uznane metody opisane w publikacji *Luo 2018* (metoda wyznaczania średniej) oraz *Wan 2014* (metoda wyznaczania odchylenia standardowego). W szczególności, przyjęto że średnia wartość danego efektu w grupie będzie równa $(0,7+0,39/n) * (q1+q3)/2 + (0,3-0,39/n) * m$, gdzie n oznacza liczbę pacjentów w grupie, $q1$ oraz $q3$ – pierwszy i trzeci kwartył, natomiast m oznacza medianę (równanie nr 11 w publikacji *Luo 2018*), natomiast odchylenie standardowe wyniesie $(q3-$

$q1)/2*\text{probit}((0,75n-0,125)/(n + 0,25))$, gdzie probit oznacza funkcję kwantylową standardowego rozkładu normalnego (równanie nr 16 w publikacji Wan 2014).

6.5 Skuteczność kliniczna

6.5.1 Nawrót choroby

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego preparatów HyQvia oraz Hizentra (przez wspólny komparator – PBO). Preparat HyQvia porównano z obiema dawkami wyróżnionymi w badaniu PATH: 20 oraz 400 mg. Przedstawiono liczbę oraz odsetki pacjentów ze zdarzeniem nawrotu, a także obliczone ryzyko względne oraz różnicę ryzyka wystąpienia zdarzenia nawrotu w danym porównaniu. W analizie po stronie preparatu HyQvia przyjęto dane dla analizy głównej, która była prowadzona w populacji mITT, a brakujące dane imputowano brakiem nawrotu. Po stronie preparatu Hizentra starano się wybrać wariant oceny jak najbardziej zbliżony do tej definicji, więc wybrano analizę opisaną jako „relapse analysis” – w wariancie tym oceniano pacjentów z populacji mITT, natomiast wszyscy pacjenci wycofani z leczenia z powodów innych niż nawrót choroby, mieli zakładany brak nawrotu.

Tabela 29. Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.

Porównanie	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
HyQvia vs PBO (ADVANCE-CIDP 1)	6/62 (9,7%)	22/70 (31,4%)	0,31 (0,13; 0,71) p = 0,0057	-0,22 (-0,35;-0,09) NNT = 5 (3; 12) p = 0,0012
Hizentra 200 mg vs PBO (PATH)	19/57 (33,3%)	32/57 (56,1%)	0,59 (0,39; 0,92) p = 0,0183	-0,23 (-0,41;-0,05) NNT = 5 (3; 20) p = 0,0119
Hizentra 400 mg vs PBO (PATH)	11/58 (19,0%)	32/57 (56,1%)	0,34 (0,19; 0,60) p = 0,0002	-0,37 (-0,54;-0,21) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001
HyQvia vs Hizentra 200 mg (porównanie pośrednie)	-	-	0,52 (0,20; 1,33)	0,01 (-0,21; 0,23)
HyQvia vs Hizentra 400 mg (porównanie pośrednie)	-	-	0,91 (0,33; 2,52)	0,15 (-0,06; 0,36)

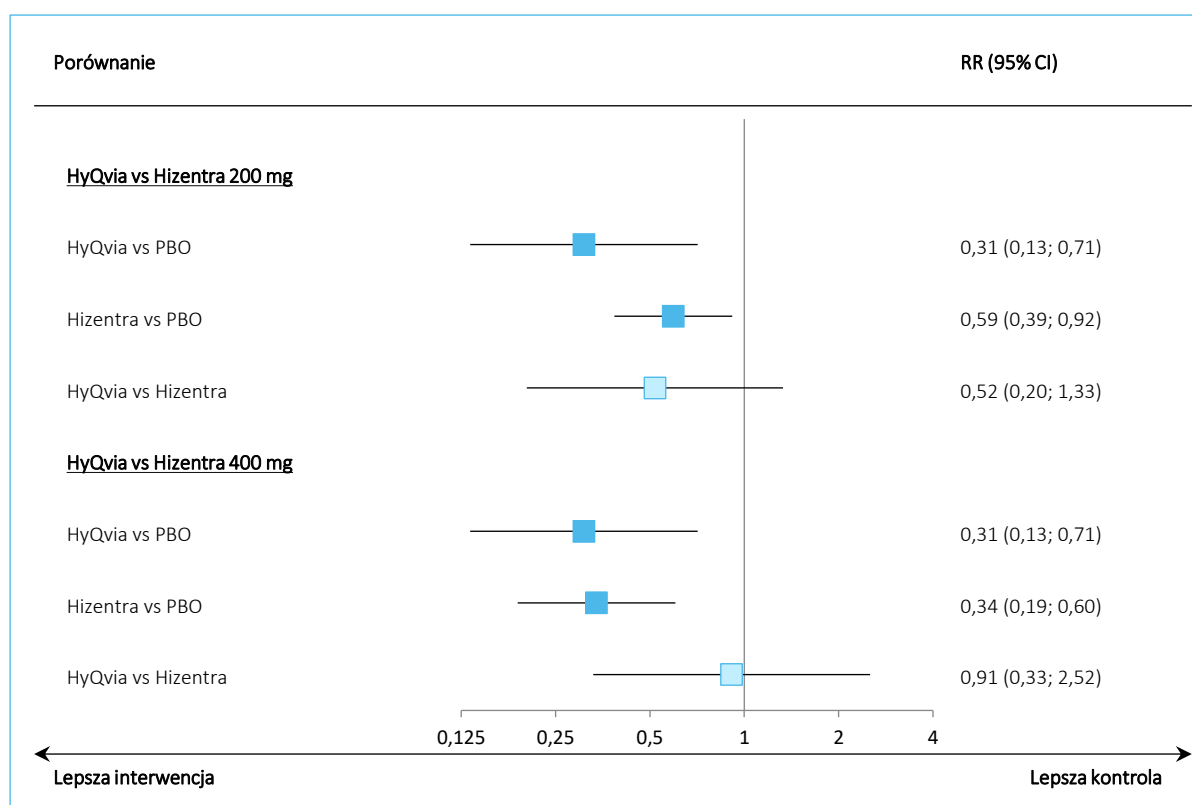
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W porównaniu z placebo, zarówno w przypadku preparatu HyQvia, jak również preparatu Hizentra, obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia nawrotu choroby, i zmniejszenie to w przypadku preparatu HyQvia oraz preparatu Hizentra podawanego w wyższej dawce (400 mg) wynosiło nieco ponad 70%.

Porównanie obu preparatów wskazywało na podobną skuteczność każdego z nich – nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. W porównaniu z preparatem Hizentra 200 mg, preparat HyQvia zmniejszał liczbowo ryzyko nawrotu choroby o około połowę, ale wynik nie przekroczył progu istotności statystycznej: RR = 0,52 (95% CI: 0,20; 1,33). Z kolei, w porównaniu z preparatem Hizentra 400 mg wynik był liczbowo bliższy jedności, co wskazuje na podobny efekt obu tych terapii: RR = 0,91 (95% CI: 0,33; 2,52).

Uzyskane wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 4. Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.



6.5.2 Zmiana wyniku skali oceny niepełnosprawności INCAT

Zarówno w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*, jak i w próbie *PATH* rozpatrywano zmiany od wartości wyjściowej w wyniku skali INCAT, wyrażającej ogólnie stopień niepełnosprawności – wynik skali mieścił się w granicach 0-10, i niższa wartość oznaczała lepszą sprawność pacjenta, ujemna zmiana wyraża więc poprawę w stosunku do wartości wyjściowej. Wyniki uzyskane w obu badaniach, a także wynik obliczeń porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali INCAT; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.

Porównanie	Interwencja Średnia (SD), n	Kontrola Średnia (SD), n	MD (95% CI)*
HyQvia vs PBO (ADVANCE-CIDP 1)	-0,20 (0,90), n = 62	0,20 (1,30), n = 70	-0,40 (-0,78;-0,02)
Hizentra 200 mg vs PBO (PATH)^	0,35 (0,76), n = 57	1,00 (1,52), n = 57	-0,65 (-1,09;-0,21)
Hizentra 400 mg vs PBO (PATH)^	0,00 (0,00), n = 58	1,00 (1,52), n = 57	-
HyQvia vs Hizentra 200 mg (porównanie pośrednie)	-	-	0,25 (-0,33; 0,83)
HyQvia vs Hizentra 400 mg (porównanie pośrednie)	-	-	-

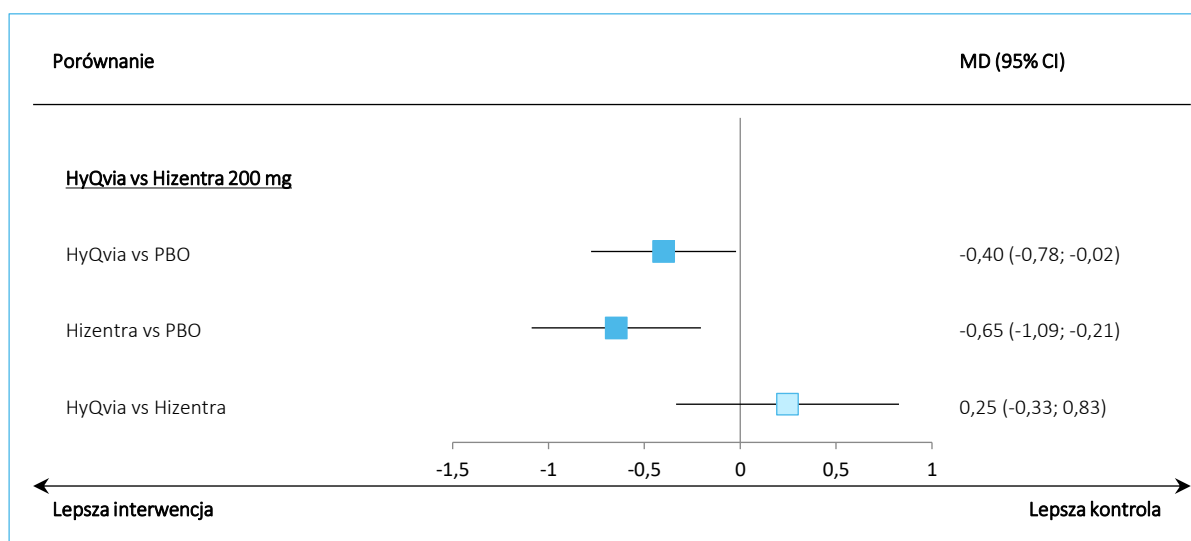
* Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ W badaniu *PATH* raportowano mediany zmian wraz odstępem międzykwartylowym (IQR) – średnie i ich odchylenia standardowe zostały obliczone na podstawie tych danych, za pomocą metod opisanych w publikacjach *Wan 2014* oraz *Luo 2018*.

W obu badaniach obserwowano istotną poprawę (zmniejszenie) wyniku skali INCAT względem placebo i efekt był liczbowo zbliżony, co przekładało się na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatami HyQvia oraz Hizentra 200 mg w prowadzonym porównaniu pośrednim: MD = 0,25 (95% CI: -0,33; 0,83). Ponieważ w badaniu *PATH* średnie zmiany obliczano z podanych w publikacji median i odstępów międzykwartylowych, które raportowano w zaokrągleniu, wartość średniej zmiany i jej odchylenia standardowego dla grupy Hizentra 400 mg wyniosła 0, nie mogła więc zostać wykorzystana w obliczeniach i w konsekwencji brak wyniku porównania pośredniego preparatów HyQvia oraz Hizentra w wyższej dawce.

Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 5. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali INCAT; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.



6.5.3 Zmiana wyniku skali ogólnej oceny niepełnosprawności R-ODS

W tabeli poniżej zamieszczono wyniki oceny zmian wyniku skali R-ODS, wyrażającej ograniczenia codziennej aktywności pacjenta (niższy wynik oznaczał większe ograniczenia) w ramach oceny preparatów HyQvia oraz Hizentra, a także wynik porównania pośredniego obu tych interwencji.

Tabela 31. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali R-ODS; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.

Porównanie	Interwencja Średnia (SD), n	Kontrola Średnia (SD), n	MD (95% CI)*
HyQvia vs PBO (ADVANCE-CIDP 1)	-0,90 (13,31), n = 62	-6,10 (13,72), n = 70	5,20 (0,58; 9,82)
Hizentra 200 mg vs PBO (PATH)^	-2,35 (6,85), n = 57	-6,53 (12,17), n = 57	4,18 (0,56; 7,81)
Hizentra 400 mg vs PBO (PATH)^	0,53 (4,18), n = 58	-6,53 (12,17), n = 57	7,06 (3,73; 10,40)
HyQvia vs Hizentra 200 mg (porównanie pośrednie)	-	-	1,02 (-4,85; 6,89)
HyQvia vs Hizentra 400 mg (porównanie pośrednie)	-	-	-1,86 (-7,56; 3,83)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych;

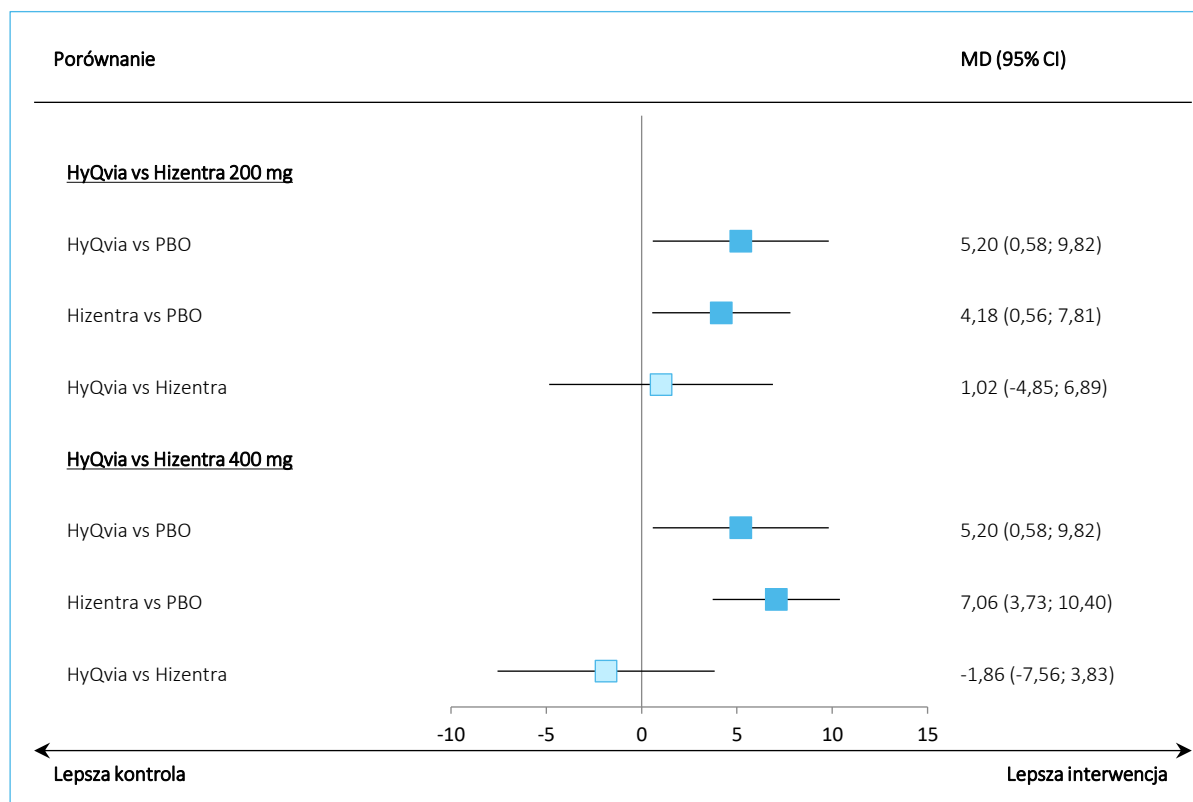
^ W badaniu PATH raportowano mediany zmian wraz odstępem międzykwartylowym (IQR) – średnie i ich odchylenia standardowe zostały obliczone na podstawie tych danych, za pomocą metod opisanych w publikacjach Wan 2014 oraz Luo 2018.

W porównaniu z PBO, zarówno preparat HyQvia, jak i preparat Hizentra okazywały istotnie lepszy wpływ na codzienną aktywność pacjentów – pomimo, że w przypadku preparatów HyQvia oraz Hizentra w dawce 200 mg obserwowano pogorszenie wyniku skali R-ODS, to było ono znacznie niższe niż w grupie

placebo, co przekładało się na ogólnie istotny, korzystny efekt względem kontroli. Hizentra w dawce 400 mg powodowała natomiast niewielką poprawę, w porównaniu ze znacznym pogorszeniem w grupie placebo. Niemniej jednak, wyniki porównania pośredniego preparatu HyQvia z preparatem Hizentra, niezależnie od dawki, wskazywały na brak istotnych różnic w zmianie wyniku skali R-ODS: MD = 1,02 (95% CI: -4,85; 6,89) dla porównania z Hizentra 200 mg, oraz MD = -1,86 (95% CI: -7,56; 3,83) dla porównania z Hizentra 400 mg.

Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 6. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali R-ODS; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.



6.5.4 Zmiana wyniku skali oceny siły mięśniowej MRC

W przypadku obu ocenianych interwencji (HyQvia oraz Hizentra) autorzy badań raportowali wynik oceny pacjenta według skali MRC, oceniającej ogólnie siłę i elastyczność mięśni badanej osoby – wyższy wynik oznaczał poprawę stanu pacjenta. Uzyskane dane dla porównania z placebo, a także wynik porównania pośredniego obu ocenianych interwencji podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali MRC; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.

Porównanie	Interwencja Średnia (SD), n	Kontrola Średnia (SD), n	MD (95% CI)*
HyQvia vs PBO (ADVANCED-CIDP 1)	0,70 (3,10), n = 62	-0,70 (5,10), n = 70	1,40 (-0,02; 2,82)
Hizentra 200 mg vs PBO (PATH)^	0,00 (3,04), n = 57	-2,71 (4,56), n = 57	2,71 (1,28; 4,13)
Hizentra 400 mg vs PBO (PATH)^	-0,35 (2,28), n = 58	-2,71 (4,56), n = 57	2,35 (1,03; 3,68)
HyQvia vs Hizentra 200 mg (porównanie pośrednie)	-	-	-1,31 (-3,32; 0,71)
HyQvia vs Hizentra 400 mg (porównanie pośrednie)	-	-	-0,95 (-2,90; 0,99)

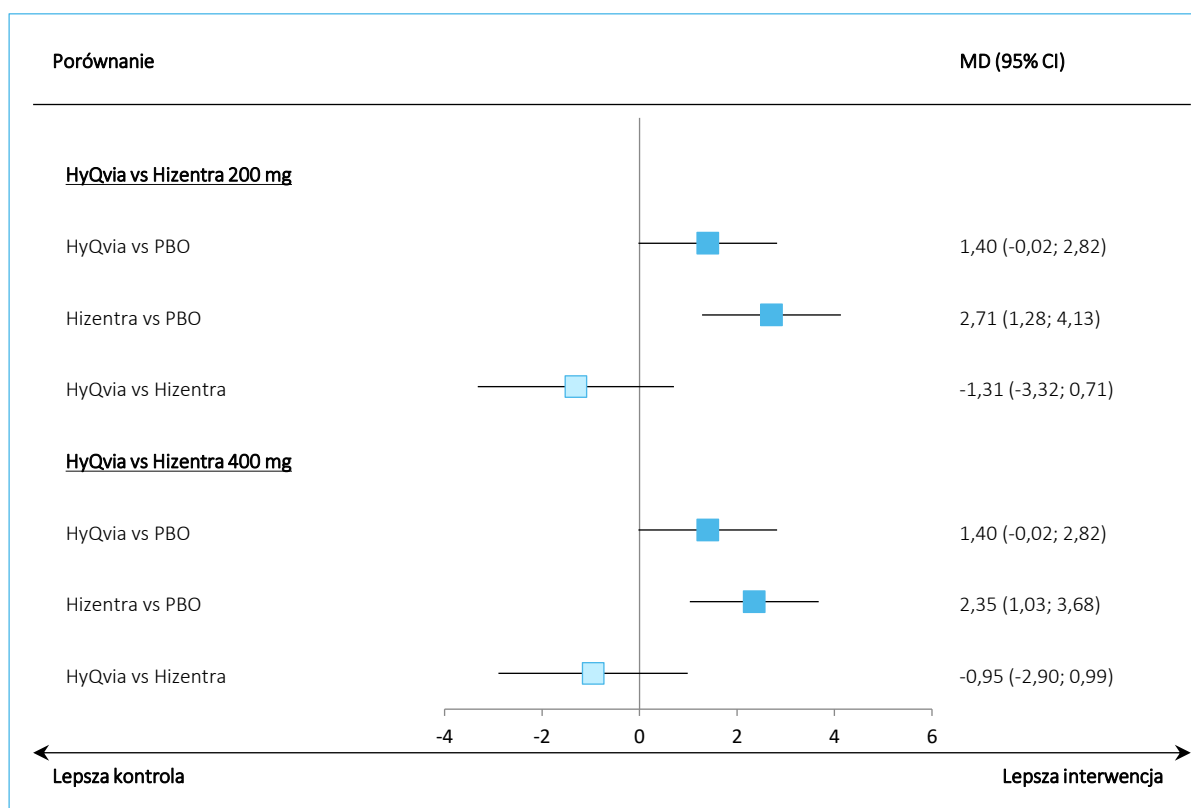
* Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ W badaniu *PATH* raportowano mediany zmian wraz odstępem międzykwartylowym (IQR) – średnie i ich odchylenia standardowe zostały obliczone na podstawie tych danych, za pomocą metod opisanych w publikacjach *Wan 2014* oraz *Luo 2018*.

W badaniu *ADVANCED-CIDP 1* obserwowano co prawda poprawę w grupie pacjentów otrzymujących preparat HyQvia, natomiast w grupie placebo – pogorszenie, jednak obserwowane różnice nie były wystarczające, by stanowić o statystycznie istotnym efekcie leczenia. Natomiast w badaniu *PATH* odnotowano istotną poprawę u chorych otrzymujących preparat Hizentra (niezależnie od dawki) w stosunku do placebo, pomimo liczbowo niższego efektu w grupie interwencji w porównaniu z efektem leku HyQvia. Różnice w istotności efektu mogły wynikać z różnic w grupach placebo – w badaniu *PATH* obserwowano dużo większe pogorszenie wyniku skali MRC niż w badaniu *ADVANCED-CIDP 1*, co mogło ograniczać również możliwość porównania pośredniego dla tego efektu. Niemniej jednak, mając na uwadze te ograniczenia (konserwatywne, gdyż efekt komparatora – Hizentry, był zawyżony), w porównaniu pośrednim obu leków nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic: MD = -1,31 (95% CI: -3,32; 0,71) dla porównania HyQvia vs Hizentra 200 mg, oraz MD = -0,95 (95% CI: -2,90; 0,99) dla porównania HyQvia z Hizentra 400 mg.

Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 7. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali MRC; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.



6.5.5 Zmiana wyniku oceny siły chwytu dłoni

Informacje o zmianie wyniku oceny siły chwytu dłoni (mierzonej wigorymetrem Martina i wyrażonej w kPa) przedstawiono w obu rozpatrywanych badaniach dotyczących oceny preparatów HyQvia oraz Hizentra. W badaniu *ADVANCE-CIDP 1* (HyQvia) raportowano wyniki w podziale na bardziej dotkniętą chorobą i mniej dotkniętą dłoń, natomiast w badaniu *PATH* – na rękę dominującą i niedominującą. Ponieważ trudno było stwierdzić, które pomiary będą sobie odpowiadać, ostatecznie zestawiono ze sobą takie wyniki, dla których obserwowano podobny kierunek zmian w grupie placebo (ręce, w których obserwowano mniejsze pogorszenie lub poprawę uścisku vs ręce, w których pogorszenie w grupie PBO było większe). Ostatecznie postanowiono zestawiać ze sobą wyniki dla ręki dominującej (badanie *PATH*) z wynikami dla ręki bardziej dotkniętej chorobą (badania *ADVANCED-CIDP 1*), oraz dla ręki niedominującej i ręki mniej dotkniętej chorobą. Uzyskane wyniki w poszczególnych badaniach, a także wynik porównania pośredniego, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 33. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku oceny siły chwytu dłoni; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.

Porównanie	Interwencja Średnia (SD), n	Kontrola Średnia (SD), n	MD (95% CI)*
Zmiana siły chwytu, dłoni dominująca/bardziej dotknięta chorobą			
HyQvia vs PBO (ADVANCED-CIDP 1)	5,90 (18,60), n = 62	1,60 (17,60), n = 70	4,30 (-1,90; 10,50)
Hizentra 200 mg vs PBO (PATH)	-0,85 (12,09), n = 57	-9,46 (16,66), n = 57	8,62 (3,27; 13,96)
Hizentra 400 mg vs PBO (PATH)	-2,42 (6,54), n = 58	-9,46 (16,66), n = 57	7,05 (2,41; 11,69)
HyQvia vs Hizentra 200 mg (porównanie pośrednie)	-	-	-4,32 (-12,50; 3,87)
HyQvia vs Hizentra 400 mg (porównanie pośrednie)	-	-	-2,75 (-10,49; 5,00)
Zmiana siły chwytu, dłoni niedominująca/mniej dotknięta chorobą			
HyQvia vs PBO (ADVANCED-CIDP 1)	5,20 (18,40), n = 62	-0,60 (17,40), n = 70	5,80 (-0,33; 11,93)
Hizentra 200 mg vs PBO (PATH)	-1,28 (13,16), n = 57	-10,56 (20,08), n = 57	9,28 (3,05; 15,51)
Hizentra 400 mg vs PBO (PATH)	-0,99 (8,06), n = 58	-10,56 (20,08), n = 57	9,57 (3,96; 15,18)
HyQvia vs Hizentra 200 mg (porównanie pośrednie)	-	-	-3,48 (-12,22; 5,26)
HyQvia vs Hizentra 400 mg (porównanie pośrednie)	-	-	-3,77 (-12,08; 4,54)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych;

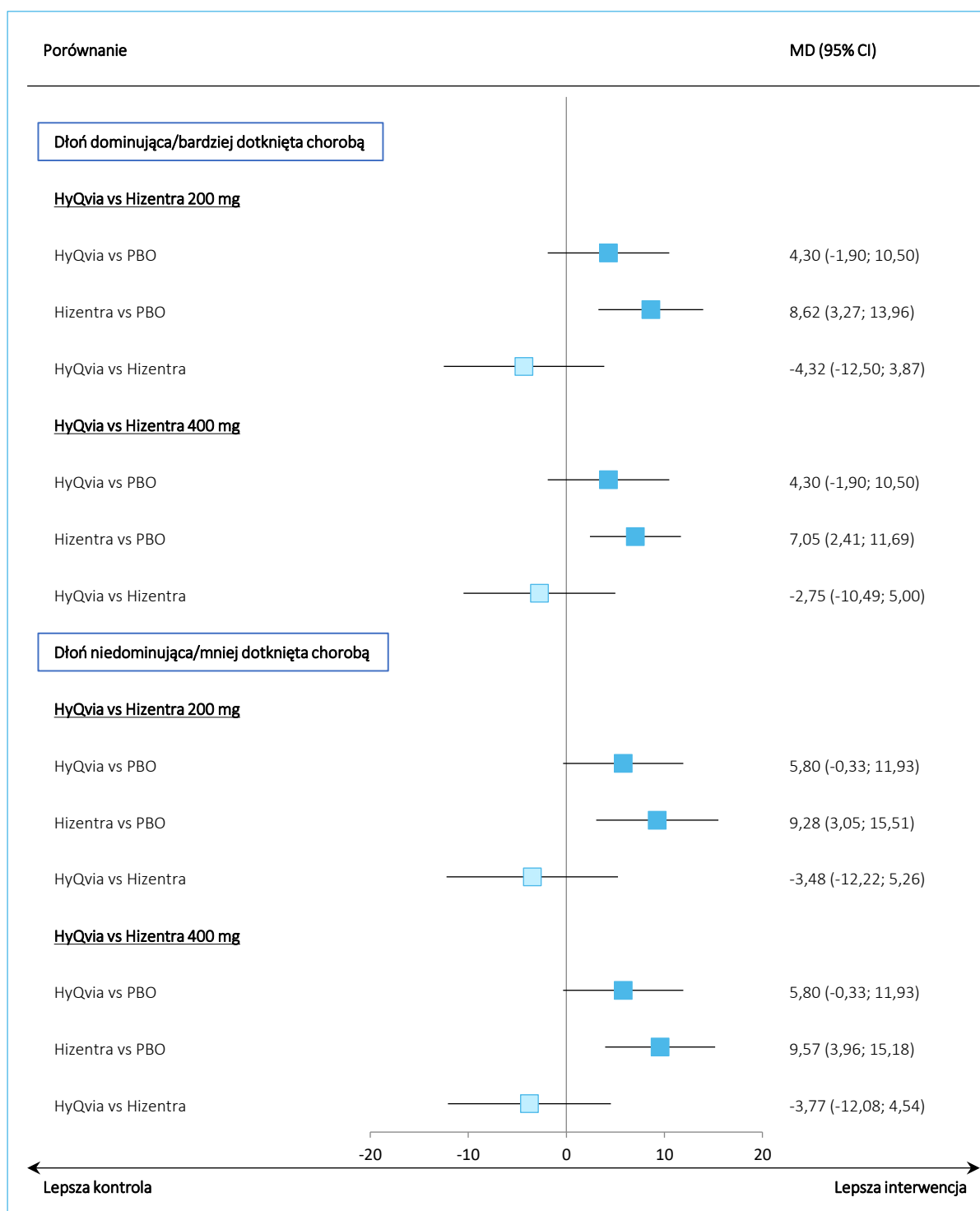
^ W badaniu PATH raportowano mediany zmian wraz odstępem międzykwartylowym (IQR) – średnie i ich odchylenia standardowe zostały obliczone na podstawie tych danych, za pomocą metod opisanych w publikacjach Wan 2014 oraz Luo 2018.

W badaniu ADVANCED-CIDP 1, w przypadku oceny w obu rękach nie obserwowano istotnych różnic wobec grupy placebo, podczas gdy w badaniu PATH preparat Hizentra (niezależnie od dawkowania) istotnie poprawiał siłę chwytu pacjentów wobec grupy placebo. Powodem tych różnic w ocenie istotności obu preparatów względem grupy placebo mógł być fakt, że w grupie placebo badania PATH odnotowano bardzo duże pogorszenie siły chwytu, podczas gdy w próbie ADVANCED-CIDP 1 pogorszenie to było dużo mniejsze, a w przypadku bardziej dotkniętej upośledzeniem dłoni obserwowano nawet niewielki wzrost siły chwytu. Różnice w wyniku grupy placebo mogą ograniczać porównanie obu interwencji, ale ograniczenie to jest konserwatywne, gdyż będzie zwiększać efektywność preparatu Hizentra, stanowiącego kontrolę dla ocenianego preparatu HyQvia. Pomimo tego faktu, wynik porównania pośredniego wskazywał na podobną efektywność preparatu HyQvia oraz Hizentra (niezależnie od dawki), zarówno w ocenie ręki dominującej/bardziej dotkniętej upośledzeniem, jak i drugiej ręki. W ocenie siły

chwytu dłoni dominującej/bardziej dotkniętej chorobą, różnice pomiędzy preparatami HyQvia i Hizentra 200 mg wyniosły -4,32 (95% CI: -12,50; 3,87) kPa, natomiast pomiędzy HyQvia oraz Hizentra 400 mg różnice wyniosły -2,75 (95% CI: -10,49; 5,00) kPa. W ocenie siły chwytu dłoni niedominującej/mniej dotkniętej objawami, w porównaniu preparatów HyQvia oraz Hizentra 200 mg różnica wyniosła -3,48 (-12,22; 5,26) kPa, natomiast w porównaniu z preparatem Hizentra w dawce 400 mg różnica wyniosła -3,77 (95% CI: -12,08; 4,54) kPa.

Dodatkowo, wyniki porównania pośredniego podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 8. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku oceny siły chwytu dłoni; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.



6.5.6 Ocena jakości życia – zmiany wyniku skali EQ-VAS

Informacje odnośnie oceny jakości życia pacjentów przy wykorzystaniu wizualnej skali analogowej narzędzia EQ-5D (EQ-VAS) przedstawiono w obu rozpatrywanych badaniach, *ADVANCE-CIDP 1* oraz *PATH*.

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

W tabeli poniżej zestawiono wyniki ocen zmian wartości opisywanej skali dla porównania ocenianych interwencji z placebo, a także wynik porównania pośredniego. Ogólnie, zmniejszenie wyniku oznaczało pogorszenie ogólnego stanu zdrowia pacjenta.

Tabela 34. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku oceny skali EQ-VAS; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.

Porównanie	Interwencja Średnia (SD), n	Kontrola Średnia (SD), n	MD (95% CI)*
HyQvia vs PBO (ADVANCE-CIDP 1)	3,10 (17,73), n = 57	0,60 (20,01), n = 59	2,50 (-4,37; 9,37)
Hizentra 200 mg vs PBO (PATH, publikacja Hartung 2020)^	-4,65 (16,00), n = 53	-11,77 (19,16), n = 44	7,13 (0,01; 14,24)
Hizentra 400 mg vs PBO (PATH, publikacja Hartung 2020)^	-0,71 (9,91), n = 52	-11,77 (19,16), n = 44	11,06 (4,80; 17,33)
HyQvia vs Hizentra 200 mg (porównanie pośrednie)	-	-	-4,63 (-14,52; 5,27)
HyQvia vs Hizentra 400 mg (porównanie pośrednie)	-	-	-8,56 (-17,87; 0,74)

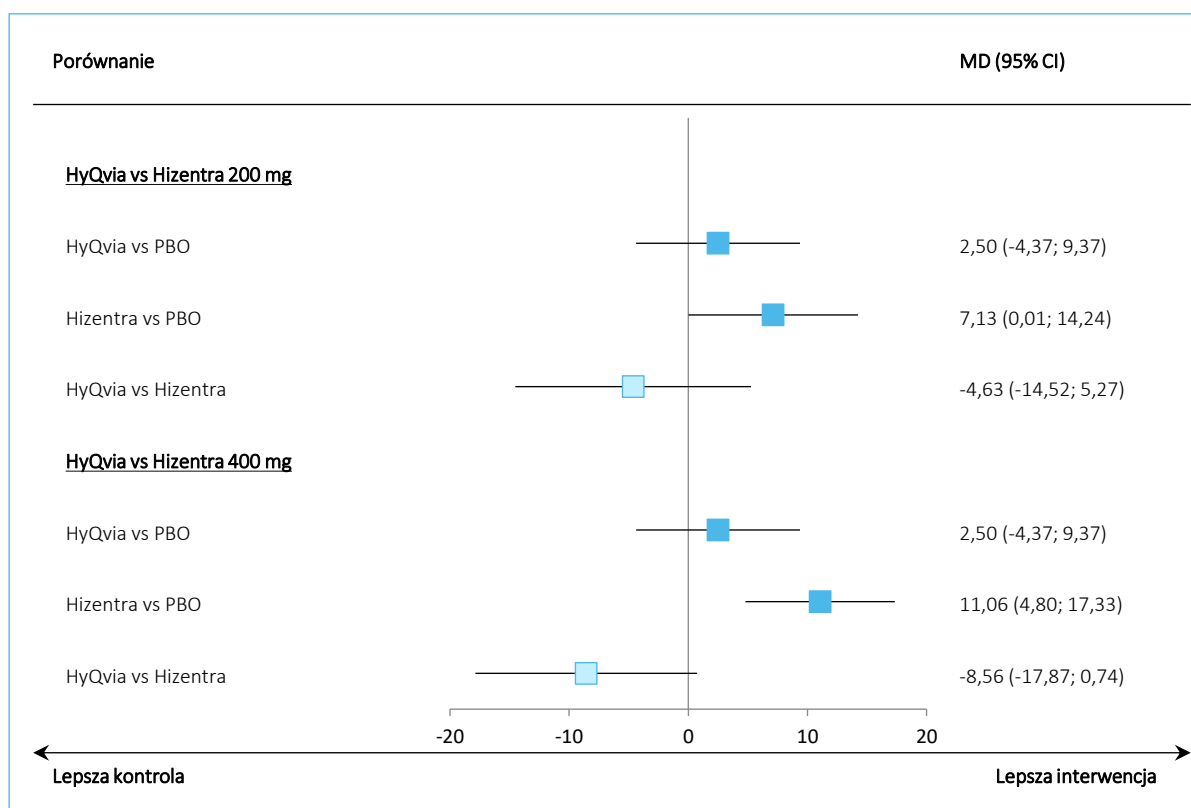
* Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ W badaniu PATH raportowano mediany zmian wraz odstępem międzykwartylowym (IQR) – średnie i ich odchylenia standardowe zostały obliczone na podstawie tych danych, za pomocą metod opisanych w publikacjach Wan 2014 oraz Luo 2018.

W porównaniu preparatu HyQvia z placebo nie obserwowano istotnych różnic w zmianie wyniku EQ-VAS, przy czym zarówno w grupie interwencji, jak i kontrolnej odnotowano poprawę wyniku, podczas gdy preparat Hizentra w obu dawkach istotnie poprawiał stan zdrowia chorego względem placebo, choć w obu grupach obserwowano pogorszenie (było ono jednak znacznie niższe w grupie interwencji). Duże pogorszenie w grupie placebo badania PATH mogło wpływać na wynik porównania pośredniego, gdyż w grupie placebo badania ADVANCED-CIDP 1 obserwowano jednak niewielką poprawę; niemniej jednak, ocena powinna być traktowana jako konserwatywna, gdyż porównanie zawiązało efektywność leczenia kontrolnego – Hizentry. Pomimo tych różnic, wynik porównania pośredniego wskazywał na brak istotnych różnic pomiędzy obiema immunoglobulinami, co oznaczało podobną jakość życia pacjentów leczonych preparatem HyQvia lub Hizentra: MD = -4,63 (95% CI: -14,52; 5,27) dla porównania z Hizentra 200 mg oraz MD = -8,56 (95% CI: -17,87; 0,74) dla porównania z Hizentra 400 mg.

Na wykresie poniżej podsumowano dodatkowo wyniki obliczeń porównania pośredniego.

Wykres 9. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku oceny skali EQ-VAS; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.



6.5.7 Preferencje pacjenta odnośnie leczenia

W badaniach *ADVANCE-CIDP 1* oraz *PATH* oceniano preferencje pacjenta względem stosowanego leczenia – w szczególności, w obu badaniach raportowano odsetek pacjentów, według których podanie podskórne było lepszym leczeniem i preferowano to rozwiązanie, a także odsetek chorych, którzy preferowali poprzednią terapię – dożylnie podawanie Ig. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla oceny prawdopodobieństwa wskazania obecnej (podskórnej) terapii jako lepszej, a także prawdopodobieństwa wskazania poprzedniej (dożylniej) terapii jako preferowanej przez pacjenta.

Tabela 35. Prawdopodobieństwo wskazania określonej terapii jako preferowanej; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.

Porównanie	HyQvia n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)* p =	RD (95% CI)* p =
Preferencja leczenia- preferowane SC				
HyQvia vs PBO (<i>ADVANCE-CIDP 1</i>)	36/54 (66,7%)	36/51 (70,6%)	0,94 (0,73; 1,22) p = 0,6650	-0,04 (-0,22; 0,14) p = 0,6647
Hizentra 200 mg vs PBO (<i>PATH</i>)	30/57 (52,6%)	22/57 (38,6%)	1,36 (0,91; 2,05) p = 0,1379	0,14 (-0,04; 0,32) p = 0,1286

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

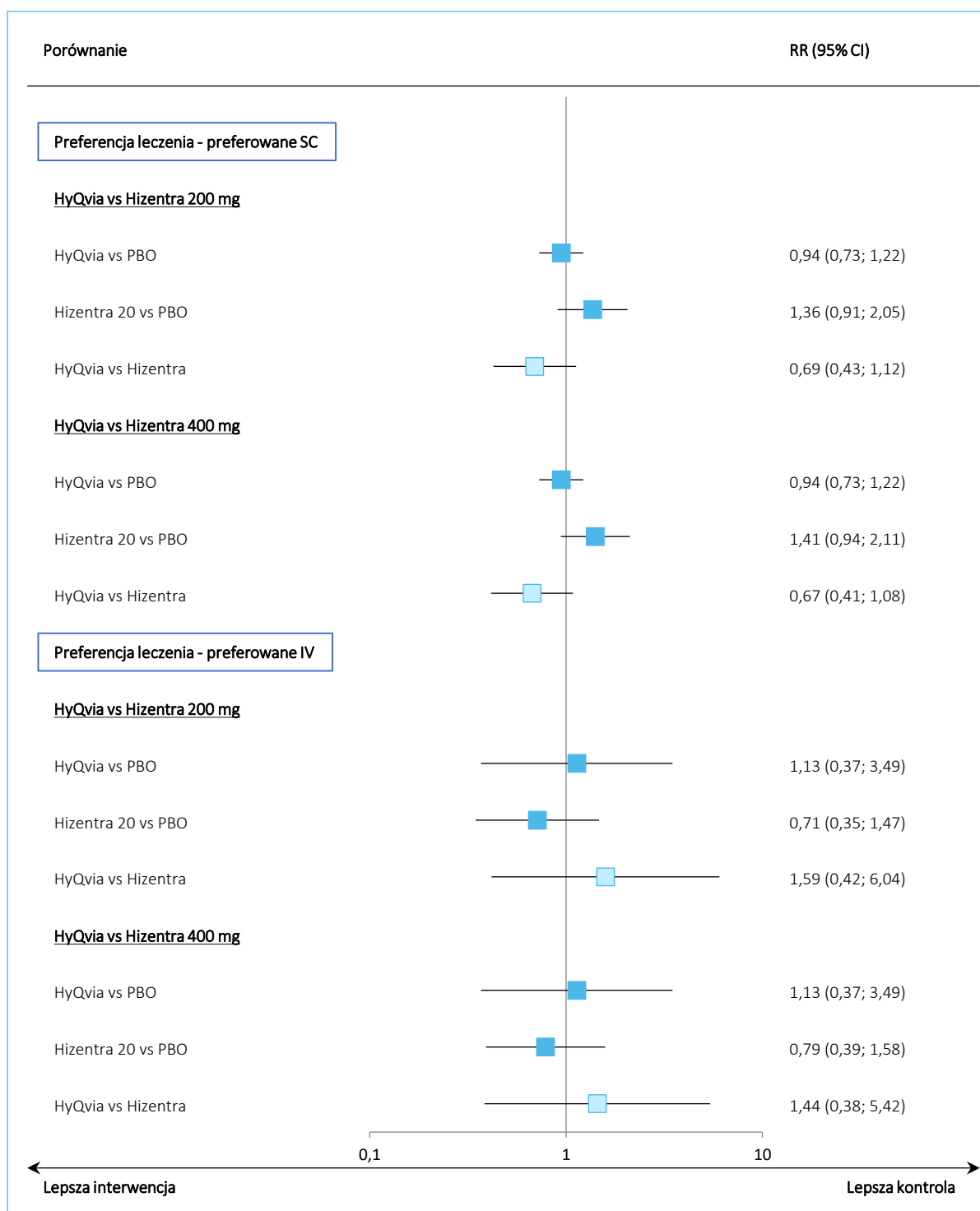
Porównanie	HyQvia n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hizentra 400 mg vs PBO (PATH)	31/57 (54,4%)	22/57 (38,6%)	1,41 (0,94; 2,11) p = 0,0967	0,16 (-0,02; 0,34) p = 0,0870
HyQvia vs Hizentra 200 mg (porównanie pośrednie)	-	-	0,69 (0,43; 1,12)	-0,18 (-0,43; 0,07)
HyQvia vs Hizentra 400 mg (porównanie pośrednie)	-	-	0,67 (0,41; 1,08)	-0,20 (-0,45; 0,06)
Preferencja leczenia- preferowane IV				
HyQvia vs PBO (ADVANCE-CIDP 1)	6/54 (11,1%)	5/51 (9,8%)	1,13 (0,37; 3,49) p = 0,8271	0,01 (-0,10; 0,13) p = 0,8267
Hizentra 200 mg vs PBO (PATH)	10/57 (17,5%)	14/57 (24,6%)	0,71 (0,35; 1,47) p = 0,3622	-0,07 (-0,22; 0,08) p = 0,3563
Hizentra 400 mg vs PBO (PATH)	11/57 (19,3%)	14/57 (24,6%)	0,79 (0,39; 1,58) p = 0,4990	-0,05 (-0,20; 0,10) p = 0,4962
HyQvia vs Hizentra 200 mg (porównanie pośrednie)	-	-	1,59 (0,42; 6,04)	0,08 (-0,11; 0,27)
HyQvia vs Hizentra 400 mg (porównanie pośrednie)	-	-	1,44 (0,38; 5,42)	0,07 (-0,13; 0,26)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, w prowadzonej ocenie pacjenci otrzymujący preparaty HyQvia/Hizentra oraz otrzymujący placebo podobnie wskazywali zarówno podskórne, jak i dożylnie leczenie jako preferowane – w żadnym rozpatrywanym przypadku nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy rozpatrywanymi grupami danych badań. Podobnie, porównanie pośrednie preparatu HyQvia oraz Hizentra nie wykazało istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych preferujących terapię podskórną: RR = 0,69 (95% CI: 0,43; 1,12) dla porównania HyQvia vs Hizentra 200 mg, RR = 0,67 (95% CI: 0,41; 1,08) dla porównania HyQvia vs Hizentra 400 mg, jak również w odsetku chorych preferujących wcześniej stosowaną terapię dożylną: RR = 1,59 (95% CI: 0,42; 6,04) oraz RR = 1,44 (95% CI: 0,38; 5,42) dla porównania odpowiednio z preparatem Hizentra w dawce 200 mg i 400 mg.

Wyniki porównania pośredniego podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 10. Prawdopodobieństwo wskazania określonej terapii jako preferowanej; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.



6.6 Bezpieczeństwo

6.6.1 Jakiegokolwiek AEs

W tabeli poniżej zebrano dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach, oraz wyniki oceny porównania pośredniego HyQvia vs Hizentra w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych.

Tabela 36. Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek AEs; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.

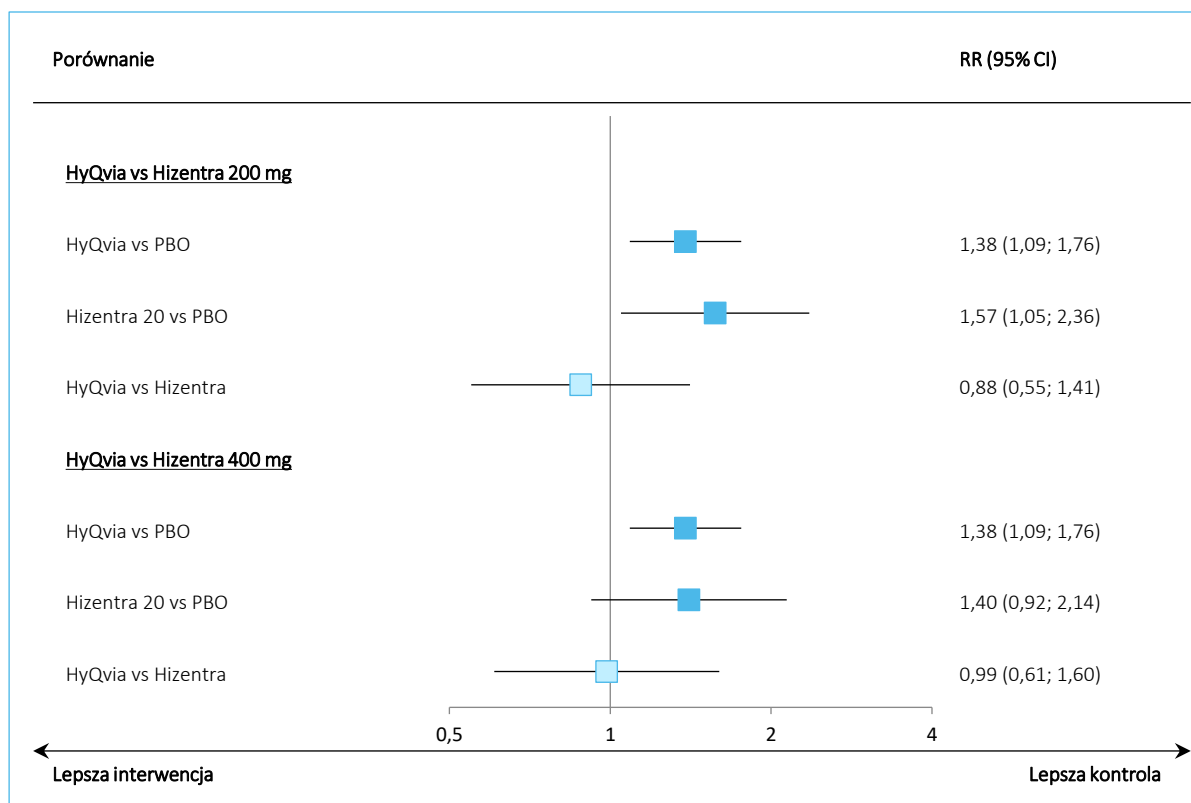
Porównanie	HyQvia n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
HyQvia vs PBO (ADVANCE-CIDP 1)	49/62 (79,0%)	40/70 (57,1%)	1,38 (1,09; 1,76) p = 0,0081	0,22 (0,06; 0,37) NNH = 5 (3; 16) p = 0,0053
Hizentra 200 mg vs PBO (PATH)	33/57 (57,9%)	21/57 (36,8%)	1,57 (1,05; 2,36) p = 0,0290	0,21 (0,03; 0,39) NNH = 5 (3; 32) p = 0,0213
Hizentra 400 mg vs PBO (PATH)	30/58 (51,7%)	21/57 (36,8%)	1,40 (0,92; 2,14) p = 0,1143	0,15 (-0,03; 0,33) p = 0,1042
HyQvia vs Hizentra 200 mg (porównanie pośrednie)	-	-	0,88 (0,55; 1,41)	0,01 (-0,23; 0,24)
HyQvia vs Hizentra 400 mg (porównanie pośrednie)	-	-	0,99 (0,61; 1,60)	0,07 (-0,17; 0,31)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu badaniach obserwowano zwiększenie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu preparatów HyQvia oraz Hizentra 200 mg (w przypadku wyższej dawki preparatu Hizentra, odnotowano liczbowe zwiększenie ryzyka wystąpienia AEs, ale różnice względem grupy placebo nie były znamienne statystycznie). W porównaniu pośrednim odnotowano jednak podobny wpływ obu preparatów na ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych – ryzyko względne było bliskie jedności i nie obserwowano znamienych statystycznie wyników: RR = 0,88 (95% CI: 0,55; 1,41) dla porównania HyQvia vs Hizentra 200 mg, oraz RR = 0,99 (95% CI: 0,61; 1,60) dla porównania HyQvia vs Hizentra 400 mg.

Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 11. Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek AEs; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.



6.6.2 Jakiegokolwiek SAEs

W tabeli poniżej zamieszczono dane wyjściowe wykorzystane w ocenie ryzyka pojawienia się ciężkich (ang. *serious*, SAEs) zdarzeń niepożądanych podczas leczenia preparatami HyQvia oraz Hizentra, a także wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego obu tych interwencji.

Tabela 37. Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek SAEs; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.

Porównanie	HyQvia n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
HyQvia vs PBO (ADVANCE-CIDP 1)	2/62 (3,2%)	1/70 (1,4%)	2,26 (0,21; 24,30) p = 0,5017	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4984
Hizentra 200 mg vs PBO (PATH)	3/57 (5,3%)	1/57 (1,8%)	3,00 (0,32; 27,99) p = 0,3349	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,3065
Hizentra 400 mg vs PBO (PATH)	2/57 (3,5%)	1/57 (1,8%)	2,00 (0,19; 21,44) p = 0,5669	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5579
HyQvia vs Hizentra 200 mg (porównanie pośrednie)	-	-	0,75 (0,03; 19,62)	-0,02 (-0,10; 0,07)
HyQvia vs Hizentra 400 mg (porównanie pośrednie)	-	-	1,13 (0,04; 32,42)	0,00 (-0,08; 0,08)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

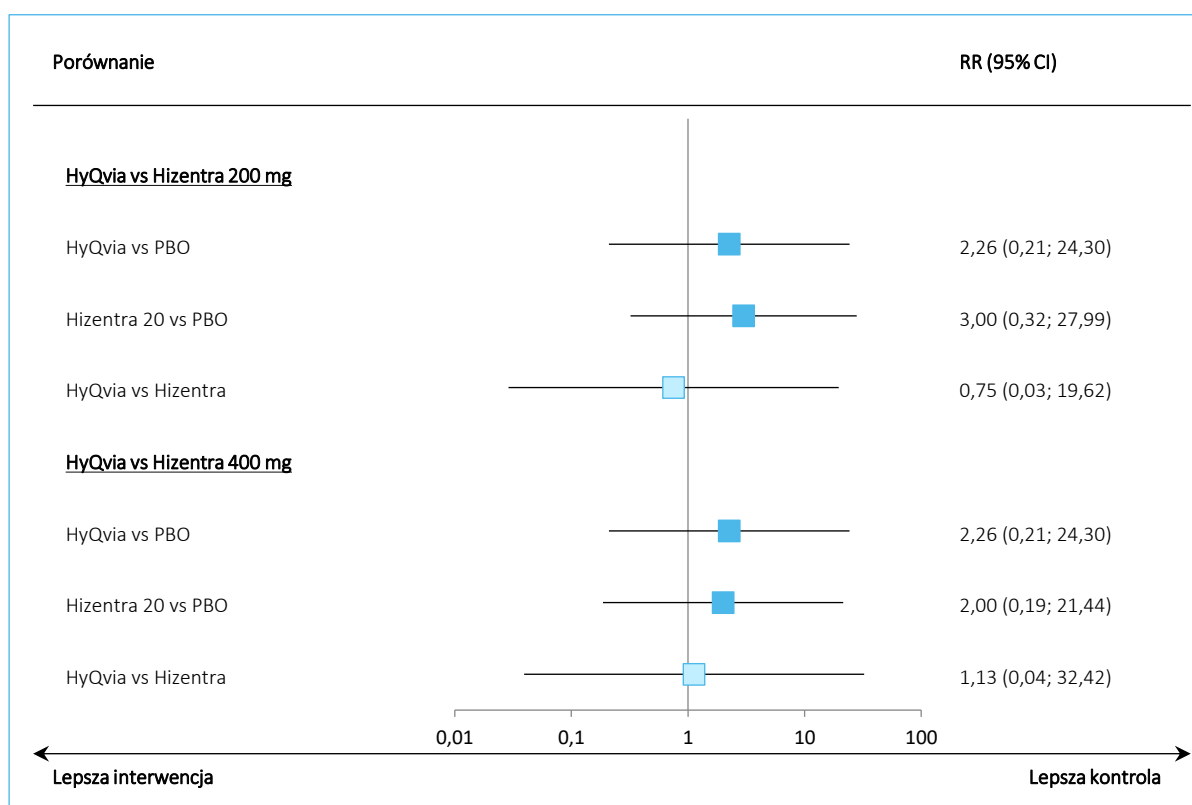
HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Zarówno w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*, jak i w próbie *PATH* nie obserwowano istotnych różnic względem grupy placebo w ryzyku wystąpienia jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych. Podobnie, w przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem HyQvia a preparatem Hizentra w dawce 200 mg, RR = 0,75 (95% CI: 0,03; 19,62), oraz preparatem Hizentra w dawce 400 mg: RR = 1,13 (95% CI: 0,04; 32,42).

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 12. Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek SAEs; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.



6.6.3 Reakcje miejscowe

W obu badaniach uwzględnianych w porównaniu pośrednim, w ocenie bezpieczeństwa rozpatrywano ryzyko wystąpienia reakcji miejscowych, podczas stosowania ocenianych preparatów podawanych podskórnie – informacje o liczbie i odsetku chorych, u których wystąpiły reakcje miejscowe po podaniu ocenianej interwencji, a także wynik prowadzonego porównania pośredniego.

Tabela 38. Ryzyko wystąpienia reakcji miejscowych; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.

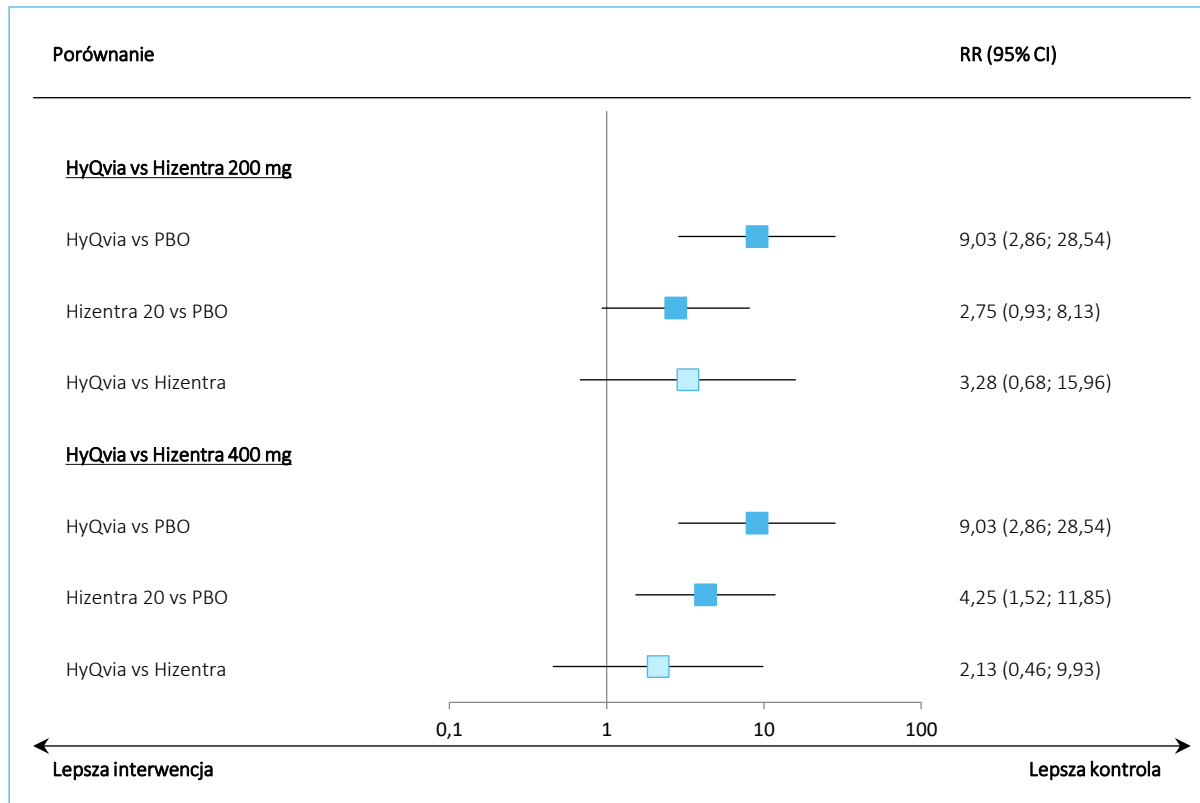
Porównanie	HyQvia n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
HyQvia vs PBO (ADVANCE-CIDP 1)	24/62 (38,7%)	3/70 (4,3%)	9,03 (2,86; 28,54) p = 0,0002	0,34 (0,21; 0,47) NNH = 3 (3; 5) p < 0,0001
Hizentra 200 mg vs PBO (PATH)	11/57 (19,3%)	4/57 (7,0%)	2,75 (0,93; 8,13) p = 0,0674	0,12 (0,00; 0,24) NNH = 9 (5; 1302) p = 0,0486
Hizentra 400 mg vs PBO (PATH)	17/57 (29,8%)	4/57 (7,0%)	4,25 (1,52; 11,85) p = 0,0057	0,23 (0,09; 0,36) NNH = 5 (3; 11) p = 0,0010
HyQvia vs Hizentra 200 mg (porównanie pośrednie)	-	-	3,28 (0,68; 15,96)	0,22 (0,04; 0,40)
HyQvia vs Hizentra 400 mg (porównanie pośrednie)	-	-	2,13 (0,46; 9,93)	0,12 (-0,07; 0,30)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W ramach prowadzonego porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami – w porównaniu preparatów HyQvia i Hizentra w dawce 200 mg ryzyko względne wystąpienia reakcji miejscowych wynosiło 3,28 (95% CI: 0,68; 15,96) i nie było istotne statystycznie. Podobnie, w porównaniu z preparatem Hizentra 400 mg, obserwowane różnice nie były istotne: RR = 2,13 (95% CI: 0,46; 9,93).

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 13. Ryzyko wystąpienia reakcji miejscowych; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.



7 HyQvia vs immunoglobuliny dożylnie IVIg (komparator dodatkowy) – porównanie pośrednie

7.1 Zestawienie metodyki analizowanych badań

W przeprowadzonym wyszukiwaniu nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących zastosowanie preparatu HyQvia z leczeniem immunoglobulinami podawanymi dożylnie, w leczeniu podtrzymującym CIDP; natomiast odnaleziono badania porównujące immunoglobuliny podawane dożylnie z placebo. W związku z powyższym przeprowadzono porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg poprzez wspólny komparator – placebo. W niniejszym porównaniu uwzględniono 3 badania: oceniające efektywność kliniczną HyQvia badanie *ADVANCE-CIDP 1* oraz badania *ICE* i *Adrichem 2022*, oceniające IVIg, u chorych z rozpoznaniem przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej.

Badania stanowiły wieloośrodkowe próby kliniczne z poprawnie przeprowadzoną randomizacją, z równoległymi grupami i utrzymanym podwójnym zaślepieniem (za pomocą placebo). W badaniu *ADVANCE-CIDP 1*, po okresie skryningu i okresie wyjściowym (do 8 tygodni), następowała również faza z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, która również trwała 24 tygodnie (6 miesięcy). W badaniu *ICE* wyróżniono trzy fazy, z których pierwszą stanowił etap badania, podczas którego po randomizacji chorzy otrzymywali IVIg 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 otrzymujących IVIg lub placebo. Celem ostatniej fazy badania *ICE* była ocena skuteczności IVIg w zakresie utrzymania korzystnych efektów leczenia. Wobec powyższego, w niniejszym porównaniu pośrednim uwzględniono wyniki pochodzące z fazy z randomizacją badania *ADVANCE-CIDP 1* oraz fazy rozszerzonej badania *ICE* po re-randomizacji, a więc wyniki odpowiadających sobie faz obu badań. W badaniu *Adrichem 2022* obecna była tylko jedna faza, która trwała 24 tygodnie, a więc tyle samo co w pozostałych ocenianych badaniach.

Liczebności poszczególnych grup analizowanych w uwzględnionych próbach były nieco mniejsze w badaniu *ICE* (IVIg N = 43, PBO N = 31), niż *ADVANCE-CIDP 1* (HyQvia N = 67, PBO N = 71). Najmniejszym badaniem była próba *Adrichem 2022*, gdzie uwzględniono 31 chorych w grupie IVIg oraz 29 w grupie PBO. W analizie skuteczności i bezpieczeństwa badań *ADVANCE-CIDP 1* oraz *ICE* uwzględniono wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali leczenie, natomiast w badaniu *Adrichem 2022*

raportowano jedynie skuteczność kliniczną, w populacji ITT (wszyscy chorzy poddani randomizacji, niezależnie od otrzymanego leczenia). Sponsorem badania *ADVANCE-CIDP 1* była firma Takeda, a próba *ICE* finansowana była przez *Grifols Therapeutics LLC* – badanie *Adrichem 2022* nie było finansowane przez prywatne instytucje, otrzymało grant od rządu holenderskiego.

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

Tabela 39. Porównanie metodyki badań *ADVANCE-CIDP 1*, *ICE* oraz *Adrichem 2022*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punkcja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>ADVANCE-CIDP 1</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R:2,B:2,W:1)	6 miesięcy (24 tyg.)	tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HyQvia: 67 ▪ PBO: 71 	mITT, bezpieczeństwo	54 (21 krajów)	Takeda
<i>ICE</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	24 tyg. (faza rozszerzona)	tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IVIg: N=43 ▪ PBO: N=31 	skuteczność: mITT bezpieczeństwo: mITT	33 (Europa, w tym Polsce; Am. Płn. i Pd., Izrael)	Grifols Therapeutics LLC
<i>Adrichem 2022</i>	<i>non-inferiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	24 tyg.	tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IVIg: N=31 ▪ PBO: N=29 	ITT	7 (Holandia)	Grant rządu holenderskiego

HyQvia – immunoglobulina podawana podskórną (HyQvia);
IVIg – immunoglobulina podawana dożylnie.

W badaniach *ADVANCE-CIDP 1* oraz *ICE* założono hipotezę *superiority* (oceniło wyższość terapii nad brakiem leczenia), i w obu uwzględniono wystarczającą liczbę pacjentów, by osiągnąć moc statystyczną. Z kolei, inne podejście zastosowano w badaniu *Adrichem 2022* – była to próba kliniczna, w której starano się ocenić nie mniejszą efektywność stopniowego wycofywania immunoglobulin (grupa placebo) względem kontynuacji leczenia immunoglobulinami ustabilizowanych pacjentów. Badanie również posiadało wystarczającą moc statystyczną, by wykazać założony efekt. Stopniowe wycofywanie IVIg w grupie kontrolnej (co 25 punktów procentowych udziału w podawanej objętości) następowało w pierwszych 8 tygodniach badania, następnie chorzy z grupy kontrolnej otrzymywali samo placebo do 24 tygodnia. Podejście takie mogło skutkować wystąpieniem heterogeniczności względem pozostałych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim, szczególnie w przypadku metaanalizy danych badań *ICE* oraz *Adrichem 2022* (choć zaznaczyć należy, że w przeprowadzonych metaanalizach danych z obu tych badań, nie stwierdzano istotnej heterogeniczności, co sugeruje, że wpływ obecności zmniejszanej sukcesywnie dawki IVIg w początkowym okresie w grupie kontrolnej badania *Adrichem 2022* na oceniany

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

efekt nie był duży). Wszystkie badania były próbami bardzo dobrej jakości, uzyskując 5 punktów w skali Jadad.

Odsetek chorych przerywających leczenie (z innej przyczyny niż nawrót choroby) był zbliżony w grupach placebo obu badań – wynosił 10% w badaniu *ADVANCE-CIDP 1* oraz 13% w badaniu *ICE*. Z kolei, w badaniu *Adrichem 2022* raportowano, że wszyscy pacjenci wycofani z badania mieli nawrót choroby, ale był on inaczej rozumiany niż w pozostałych badaniach (gdzie definiowano go w kontekście zmiany wyniku skali INCAT): pacjenci mogli zakończyć badanie w wyniku nawrotu rozumianego jako uzyskanie odpowiedniego progu zmiany wyniku skali R-ODS, a także w wyniku stwierdzenia nawrotu w opinii lekarza (niezależnie od wyniku R-ODS), a także subiektywnego stwierdzenia nawrotu przez pacjenta i wycofaniu się z badania. Ogólnie, najczęstszą przyczyną zakończenia leczenia w badaniach był nawrót choroby, który odnotowano u 31% chorych z grupy placebo badania *ADVANCE-CIDP 1*, oraz u 36% chorych w grupie placebo badania *ICE* – wartości te były więc zbliżone w obu badaniach i nie powinny stanowić źródła heterogeniczności. W badaniu *Adrichem 2022* z kolei nawrót według definicji opartej na skali R-ODS miało 8/29 (27,6%) osób w grupie placebo, natomiast ogólnie nawrót raportowano u ponad połowy (58,6%) chorych z grupy placebo. W badaniach *ADVANCE-CIDP 1* oraz *Adrichem 2022* nie utracono z obserwacji żadnego pacjenta, natomiast w próbie *ICE* raportowano jeden taki przypadek (3,2%) w grupie placebo.

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące przepływu chorych w obu badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Tabela 40. Przepływ chorych w badaniach *ADVANCE-CIDP 1*, *ICE* oraz *Adrichem 2022*.

Etap badania	ADVANCED-CIDP 1		ICE		Adrichem 2022	
	HyQvia	PBO	IVIg	PBO	IVIg	PBO
randomizacja (ITT)	67	71	43 [^]	31 [^]	31	29
chorzy włączeni do oceny bezpieczeństwa	62/67 (92,5%)	70/71 (98,6%)	–	–	–	–
ogółem (bez nawrotu)	10/62 (16,1%)	7 [^] /70 (10,0%)	0 (0,0%*)	4 (12,9%*)	13 (41,9%)**	17 (58,6%)**
wycofanie z badania						
nawrót choroby	6/62 (9,7%)	22/70 (31,4%)	6 (14,0%*)	11 (35,5%*)	13 (41,9%)**	17 (58,6%)**
AEs	3/62 (4,8%)	1/70 (1,4%)	–	1 (3,2%*)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
decyzja badaczy	3/62 (4,8%)	1/70 (1,4%)	–	–	3 (9,7%)**	4 (13,8%)**
wycofanie zgody na udział w badaniu	4/62 (6,5%)	2/70 (2,9%) ^{^^}	–	–	3 (9,7%)**	5 (17,2%)**

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Etap badania	ADVANCED-CIDP 1		ICE		Adrichem 2022	
	HyQvia	PBO	IVIg	PBO	IVIg	PBO
niewystarczający efekt terapeutyczny	–	–	–	1 (3,2%*)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
niestosowanie się do zaleceń	–	–	–	1 (3,2%*)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
utraceni z obserwacji	–	–	–	1 (3,2%*)	0 (0%)	0 (0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w badaniu *Adrichem 2022* podano, że u wszystkich chorych, którzy przegrali leczenie, przyczyną był nawrót choroby, jednak nawrót rozumiany był inaczej niż w pozostałych badaniach (gdzie definicję oparto na zmianie wyniku skali INCAT): ogółem, wśród chorych przerywających leczenie z powodu nawrotu w badaniu *Adrichem 2022*, 5/31 oraz 10/29 miało nawrót według definicji opartej na zmianie wyniku skali R-ODS, 3/31 oraz 4/29 miało nawrót według lekarza (bez odpowiedniej zmiany wyniku R-ODS), natomiast 5/31 oraz 3/29 miało nawrót we własnej ocenie, w związku z czym wycofało się z badania;

^ liczebność pacjentów poddanych re-randomizacji;

^^ u 3 (4,3%) chorych przyczyny wykluczenia określono jako „inne”.

Ogółem, oba badania włączone do porównania pośredniego były bardzo dobrej jakości i zastosowano w nich poprawnie przeprowadzoną i utajnioną randomizację, nie obserwowano również istotnych odstępstw od zaplanowanej interwencji (niski odsetek pacjentów poddanych randomizacji, którzy nie otrzymali leczenia). W badaniach raportowano wyniki poszczególnych punktów końcowych dla wszystkich lub większości pacjentów poddanych randomizacji, dlatego ryzyko błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla danego punktu końcowego uznano za niskie. Pomiar punktów końcowych w analizowanych badaniach uznano za prawidłowe, podobnie, nie stwierdzono by wyniki analiz były prezentowane wybiórczo. Ogółem stwierdzoną niskie ryzyko błędy systematycznego dla analizowanych badań (w ocenie wybrano najważniejsze punkty końcowe oceniane w porównaniu pośrednim). Wyniki oceny podsumowano w tabeli poniżej, a także na wykresie pod tabelą.

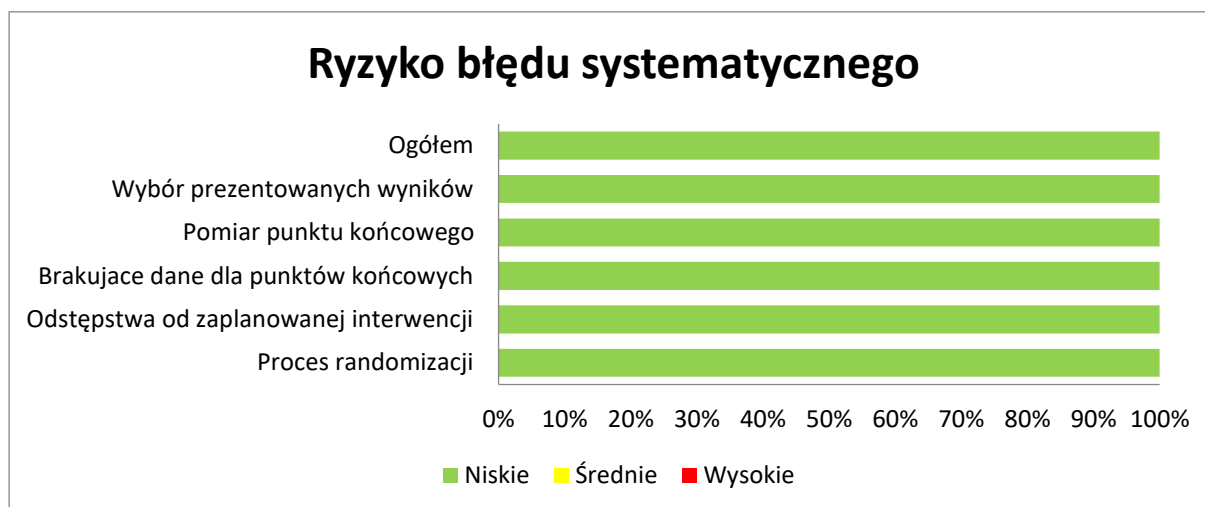
Tabela 41. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego, *ADVANCE-CIDP 1*, *ICE* oraz *Adrichem 2022*, narzędzie RoB2.

Punkt końcowy		Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Nawrót choroby	<i>ADVANCE-CIDP 1</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	<i>ICE</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Jakość życia	<i>ADVANCE-CIDP 1</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	<i>Adrichem 2022</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	<i>ADVANCE-CIDP 1</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	<i>ICE</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Wykres 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego, *ADVANCE-CIDP 1*, *ICE* oraz *Adrichem 2022*, narzędzie RoB2.



7.2 Porównanie populacji analizowanych badań

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 badaniach *ADVANCE-CIDP 1* oraz *Adrichem 2022* 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 badaniach *ADVANCE-CIDP 1* oraz *ICE* wymagano odpowiedniego wyniku skali INCAT, wskazującego na stopień niepełnosprawności pacjenta, przy czym ogólnie w próbie *ADVANCE-CIDP 1* uwzględniano pacjentów z wynikiem 0-7, natomiast w badaniu *ICE* – 2 do 9. W próbie *Adrichem 2022* nie wprowadzono kryteriów odnośnie wyniku skali INCAT. W badaniu *ADVANCE-CIDP 1* wśród kryteriów włączenia koniecznych do spełnienia wyróżniono również dobrą odpowiedź na leczenieIVIg w ocenie lekarza, na 12 tygodni przed rozpoczęciem próby. Dobrej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie wymagano również w próbie *Adrichem 2022*, gdzie kryterium włączenia była ustabilizowana choroba na 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, a kryteriami wykluczenia było pogorszenie objawów pacjenta po wycofaniu leczeniaIVIg, w ciągu roku przed badaniem. Z kolei, w badaniu *ICE* wśród kryteriów włączenia, które nie zostały uwzględnione w badaniach *ADVANCE-CIDP 1* oraz *Adrichem 2022* wyróżniono 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 ≥ 1 pkt w stosunku do wartości wyjściowej.

Z badań *ADVANCE-CIDP 1* oraz *ICE* 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 obu badań 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. W kontekście współistniejących chorób, w próbie *Adrichem 2022* zaznaczono jedynie, że wykluczono pacjentów z niewydolnością oddechową wynikającą z CIDP w wywiadzie. Wśród kryteriów wykluczenia dotyczących wcześniejszego leczenia do badań *ADVANCE-CIDP 1* oraz *ICE* nie włączano chorych, którzy stosowali kortykosteroidy – w przypadku badania *ADVANCE-CIDP 1* dodatkowo wykluczono również pacjentów otrzymujących zabieg plazmaferezy w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem. W badaniu *Adrichem 2022* pacjenci mogli stosować kortykosteroidy, ale ich dawka musiała być stabilna w ciągu 3 miesięcy przed badaniem. Ponadto, w badaniach *ADVANCE-CIDP 1* oraz *ICE* zabronione było leczenie preparatami immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi przez przynajmniej 6 miesięcy przed badaniem.

Z badań *ADVANCE-CIDP 1* oraz *ICE* 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. Kryteriów takich nie precyzowano w badaniu *Adrichem 2022*.

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

Tabela 42. Porównanie kryteriów selekcji do badań *ADVANCE-CIDP 1*, *ICE* oraz *Adrichem 2022*.

Kryterium	<i>ADVANCE-CIDP 1</i>	<i>ICE</i>	<i>Adrichem 2022</i>
	Kryteria włączenia		
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> Udokumentowane rozpoznanie potwierdzonej lub prawdopodobnej przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP; wyłączone zostały atypowe przypadki CIDP o charakterze ogniskowym oraz czysto czuciowym), potwierdzone przez neurologa specjalizującego się w chorobach nerwowo-mięśniowych, zgodne z kryteriami Europejskiego Towarzystwa Neurologicznego/Stowarzyszenia Nerwów Obwodowych (EFNS/PNS) z 2010 roku. Spełnienie kryteriów elektrodiagnostycznych musiało być potwierdzone centralnie przez niezależnego, wykwalifikowanego/certyfikowanego badacza 	<ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie CIDP zgodne z kryteriami Europejskiego Towarzystwa Neurologicznego/Stowarzyszenia Nerwów Obwodowych (EFNS/PNS) z 2005 roku 	<ul style="list-style-type: none"> Prawdopodobna lub definitywna CIDP według kryteriów Europejskiego Towarzystwa Neurologicznego/Stowarzyszenia Nerwów Obwodowych (EFNS/PNS) z 2010 roku
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> W przeszłości odpowiedź na leczenie IgG (częściowa lub całkowita poprawa objawów neurologicznych i deficytów) i obecnie konieczność stosowania stabilnych dawek leczenia IVIg w zakresie dawek odpowiadających skumulowanej miesięcznej dawce od 0,4 do 2,4 g/kg (włącznie), podawanych przez ≥ 12 tygodni przed skryningiem 	<ul style="list-style-type: none"> Brak informacji 	<ul style="list-style-type: none"> Choroba ustabilizowana na leczeniu IVIg przez przynajmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, z dawkowaniem co 2-6 tygodni
Pozostałe kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Mężczyźni lub kobiety w wieku ≥ 18 lat w czasie skryningu. Wynik w skali niepełnosprawności INCAT od 0 do 7 (włącznie). Pacjenci z wynikami INCAT wynoszącymi 0 lub 1 (czy to z kończyn górnych, czy dolnych) lub 2 (jeśli przynajmniej 1 punkt pochodzi z kończyny górnej) w czasie skryningu i/lub badania wyjściowego musieli mieć w dokumentacji medycznej udokumentowaną historię znaczącej niepełnosprawności, zdefiniowanej jako wynik w skali niepełnosprawności INCAT ≥ 2 (musi 	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat Istotna niepełnosprawność zdefiniowana za pomocą skali INCAT (2-9 punktów); uzyskanie 2 punktów w skali INCAT musi pochodzić wyłącznie z oceny niepełnosprawności kończyn dolnych Postępująca lub nawracająca dysfunkcja ruchowa i czuciowa w zakresie przynajmniej jednej kończyny wynikająca z neuropatii, trwająca od dwóch miesięcy przed badaniem 	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat

Kryterium	ADVANCE-CIDP 1	ICE	Adrichem 2022
	<p>pochodzić wyłącznie z kończyn dolnych). Ogólnie, pacjenci byli włączani do badania, jeśli spełnione zostało jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wynik w skali niepełnosprawności INCAT od 3 do 7 włącznie w czasie skryningu i/lub badania wyjściowego • Wynik w skali niepełnosprawności INCAT wynoszący 2 (oba punkty pochodzą z kończyn dolnych) • Wynik w skali niepełnosprawności INCAT wynoszący 2 (oba punkty nie pochodzą z kończyn dolnych) w czasie skryningu i/lub badania wyjściowego ORAZ wynik ≥ 2 udokumentowany w dokumentacji medycznej przed skryningiem. Jeśli wynik był większy niż 2 udokumentowany w dokumentacji medycznej przed skryningiem, co najmniej 2 punkty musiały pochodzić z kończyn dolnych • Wynik w skali niepełnosprawności INCAT wynoszący 0 lub 1 w czasie skryningu i/lub badania wyjściowego ORAZ wynik ≥ 2 (oba z kończyn dolnych) udokumentowany w dokumentacji medycznej przed skryningiem, co najmniej 2 punkty muszą pochodzić z kończyn dolnych 		
	Kryteria wykluczenia		
Choroby towarzyszące	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z atypową przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP) o charakterze ogniskowym lub czysto czuciową. ▪ Jakakolwiek neuropatia z innych przyczyn, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • dziedziczne neuropatie demielinizacyjne, takie jak dziedziczna neuropatia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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, 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niewydolność oddechowa spowodowana CIDP w wywiadzie

Kryterium	ADVANCE-CIDP 1	ICE	Adrichem 2022
	<p>czuciowo-ruchowa, choroba Charcot-Marie-Tooth i dziedziczne neuropatie czuciowe lub autonomiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • neuropatie wtórne do infekcji, zaburzeń lub chorób ogólnoustrojowych, takich jak zakażenie <i>Borrelia burgdorferi</i> (choroba z Lyme), błonica, toczniowe zapalenie układu, polineuropatia, powiększenie narządów, endokrynopatie, białko M, zespół zmian skórnych, osteosklerotyczny szpiczak, cukrzycowa i niecukrzycowa neuropatia, neuropatia lędźwiowo-krzyżowa, chłoniak i amyloidoza • wieloogniskowa nabyta demielinizacyjna neuropatia czuciowa i ruchowa • wieloogniskowa neuropatia ruchowa. • neuropatia obwodowa wywołana lekami, czynnikami biologicznymi, chemioterapią lub toksynami. <ul style="list-style-type: none"> ▪ IgM paraproteinemia, w tym IgM monoklonalna gammopatia z wysokim mianem przeciwciał dla glikoproteiny mielinojowej. ▪ Obecność wyraźnych zaburzeń zwieraczy ▪ Jakiegokolwiek centralne zaburzenia demielinizacyjne, takie jak stwardnienie rozsiane ▪ Jakiegokolwiek przewlekła lub upośledzająca choroba lub zaburzenie układu nerwowego powodujące objawy neurologiczne lub mogące zakłócić ocenę CIDP lub wyników badań, w tym (ale nie ograniczając się do) zapalenie stawów, udar, choroba Parkinsona i cukrzycowa neuropatia obwodowa. Pacjenci z klinicznie zdiagnozowaną cukrzycą, którzy nie mają cukrzycowej neuropatii obwodowej i mają odpowiednią kontrolę glikemii 	<p>paraproteinemia IgM, neuropatia mocznicowa, toksyczna lub rodzinna)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 ▪ Niewydolność oddechowa wymagająca wspomaganie ▪ Anafilaksja w wywiadzie lub ciężka, ogólnoustrojowa odpowiedź na leczenie immunoglobulinami lub preparatami krwio pochodnymi ▪ 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 >120 mmHg lub skurczowe >170 mmHg) 	

Kryterium	ADVANCE-CIDP 1	ICE	Adrichem 2022
	<p>z poziomem hemoglobiny A1C < 7,5% w czasie skryningu, mogli być włączeni do badania, pod warunkiem, że kryteria elektrodyagnostyczne były zgodne z diagnozą potwierdzonej lub prawdopodobnej CIDP zgodnej z kryteriami EFNS/PNS 2010, a pacjent zgłosił gotowość utrzymywania kontroli glikemii</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zastoinowa niewydolność serca (klasa III/IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego, NYHA), niestabilna dusznica bolesna, niestabilne arytmie serca lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (zdefiniowane jako ciśnienie rozkurczowe > 100 mm Hg i/lub ciśnienie skurczowe > 160 mm Hg) ▪ Historia zakrzepicy żył głębokich lub zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (np. udar mózgu, zator tętnicy płucnej) w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem ▪ Stan(y), które mogą zmieniać katabolizm białek i/lub metabolizm IgG (np. enteropatie z utratą białka, zespół nerczycowy). ▪ Znana historia przewlekłej choroby nerek lub wskaźnik filtracji kłębuszkowej < 60 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała, szacowany na podstawie równania stosowanego przez organizację CKDEC (<i>chronic kidney disease epidemiology collaboration</i>) w trakcie skryningu ▪ Aktywna choroba nowotworowa wymagająca chemioterapii i/lub radioterapii, lub historia choroby nowotworowej z mniej niż 2 latami czasu trwania pełnej remisji przed skryningiem. Wyjątki od tego wykluczenia to: odpowiednio leczony rak podstawnkomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, rak in situ szyjki macicy i stabilny rak prostaty nie wymagający leczenia 		

Kryterium	ADVANCE-CIDP 1	ICE	Adrichem 2022
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinicznie istotna niedokrwistość, która uniemożliwia wielokrotne pobieranie krwi podczas badania, lub poziom hemoglobiny < 10,0 g/dl w czasie skryningu ▪ Znana historia nadwrażliwości lub reakcji niepożądanych, takich jak pokrzywka, trudności w oddychaniu, ciężka hipotensja lub anafilaksja po podaniu ludzkich produktów krwiopochodnych, takich jak ludzka IgG, albumina lub inne składniki krwi ▪ Znana alergia na hialuronidazę pochodzenia ludzkiego (w tym rekombinowaną ludzką hialuronidazę) lub zwierzęcego, takiego jak jad pszczoł lub os ▪ Znana historia lub niedobór IgA (< 8 mg/dL) w czasie skryningu ▪ Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych w czasie skryningu spełniające którekolwiek z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • aminotransferaza asparaginianowa i aminotransferaza alaninowa w surowicy > 2,5 × GGN • liczba płytek krwi < 100 000 komórek/μl • bezwzględna liczba neutrofilów < 1000 komórek/μl ▪ Trwająca/aktywna infekcja wirusem zapalenia wątroby typu A, B, C lub ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1/2 w czasie skryningu (pacjenci z odpornością na wirus zapalenia wątroby typu B wynikającą z aktywnej szczepionki lub z poprzedniej naturalnej infekcji kwalifikowali się do badania). ▪ Jakakolwiek choroba lub stan, który według oceny badacza może utrudniać udział w badaniu, 		

Kryterium	ADVANCE-CIDP 1	ICE	Adrichem 2022
	<p>zwiększać ryzyko dla pacjenta lub zaburzać wyniki badania</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nabyte lub dziedziczne zaburzenia trombofiliczne. Obejmują one konkretny rodzaj nabytych lub dziedzicznych zaburzeń trombofilicznych, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowych. Przykłady obejmują: <ul style="list-style-type: none"> • Dziedziczne trombofilie: mutacja czynnika V Leidena, mutacja protrombiny 20210A, niedobór białka C, niedobór białka S, niedobory przeciwtrombiny • Nabyte trombofilie: zespół przeciwciał przeciwfosfolipidowych, oporność na aktywne białko C, homocysteinemia 		
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Otrzymywanie lub obecnie stosowanie leczenia immunomodulującego/immunosupresyjnego w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem ▪ Przeprowadzenie plazmaferezy w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem ▪ Otrzymywanie lub obecnie stosowanie leczenia jakimkolwiek kortykosteroidami w ciągu 8 tygodni przed skryningiem, bez względu na wskazanie. ▪ Udział w innym badaniu klinicznym związanych z eksperymentalnym produktem lub urządzeniem w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania, lub planowany udział w innym badaniu klinicznym (z wyjątkiem <i>ADVANCE-CIDP 3</i>, fazy wydłużonej do badania <i>ADVANCE-CIDP 1</i>) związanym z eksperymentalnym produktem lub urządzeniem w trakcie tego badania. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stosowanie steroidów (>10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentu), IVIg lub plazmaferezy w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania; ▪ Stosowanie suplementów zawierających olej rybny (kwasy tłuszczowe omega-3, posiadające działanie przeciwzapalne); ▪ Leczenie innymi lekami immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi (np. interferon lub azatiopryna) w ciągu ostatnich 6 mies. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zmiana dawki lub częstotliwości podawania stosowanych IVIg w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie ▪ Zmiana leczenia towarzyszącego (np. kortykosteroidów) w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie
Pozostałe kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Karmienie piersią lub zamiar rozpoczęcia karmienia piersią w trakcie badania. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kobiety w ciąży, karmiące lub planujące ciążę, które nie zgadzają się na stosowanie skutecznej antykoncepcji na czas trwania badania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pogorszenie objawów po wycofaniu IVIg w ciągu wcześniejszych 12 miesięcy

Kryterium	ADVANCE-CIDP 1	ICE	Adrichem 2022
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Członek rodziny lub pracownik firmy prowadzącej badanie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nadmierna lepkość krwi ▪ Niewydolność nerek lub poziom kreatyniny >221 $\mu\text{mol/l}$ (2,5 mg/dl); ▪ Znany selektywny niedobór immunoglobuliny A ▪ Otrzymywanie innego leku w ramach badań klinicznych w przebiegu 30 dni przed zakwalifikowaniem ▪ Stany, które mogą odpowiadać za odmienny katabolizm białek i/lub utylizację immunoglobulin G (np. enteropatia z utratą białka, zespół nefrytyczny) ▪ Stany nadkrzepliwości ▪ Chorzy upośledzeni umysłowo, niezdolni do wyrażenia świadomej zgody ▪ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Okres pogorszenia niepełnosprawności >6 tygodni po wcześniejszej próbie wycofania IVIg

DGN – dolna granica normy;

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

GGN – górna granica normy.

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Charakterystyki wyjściowe dla badania *ICE* zostały przedstawione dla całej populacji i nie przedstawiono osobno charakterystyki pacjentów, którzy zostali poddani ponownej randomizacji w fazie poszerzonej badania (populacja uwzględniana w porównaniu pośrednim). W badaniach uczestniczyli chorzy w podobnym wieku – średnia wynosiła około 50-60 lat. W analizowanych próbach mężczyźni stanowili większość ocenianej populacji, a odsetek pacjentów płci męskiej wahał się od 53% do 68% w większości ocenianych grup – przy czym zaobserwowano znacznie wyższy udział mężczyzn w grupie placebo badania *ICE* (79%, nie wiadomo jednak jak odsetek ten kształtował się po ponownej randomizacji) oraz w grupie placebo badania *Adrichem 2022* (72%). Czas od diagnozy choroby w analizowanych grupach pacjentów badań *ADVANCE-CIDP 1* oraz *ICE* był podobny, wynosił około 2-2,4 lat, z wyjątkiem chorych z grupy PBO w badaniu *ICE*, gdzie średni czas trwania choroby był krótszy i średnia nie przekraczała 2 lat (1,8). W próbie *Adrichem 2022* raportowano z kolei czas trwania choroby – był on dłuższy niż w pozostałych badaniach i jego mediana wynosiła 4-5 lat. Wyjściowy wynik skali INCAT był nieco wyższy w badaniu *ICE*, wynosząc średnio nieco ponad 4 punkty, podczas gdy w badaniu *ADVANCE-CIDP 1* mediana wyniku tej skali wynosiła 3 punkty – w próbie *Adrichem 2022* nie raportowano wyniku skali INCAT. Średni wynik siły uchwytu dłoni dominującej w badaniu *ICE* było nieco niższy niż w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*: w badaniu oceniającym preparat HyQvia pacjenci uzyskiwali około 54 kPa, a w badaniu oceniającym IVIg około 50 kPa (zakres od 48,2 do 52,1). Najwyższe wartości tego parametru raportowano w badaniu *Adrichem 2022* – średnia siła uchwytu dominującej/bardziej obciążonej chorobą dłoni wynosiła 79-84 kPa, pacjenci uczestniczący w tym badaniu byli więc znacznie bardziej sprawni niż chorzy w pozostałych badaniach, co mogło ograniczać porównanie interwencji ocenianych w tych badaniach, a także ograniczać możliwość metaanalizy wyników prób *ICE* oraz *Adrichem 2022*, choć należy zaznaczyć, że metaanaliza siły uścisku dłoni pacjentów obu tych badań nie wskazywała na istotną heterogeniczność. Mediana wyniku w skali MRC uzyskanego przez pacjentów zakwalifikowanych do badania *ADVANCE-CIDP 1* wynosiła około 57 punktów i była wyższy w porównaniu z wartością obserwowaną wśród chorych włączonych do badania *ICE*, gdzie średnia punktacja w skali MRC wynosiła około 50. Jednocześnie, mediana ta była niższa od tej raportowanej w badaniu *Adrichem 2022*, gdzie wynosiła 58-60 punktów, co dodatkowo wskazuje na wyższą sprawność pacjentów uwzględnionych w tym badaniu w porównaniu z pozostałymi próbami.

Ogółem, pomimo drobnych różnic, wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami i porównywalne w badaniach włączonych do porównania pośredniego. Większa siła uchwytu dłoni oraz wynik skali MRC w badaniu *Adrichem 2022* wskazywały na uwzględnienie mniej obciążonej populacji niż w pozostałych badaniach, co potencjalnie

mogło mieć wpływ na wyniki porównania pośredniego prowadzonego z wykorzystaniem danych z tego badania.

Tabela 43. Porównanie wyjściowej charakterystyki klinicznej i demograficznej włączonej populacji do badań *ADVANCE-CIDP 1*, *ICE* oraz *Adrichem 2022*.

Wyjściowa charakterystyka	<i>ADVANCE-CIDP 1</i>		<i>ICE</i>		<i>Adrichem 2022</i>	
	HyQvia N = 62	PBO N = 70	IVIg N = 59	PBO N = 58	IVIg N = 31	PBO N = 29
Wiek, średnia (SD) [lata]	55 (14,3)	53,9 (13,4)	50 (zakres: 19-79)	53 (zakres: 18-83)	57,7 (15,97)	60,1 (13,54)
Liczba mężczyzn (%)	36 (58,1%)	38 (54,3%)	31 (53%)	46 (79%)	21 (68%)	21 (72%)
Czas od diagnozy choroby, mediana (zakres) [lata]	2,0 (0,2-19,6)	2,4 (0,2-13,6)	Średnia: 2,4 (SD: 3,7)	Średnia: 1,8 (SD: 2,9)	4,17^^ (0,75-24,92)	5,33^^ (0,58-48,83)
Wynik wg skali INCAT, mediana (IQR)	3 (2; 4)	3 (2; 4)	Średnia: 4,2 (SD: 1,4)^	Średnia: 4,1 (SD: 1,5)^	-	-
Siła chwytu w dłoni dominującej/dłoni z większym upośledzeniem, mediana (IQR) [kPa]	54 (42; 70)	54 (38; 70)	Średnia: 48,2 (SD: 23,6), n=57	Średnia 52,1 (SD: 23,3)	Średnia 79,0 (SD: 28,29)	Średnia 84,0 (SD: 34,37)
Wynik oceny MRC, mediana (IQR)	57 (52; 60)	56 (50; 58)	Średnia: 49,3 (SD: 6,9)	Średnia 50,0 (SD: 7,2)	60 (zakres: 49-60)	58 (zakres: 38-60)

[^] 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;

^{^^} charakterystykę określono jako czas trwania choroby, prezentowane wartości w latach przeliczono z miesięcy raportowanych w badaniu.

7.3 Zestawienie interwencji stosowanych w opisywanych badaniach

W rozszerzonej fazie badania *ICE* ocenianą interwencją stanowiła terapia IVIg podawana w 1. lub 2. dniu, co 3 tygodnie przez 24 tygodnie. 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 drugim badaniu porównującym terapię IVIg z placebo przyjęto inne podejście – pacjenci w grupie interwencji kontynuowali indywidualne leczenie stosowane przed badaniem, natomiast pacjenci w grupie placebo mieli stopniowo wycofywane IVIg, które było zastępowane placebo (75% dawki IVIg w pierwszym podaniu, 50% w drugim 25% w trzecim – od czwartego podania stosowano jedynie PBO). Stanowiło to więc pewne ograniczenie, gdyż pacjenci otrzymywali przez pierwsze 8 tygodni 24-tygodniowej fazy badania IVIg, co prawda w malejącej dawce, ale mogło to

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

wpływać na porównanie obu grup i stanowić ograniczenie przy metaanalizie wyników badań *ICE* oraz *Adrichem 2022*.

W badaniu *ADVANCE-CIDP 1* nie stosowano sztywnego dawkowania immunoglobuliny – dawkę leku dostosowano tak, by odpowiadała wcześniej stosowanej immunoglobulinie podawanej dożylnie. Preparat HyQvia, podobnie jak preparat Hizentra, jest ludzką immunoglobuliną przeznaczoną do podawania podskórnego, przy czym w przypadku preparatu HyQvia pacjenci otrzymują jeszcze ludzką rekombinowaną hialuronidazę, w celu przygotowania tkanki podskórnej do lepszej absorpcji podawanej immunoglobuliny. W związku z tym, ludzka hialuronidaza była podawana w obu analizowanych grupach, a następnie podawano immunoglobulinę ludzką w grupie interwencji, lub roztwór albuminy w grupie placebo. Przez to grupa placebo badania *ADVANCE-CIDP 1* różniła się od grupy placebo stosowanej w badaniach *ICE* oraz *Adrichem 2022*, w których nie podawano hialuronidazy, oraz stosowano nieco inne placebo: niższe stężenie roztworu albuminy jako placebo w badaniu *ICE* (0,1% vs 0,25% w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*), oraz fizjologiczny roztwór soli (NaCl 0,9%) w badaniu *Adrichem 2022*. Różnice te mogły wpływać na obserwowane zdarzenia niepożądane związane z podawaniem leku obserwowane w grupie placebo, ale nie powinny wpływać istotnie na ocenę wzajemnej skuteczności klinicznej obu ocenianych leków.

W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe informacje dotyczące interwencji zastosowanych w badania włączonych do porównania pośredniego.

Tabela 44. Porównanie interwencji stosowanej w badaniach *ADVANCE-CIDP 1*, *ICE* oraz *Adrichem 2022*.

<i>ADVANCE-CIDP 1</i>		<i>ICE</i>		<i>Adrichem 2022</i>	
HyQvia	PBO	IVIg	PBO	IVIg	PBO
<ul style="list-style-type: none"> preparat HyQvia, dostarczany w dwóch fiolkach, z których jedna zawiera ludzką rekombinowaną hialuronidazę (rHuPH20) 80 U/g, natomiast druga 10% roztwór ludzkiej immunoglobuliny (IG) 	<ul style="list-style-type: none"> placebo (PBO, 0,25% roztwór albuminy ludzkiej) dopasowane objętością do IG stosowanej dożylnie przed rozpoczęciem badania, oraz rHuPH20 80 U/g, również dopasowana objętościowo 	<ul style="list-style-type: none"> Immunoglobulina (Gamunex) podawana dożylnie w dawce 1 g/kg mc. 	<ul style="list-style-type: none"> Placebo (0,1% roztwór albuminy) podawane dożylnie 	<ul style="list-style-type: none"> Immunoglobulina podawana dożylnie w dawce i częstotliwości odpowiadającej indywidualnej dawce i częstotliwości przed badaniem (kontynuowano podawanie stosowanej immunoglobuliny) 	<ul style="list-style-type: none"> placebo (0,9% roztwór NaCl) podawane dożylnie immunoglobulina stosowana przed badaniem, podawana dożylnie ze stopniowo ograniczonym dawkowaniem: 75% dawki, 50% dawki oraz 25% dawki przy trzecim podaniu, od czwartego podania stosowano wyłącznie placebo
<ul style="list-style-type: none"> w pierwszej kolejności wykonywano podskórne wstrzyknięcie rHuPH20, a 		<ul style="list-style-type: none"> podania wykonywane w 1. lub 2. dniu, co 3 tygodnie, przez 24 tygodnie 		<ul style="list-style-type: none"> ogólnie, porównywano kontynuowanie ustabilizowanego dawkowania IVIg 	

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

ADVANCE-CIDP 1		ICE		Adrichem 2022	
HyQvia	PBO	IVIg	PBO	IVIg	PBO
<p>następnie podskórne wstrzyknięcie immunoglobuliny/placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> immunoglobulinę podawano w dawce równoważnej do dawki immunoglobuliny stosowanej u pacjenta dożylnie (IVIg) przed rozpoczęciem badania, rHuPH20 podawano w dawce dopasowanej do ilości stosowanej IG Interwencję stosowano w takim samym odstępie czasu, jak IVIg, co 2, 3 lub 4 tygodnie 			<p>(dawka, częstotliwość, konkretny preparat) ze stopniowym wycofywaniem immunoglobuliny</p> <ul style="list-style-type: none"> faza porównawcza obu schematów postępowania trwała 24 tygodnie, po czym zaplanowano fazę dodatkowej obserwacji wśród pacjentów otrzymujących IVIg pacjenci z grupy wycofywania IVIg po wystąpieniu nawrotu choroby przechodzili do fazy restabilizacji: otrzymywali ratunkowe podanie IVIg w dawce 2 g/kg masy ciała, po czym otrzymywali leczenie w przedostatniej dawce stosowanej przed odnotowaniem nawrotu (np. chorzy otrzymujący 25% wyjściowej dawki po wystąpieniu nawrotu wracali do dawki 75%) 		

7.4 Zakres analiz i metodyka porównania pośredniego

Z uwagi na obecność jedynie trzech badań i tylko jednego wspólnego komparatora (placebo), w analizie wykorzystano prostą metodę porównania pośredniego Buchera (szczegóły przedstawiono w rozdziale poświęconemu metodom statystycznym wykorzystanym w niniejszym raporcie).

W analizie uwzględniono najważniejsze punkty końcowe, które były oceniane zarówno w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*, jak i w próbach *ICE* oraz *Adrichem 2022*. Wykorzystując dane z tych badań, udało się porównać częstość występowania nawrotu choroby, zmiany wyniku poszczególnych skal wykorzystywanych w ocenie stanu pacjenta z CIDP, takich jak skala INCAT oraz MRC, zmiany wyniku oceny siły uchwytu dłoni, a także jakość życia (wyniku SF-36) oraz preferencje pacjentów odnośnie stosowanego leczenia. W badaniu *Adrichem 2022* przedstawiono co prawda również informacje odnośnie zmian skali R-ODS, ale wynik prezentowano w postaci logitów, w odróżnieniu od centyli prezentowanych w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*, co uniemożliwiło porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg dla tego punktu końcowego. W badaniu oceniono również zmiany skali MRC, ale prezentowany wynik w postaci median z zakresem nie obejmującym tej mediany sugerowały błąd, więc nie został on uwzględniony w obliczeniach.

Różnice pomiędzy grupami w poszczególnych badaniach obliczano na podstawie wartości średnich wraz z ich odchyleniem standardowym, natomiast jeśli autorzy badania raportowali dodatkowo własne obliczenia różnic pomiędzy grupami, wykorzystywano je w wariancie analizy wrażliwości. Gdy było to

możliwe, dane z badań *ICE* oraz *Adrichem 2022* były metaanalizowane, a wynik metaanalizy był wykorzystywany w obliczeniach.

7.5 Skuteczność kliniczna

7.5.1 Nawrót choroby

Ocena częstości nawrotów była głównym punktem końcowym badania *ADVANCE-CIDP 1*. Nawrót zdefiniowano jako wzrost o ≥ 1 punkt w porównaniu z wartością wyjściową w dwóch kolejnych ocenach wg zmodyfikowanej skali INCAT (*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*), uzyskanych w odstępie maksymalnie 7 dni. Z kolei, w fazie po ponownej randomizacji badania *ICE*, nawrót choroby zdefiniowano jako pogorszenie wyniku zmodyfikowanej skali INCAT o przynajmniej 1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej, mierzonej wyjściowo po ponownej randomizacji do fazy rozszerzonej. W badaniu *ADVANCE-CIDP 1*, w ramach głównej analizy pacjenci z brakującymi danymi nie mieli imputowanego nawrotu choroby, podobnie postępowano w badaniu *ICE* (ostatnia obserwacja była przypisywana do pacjenta z brakującymi danymi). Definicje punktu końcowego można więc uznać za zgodne pomiędzy analizowanymi badaniami. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 45. Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.

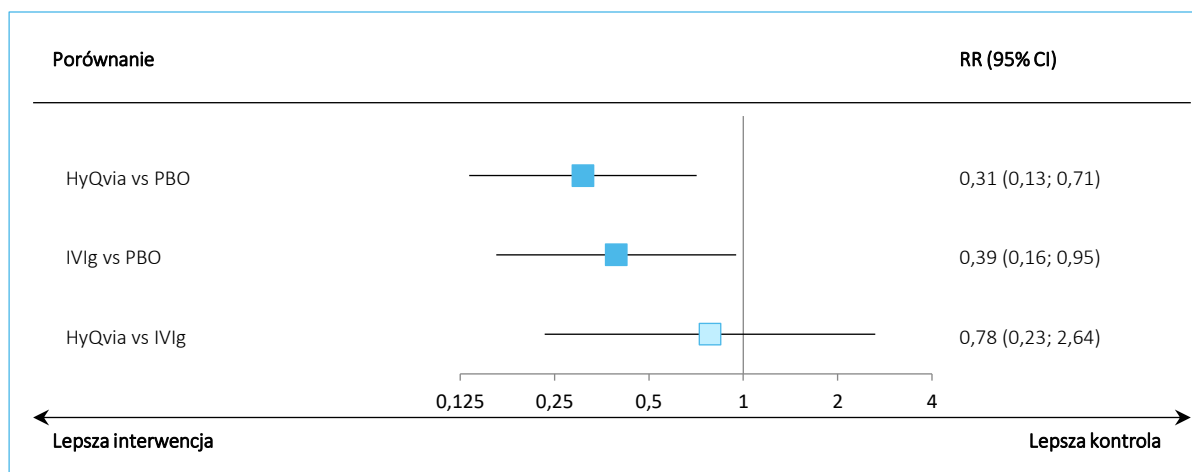
Porównanie	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
HyQvia vs PBO (<i>ADVANCE-CIDP 1</i>)	6/62 (9,7%)	22/70 (31,4%)	0,31 (0,13; 0,71) p = 0,0057	-0,22 (-0,35;-0,09) NNT = 5 (3; 12) p = 0,0012
IVIg vs PBO (<i>ICE</i>)	6/43 (14,0%)	11/31 (35,5%)	0,39 (0,16; 0,95) p = 0,0379	-0,22 (-0,41;-0,02) NNT = 5 (3; 57) p = 0,0328
HyQvia vs IVIg (porównanie pośrednie)	-	-	0,78 (0,23; 2,64)	0,00 (-0,24; 0,24)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu badaniach obserwowano istotną poprawę (zmniejszenie ryzyka nawrotu) po zastosowaniu immunoglobulin w porównaniu z placebo, a efekt był zbliżony niezależnie od rodzaju stosowanej immunoglobuliny. W porównaniu pośrednim preparatu HyQvia z IVIg nie obserwowano więc istotnych statystycznie różnic: RR = 0,78 (95% CI: 0,23; 2,64), co wskazywało na podobną skuteczność podskórnej oraz dożyłnej formuły immunoglobuliny w zapobieganiu nawrotowi choroby u pacjenta.

Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 15. Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.



7.5.2 Zmiana wyniku skali oceny niepełnosprawności INCAT

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla zmiany wyniku skali INCAT (dopasowanej) w porównaniu HyQvia vs IVIg. Z uwagi na fakt, że w badaniu *ICE* raportowano zarówno średnie wartości w danej grupie, które pozwalały na obliczenie różnic pomiędzy grupami (jak w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*), a także obliczone przez autorów badania różnice pomiędzy grupami, obliczenia porównania pośredniego przeprowadzono w dwóch wariantach: w podstawowym wykonano własne obliczenia różnicy efektu pomiędzy grupami, jak w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*, natomiast w wariacie wrażliwości po stronie badania *ICE* wykorzystano różnice pomiędzy grupami raportowane przez autorów badania.

Tabela 46. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali INCAT; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.

Porównanie	Interwencja Średnia (SD), n	Kontrola Średnia (SD), n	MD (95% CI)*
Wariant podstawowy analizy: surowe dane użyte do obliczeń MD			
HyQvia vs PBO (<i>ADVANCE-CIDP 1</i>)	-0,20 (0,90), n = 62	0,20 (1,30), n = 70	-0,40 (-0,78;-0,02)
IVIg vs PBO (<i>ICE</i>)	0,10 (0,70), n = 31	0,40 (1,70), n = 26	-0,30 (-1,00; 0,40)
HyQvia vs IVIg (porównanie pośrednie)	-	-	-0,10 (-0,89; 0,69)
Wariant analizy wrażliwości: wykorzystanie obliczeń różnicy średnich autorów badania <i>ICE</i>			
HyQvia vs PBO (<i>ADVANCE-CIDP 1</i>)	-0,20 (0,90), n = 62	0,20 (1,30), n = 70	-0,40 (-0,78;-0,02)
IVIg vs PBO (<i>ICE</i>)	-	-	-0,50 (-1,20; 0,20)

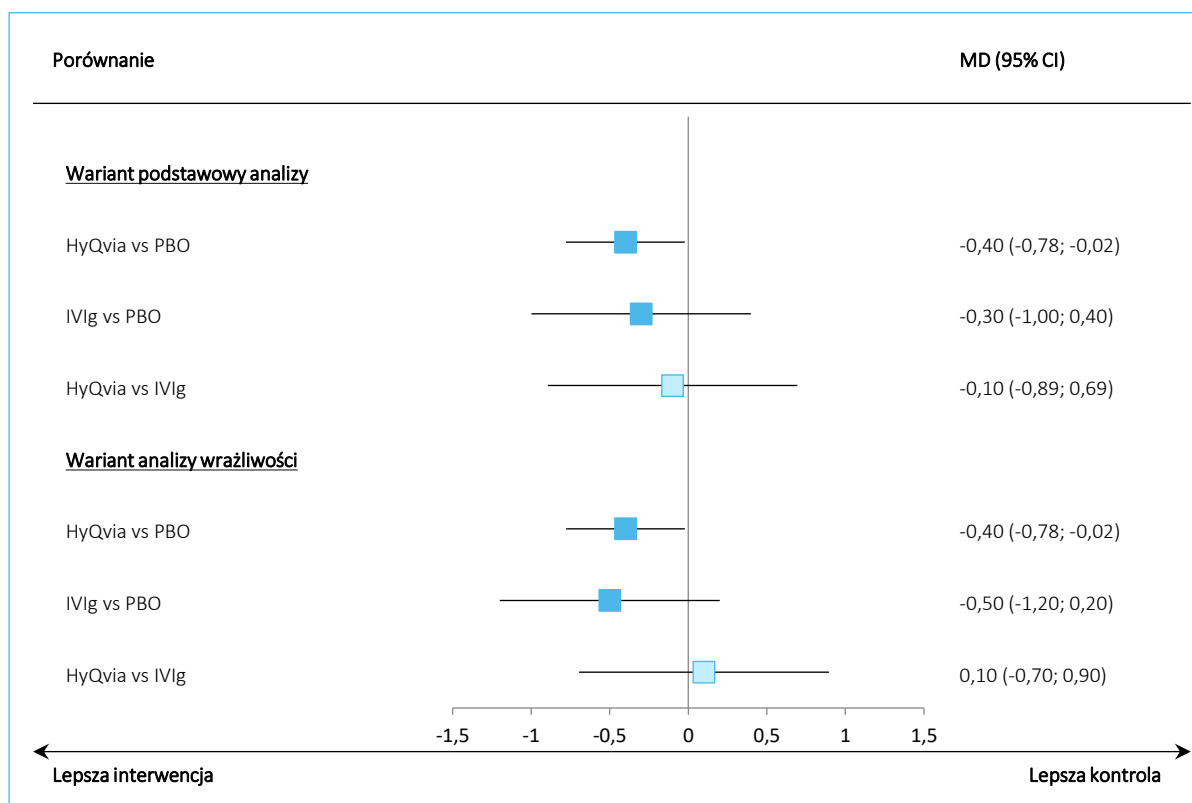
Porównanie	Interwencja Średnia (SD), n	Kontrola Średnia (SD), n	MD (95% CI)*
HyQvia vs IVIg (porównanie pośrednie)	-	-	0,10 (-0,70; 0,90)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W ramach wariantu podstawowego, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zmianie wyniku skali INCAT od wartości wyjściowej pomiędzy grupami otrzymującymi HyQvia oraz IVIg: MD = -0,10 (95% CI: -0,89; 0,69), co świadczyło o podobnej efektywności immunoglobuliny podawanej podskórnie oraz dożylnie. Obserwacje te potwierdził również wynik analizy wrażliwości: MD = 0,10 (95% CI: -0,70; 0,90).

Wyniki porównania pośredniego przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 16. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali INCAT; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.



7.5.3 Zmiana wyniku oceny siły chwytu dłoni

Siłę chwytu dłoni w każdym z uwzględnionych badań mierzono za pomocą wigorymetru Martina, wyrażając wynik w kilopaskalach (kPa). W próbach *ADVANCE-CIDP 1* oraz *ICE* mierzono się obu dłoni – w badaniu *ADVANCE-CIDP 1* przedstawiono wyniki dla dłoni bardziej i mniej dotkniętej chorobą, natomiast w badaniu *ICE* – dłoni dominującej i niedominującej. Z kolei w badaniu *Adrichem 2022* podano tylko jeden wynik: opisano, że w przypadku typowej CIDP przedstawiono wynik oceny dłoni dominującej,

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

natomiast w przypadku wieloogniskowej lub asymetrycznej CIDP – dłoni bardziej dotkniętej chorobą. Przyjęto, że odpowiadające wyniki to dłoń bardziej dotknięta/dominująca oraz mniej dotknięta/niedominująca. Dodatkowo, w badaniach *ICE* oraz *Adrichem 2022* możliwe było obliczenie efektu pomiędzy grupami z przedstawionych średnich wartości wraz z ich błędem standardowym, lub wykorzystanie efektu pomiędzy grupami obliczonego przez autorów badania – w związku z tym, przeprowadzono dwa warianty analizy (podstawowy, na podstawie „surowych” danych, oraz wrażliwości, wykorzystujący różnice pomiędzy grupami obliczone przez autorów badań *ICE* oraz *Adrichem 2022*). Z uwagi na dostępność danych, ocenę zmian siły chwytu w dłoni dominującej/bardziej dotkniętej objawami choroby prowadzono w oparciu o wszystkie 3 badania, wykorzystując w porównaniu pośrednim wynik badania *ADVANCE-CIDP 1* oraz wynik metaanalizy badań *ICE* oraz *Adrichem 2022*; z kolei ocenę zmiany siły chwytu dłoni niedominującej/mniej dotkniętej objawami przeprowadzono w oparciu o jedynie dwa badania (*ADVANCE-CIDP 1* oraz *ICE*).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego HyQvia vs IVIg dla zmiany siły chwytu dłoni bardziej dotkniętej chorobą/dominującej.

Tabela 47. Zmiany od wartości wyjściowej siły chwytu dłoni bardziej dotkniętej objawami/dominującej; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.

Porównanie	Interwencja Średnia (SD), n	Kontrola Średnia (SD), n	MD (95% CI)*
Wariant podstawowy analizy: surowe dane użyte do obliczeń MD			
HyQvia vs PBO (<i>ADVANCE-CIDP 1</i>)	5,90 (18,60), n = 62	1,60 (17,60), n = 70	4,30 (-1,90; 10,50)
IVIg vs PBO (<i>ICE</i>)	-0,80 (11,30), n = 31	-3,90 (20,90), n = 26	3,10 (-5,86; 12,06)
IVIg vs PBO (<i>Adrichem 2022</i>)	-3,50 (17,80), n = 31	-11,80 (14,20), n = 29	8,30 (0,18; 16,42)
Metaanaliza badań IVIg vs PBO (model <i>fixed</i> , p = 0,3995)	-	-	5,96 (-0,06; 11,97)
HyQvia vs IVIg (porównanie pośrednie)	-	-	-1,66 (-10,30; 6,99)
Wariant analizy wrażliwości: wykorzystanie obliczeń różnicy średnich autorów badania <i>ICE</i>			
HyQvia vs PBO (<i>ADVANCE-CIDP 1</i>)	5,90 (18,60), n = 62	1,60 (17,60), n = 70	4,30 (-1,90; 10,50)
IVIg vs PBO (<i>ICE</i>)	-	-	4,30 (-5,00; 13,60)
IVIg vs PBO (<i>Adrichem 2022</i>)	-	-	8,30 (-0,20; 16,80)
Metaanaliza badań IVIg vs PBO	-	-	5,69 (0,68; 10,70)

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Porównanie	Interwencja Średnia (SD), n	Kontrola Średnia (SD), n	MD (95% CI)*
(model <i>fixed</i> , p = 0,4562)			
HyQvia vs IVIg (porównanie pośrednie)	-	-	-1,39 (-9,36; 6,58)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Porównanie HyQvia vs IVIg nie wykazało istotnych różnic w zmianie siły chwytu dłoni dominującej/bar-dziej dotkniętej objawami u pacjentów otrzymujących immunoglobuliny: MD = -1,66 (95% CI: -10,30; 6,99). Analiza wrażliwości prowadziła do podobnych wniosków, a wartość efekty obliczonego dla po-równania HyQvia vs IVIg była zbliżona: MD = -1,39 (95% CI: -9,36; 6,58).

W kolejnej tabeli przedstawiono z kolei wyniki oceny siły chwytu w dłoni mniej dotkniętej objawami/nie-dominującej.

Tabela 48. Zmiany od wartości wyjściowej siły chwytu dłoni mniej dotkniętej objawami/niedominującej; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.

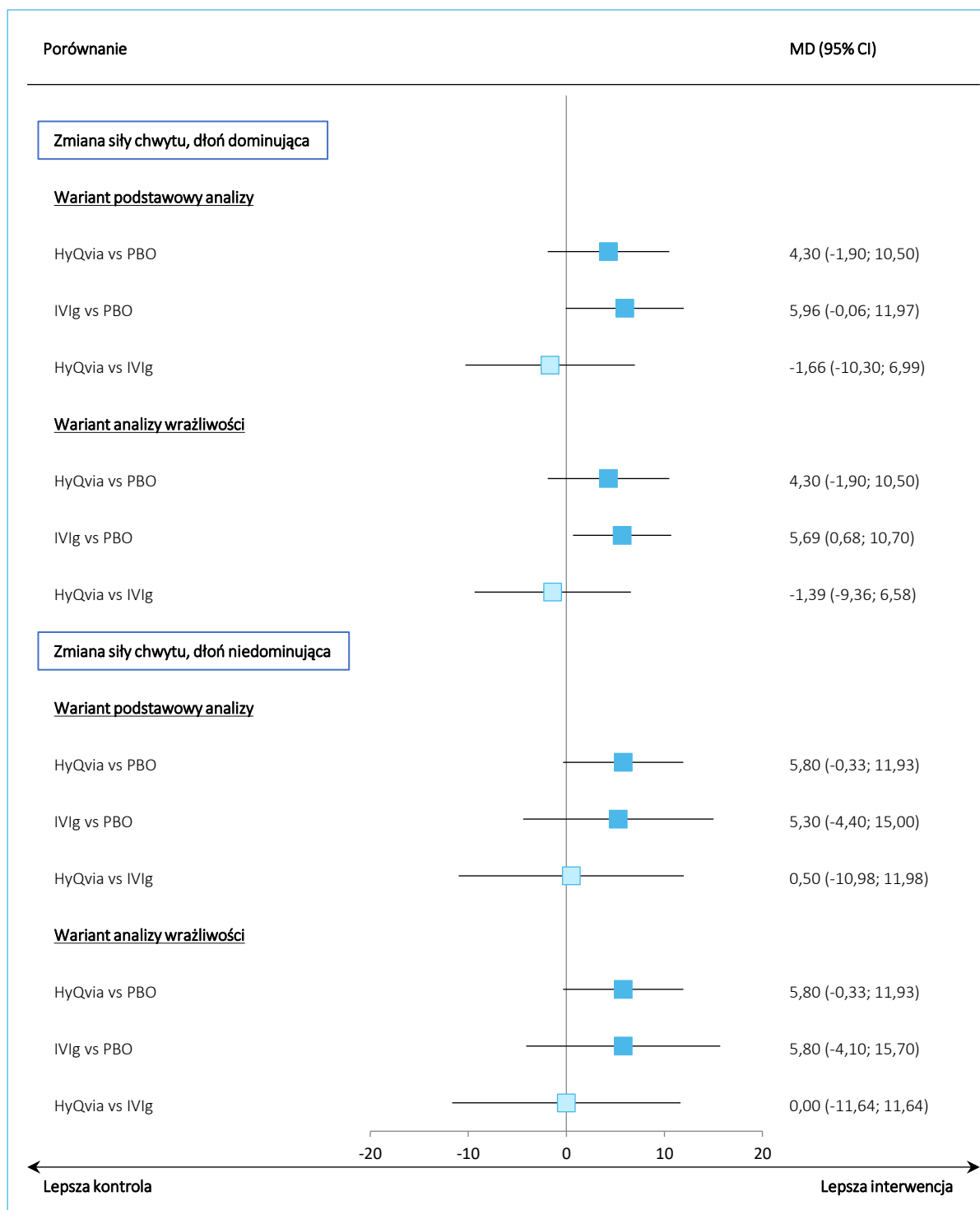
Porównanie	Interwencja Średnia (SD), n	Kontrola Średnia (SD), n	MD (95% CI)*
Wariant podstawowy analizy: surowe dane użyte do obliczeń MD			
HyQvia vs PBO (<i>ADVANCE-CIDP 1</i>)	5,20 (18,40), n = 62	-0,60 (17,40), n = 70	5,80 (-0,33; 11,93)
IVIg vs PBO (<i>ICE</i>)	-0,30 (11,00), n = 31	-5,60 (22,70), n = 25	5,30 (-4,40; 15,00)
HyQvia vs IVIg (porównanie pośrednie)	-	-	0,50 (-10,98; 11,98)
Wariant analizy wrażliwości: wykorzystanie obliczeń różnicy średnich autorów badania <i>ICE</i>			
HyQvia vs PBO (<i>ADVANCE-CIDP 1</i>)	5,20 (18,40), n = 62	-0,60 (17,40), n = 70	5,80 (-0,33; 11,93)
IVIg vs PBO (<i>ICE</i>)	-	-	5,80 (-4,10; 15,70)
HyQvia vs IVIg (porównanie pośrednie)	-	-	0,00 (-11,64; 11,64)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Również w ocenie zmian siły chwytu w ręce mniej dotkniętej objawami/niedominującej nie obserwo-wano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem HyQvia a IVIg, zarówno w wariancie podsta-wowym oceny, MD = 0,50 (95% CI: -10,98; 11,98), jak i w wariancie analizy wrażliwości: MD = 0,00 (95% CI: -11,64; 11,64).

Wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 17. Zmiany od wartości wyjściowej siły chwytu dłoni; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.



7.5.4 Zmiana wyniku skali oceny siły mięśniowej MRC

Zmianę wyniku skali MRC raportowano w dwóch badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim (*ADVANCE-CIDP 1, ICE*) i wyniki oceny tych interwencji podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na fakt,

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

że w badaniu ICE dysponowano możliwością zarówno obliczenia różnicy efektu pomiędzy grupami, jak i wykorzystania różnic obliczonych przez autorów badania, przeprowadzono dwa warianty obliczeń – podstawowy, w którym obliczano samodzielnie różnicę średnich pomiędzy grupami (jak to miało miejsce w przypadku badania *ADVANCE-CIDP 1*), a także wariant analizy wrażliwości, w którym wykorzystano różnicę raportowaną przez autorów badania *ICE*.

Tabela 49. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali MRC; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.

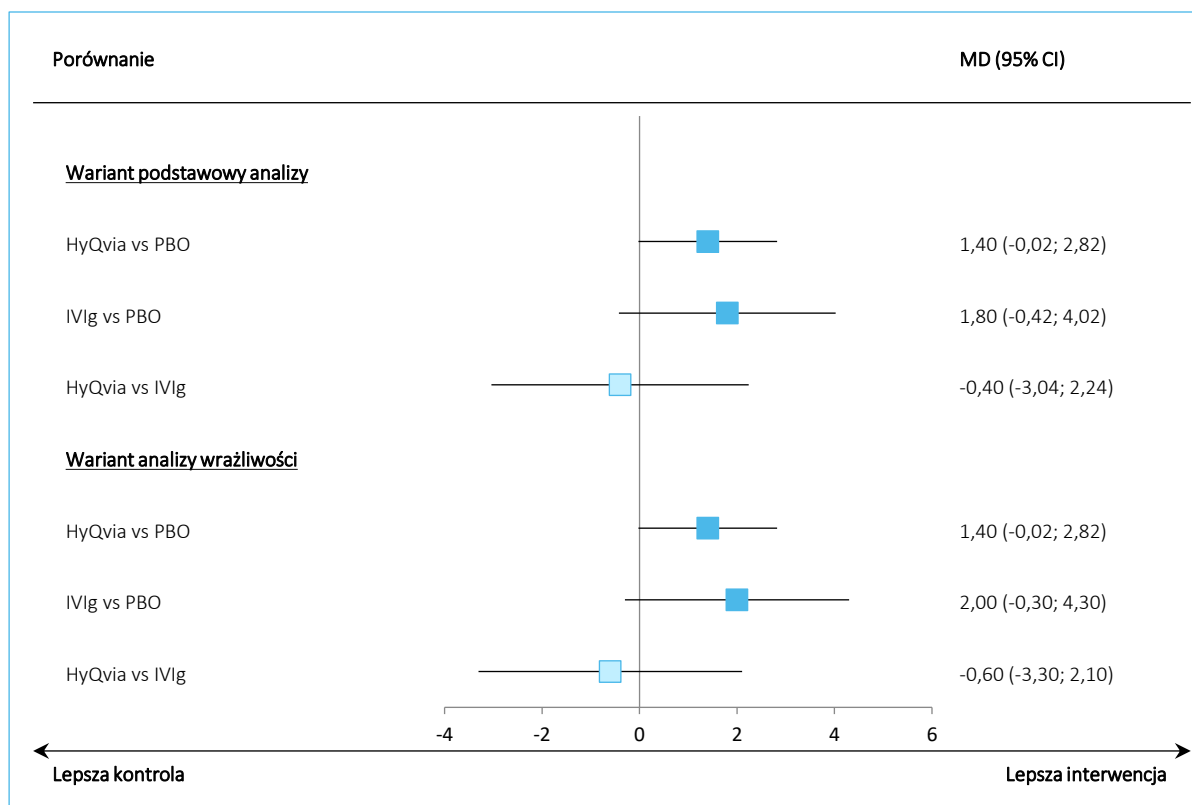
Porównanie	Interwencja Średnia (SD), n	Kontrola Średnia (SD), n	MD (95% CI)*
Wariant podstawowy analizy: surowe dane użyte do obliczeń MD			
HyQvia vs PBO (<i>ADVANCE-CIDP 1</i>)	0,70 (3,10), n = 62	-0,70 (5,10), n = 70	1,40 (-0,02; 2,82)
IVIg vs PBO (<i>ICE</i>)	0,80 (4,10), n = 31	-1,00 (4,40), n = 26	1,80 (-0,42; 4,02)
HyQvia vs IVIg (porównanie pośrednie)	-	-	-0,40 (-3,04; 2,24)
Wariant analizy wrażliwości: wykorzystanie obliczeń różnicy średnich autorów badania <i>ICE</i>			
HyQvia vs PBO (<i>ADVANCE-CIDP 1</i>)	0,70 (3,10), n = 62	-0,70 (5,10), n = 70	1,40 (-0,02; 2,82)
IVIg vs PBO (<i>ICE</i>)	-	-	2,00 (-0,30; 4,30)
HyQvia vs IVIg (porównanie pośrednie)	-	-	-0,60 (-3,30; 2,10)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu badaniach nie odnotowano istotnych różnic względem placebo w zmianie wyniku skali MRC pomiędzy grupami immunoglobulin a placebo. Podobnie, w wyniku porównania pośredniego nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy HyQvia a IVIg, MD = -0,40 (95% CI: -3,04; 2,24), co zostało również potwierdzone wynikiem analizy wrażliwości, MD = -0,60 (95% CI: -3,30; 2,10).

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 18. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali MRC; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.



7.5.5 Ocena jakości życia – skala SF-36

Ocenę jakości życia za pomocą skali SF-36 przedstawiono w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*, a także w badaniu *Adrichem 2022*, które zostało uwzględnione w porównaniu pośrednim po stronie porównania IVIg vs PBO. Obliczenia przeprowadzono w dwóch wariantach – w pierwszym wykorzystywano średnie i odchylenia standardowe w grupach ocenianych w badaniach do obliczenia różnicy średnich pomiędzy analizowanymi grupami, natomiast w drugim wariantcie (analiza wrażliwości) po stronie badania *Adrichem 2022* wykorzystano różnice średnich pomiędzy grupami obliczone przez autorów badania. Autorzy badań analizowali wyniki dla dwóch podskal kwestionariusza SF-36: podskali oceniającej objawy fizyczne oraz podskali oceniającej objawy psychiczne. W tabeli poniżej podsumowano dane wyjściowe i wyniki porównania pośredniego dla podskali oceny objawów fizycznych.

Tabela 50. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali SF-36: podskala objawów fizykalne; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.

Porównanie	Interwencja Średnia (SD), n	Kontrola Średnia (SD), n	MD (95% CI)*
Wariant podstawowy analizy: surowe dane użyte do obliczeń MD			
HyQvia vs PBO (ADVANCE-CIDP 1)	1,10 (6,60), n = 57	-0,80 (9,00), n = 58	1,90 (-0,98; 4,78)
IVIg vs PBO (Adrichem 2022)	-4,00 (8,90), n = 29	-4,40 (9,40), n = 27	0,40 (-4,40; 5,20)
HyQvia vs IVIg (porównanie pośrednie)	-	-	1,50 (-4,10; 7,10)
Wariant analizy wrażliwości: wykorzystanie obliczeń różnicy średnich autorów badania Adrichem 2022			
HyQvia vs PBO (ADVANCE-CIDP 1)	1,10 (6,60), n = 57	-0,80 (9,00), n = 58	1,90 (-0,98; 4,78)
IVIg vs PBO (Adrichem 2022)	-	-	0,40 (-4,50; 5,30)
HyQvia vs IVIg (porównanie pośrednie)	-	-	1,50 (-4,18; 7,18)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, zarówno w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*, jak i w badaniu *Adrichem 2022*, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (immunoglobuliny vs placebo) w zmianie wyniku podskali oceny objawów fizykalnych skali SF-36. Podobnie, w wyniku porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem HyQvia, a immunoglobuliną stosowaną dożylnie: MD = 1,50 (95% CI: -4,10; 7,10), co wskazuje na podobną jakość życia leczonych pacjentów, niezależnie od drogi podania immunoglobuliny. Obserwacje te potwierdziły wyniki analizy wrażliwości: MD = 1,50 (95% CI: -4,18; 7,18).

Wyniki porównania pośredniego dla podskali objawów psychicznych podsumowano z kolei w tabeli poniżej.

Tabela 51. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali SF-36: podskala objawów psychicznych; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.

Porównanie	Interwencja Średnia (SD), n	Kontrola Średnia (SD), n	MD (95% CI)*
Wariant podstawowy analizy: surowe dane użyte do obliczeń MD			
HyQvia vs PBO (ADVANCE-CIDP 1)	-0,70 (9,20), n = 57	-2,40 (7,10), n = 58	1,70 (-1,31; 4,71)
IVIg vs PBO (Adrichem 2022)	-1,80 (13,90), n = 29	2,10 (9,40), n = 27	-3,90 (-10,08; 2,28)

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

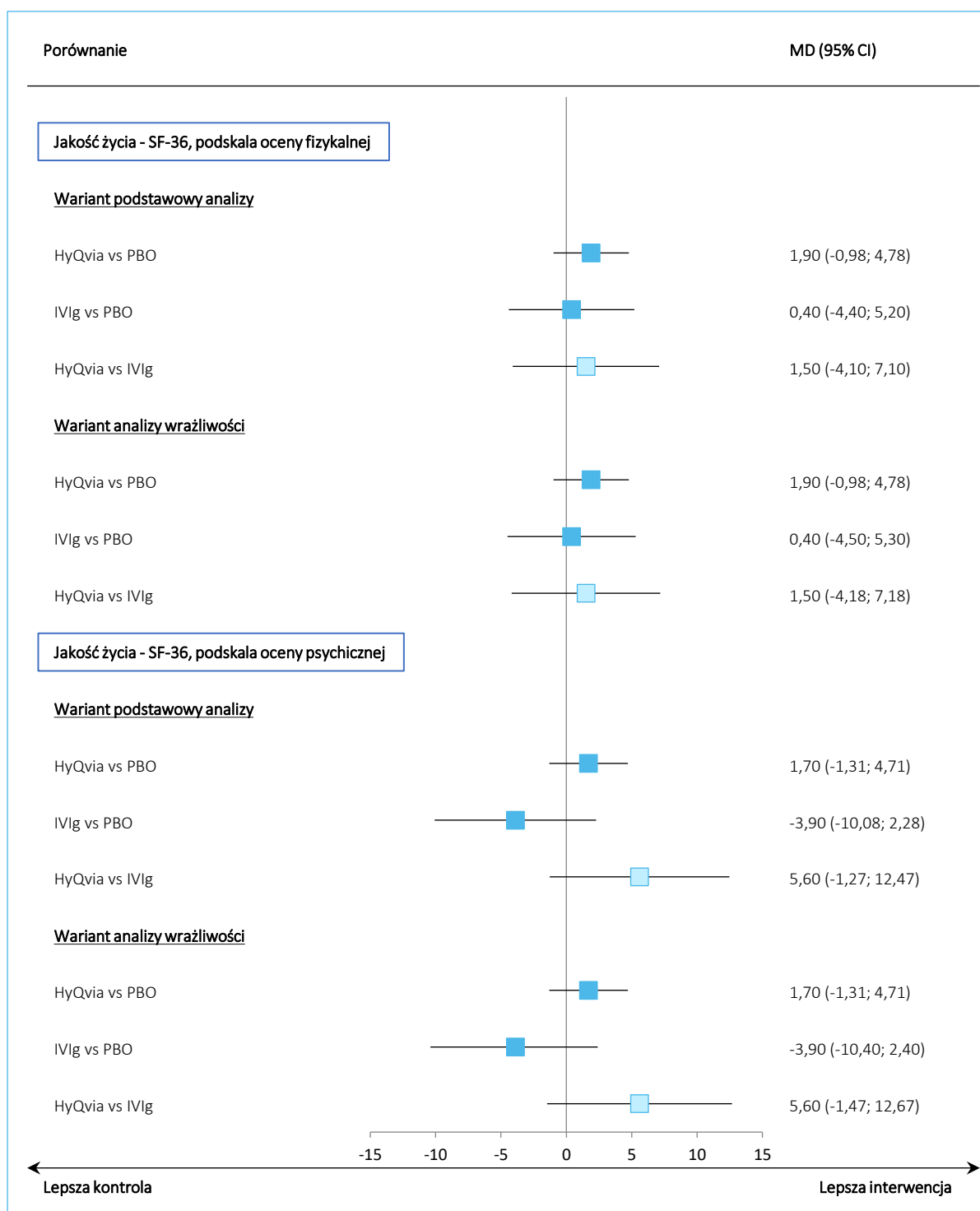
Porównanie	Interwencja Średnia (SD), n	Kontrola Średnia (SD), n	MD (95% CI)*
HyQvia vs IVIg (porównanie pośrednie)	-	-	5,60 (-1,27; 12,47)
Wariant analizy wrażliwości: wykorzystanie obliczeń różnicy średnich autorów badania <i>Adrichem 2022</i>			
HyQvia vs PBO (<i>ADVANCE-CIDP 1</i>)	-0,70 (9,20), n = 57	-2,40 (7,10), n = 58	1,70 (-1,31; 4,71)
IVIg vs PBO (<i>Adrichem 2022</i>)	-	-	-3,90 (-10,40; 2,40)
HyQvia vs IVIg (porównanie pośrednie)	-	-	5,60 (-1,47; 12,67)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podobnie jak w przypadku oceny podskali objawów fizycznych, również w ocenie objawów psychicznych nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami obu badań, co wskazywało na podobną jakość życia podczas stosowania immunoglobulin bądź placebo. W porównaniu pośrednim preparatu HyQvia z dożylnymi immunoglobulinami również nie odnotowano istotnych różnic w jakości życia pacjentów opartej na objawach psychicznych: MD = 5,60 (95% CI: -1,27; 12,47). Wyniki te potwierdzono również w przeprowadzonej analizie wrażliwości: MD = 5,60 (95% CI: -1,47; 12,67).

Uzyskane wyniki porównania pośredniego podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 19. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali SF-36: podskala objawów fizycznych oraz psychicznych; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.



7.6 Bezpieczeństwo

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 zakończenia badania. Wynik porównania pośredniego dla tego punktu końcowego został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 52. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia badania; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.

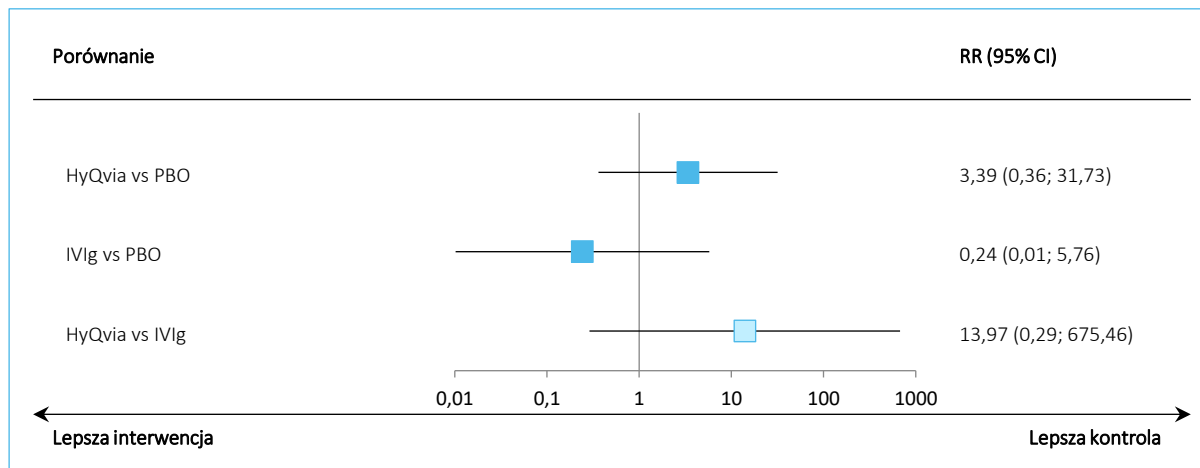
Porównanie	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
HyQvia vs PBO (<i>ADVANCE-CIDP 1</i>)	3/62 (4,8%)	1/70 (1,4%)	3,39 (0,36; 31,73) p = 0,2852	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,2670
IVIg vs PBO (<i>ICE</i>)	0/43 (0,0%)	1/31 (3,2%)	0,24 (0,01; 5,76) p = 0,3807	-0,03 (-0,11; 0,05) p = 0,4273
HyQvia vs IVIg (porównanie pośrednie)	-	-	13,97 (0,29; 675,46)	0,07 (-0,03; 0,17)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, zdarzenia zakończenia badania w wyniku pojawienia się zdarzeń niepożądanych były bardzo rzadkie w obu badaniach, co może wpływać na wiarygodność prowadzonego oszacowania (z uwagi na małą liczbę zdarzeń, oszacowane przedziały ufności były bardzo szerokie). W ramach porównania pośredniego nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 13,97 (95% CI: 0,29; 675,46), co wskazuje na podobne ryzyko zakończenia badania w wyniku pojawiających się zdarzeń niepożądanych.

Wyniki porównania pośredniego podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 20. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia badania; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.



8 Immunoglobuliny podskórne SClg vs dożylne IVlg

8.1 Opis metodyki włączonych badań

Z uwagi na fakt, że CIDP jest chorobą rzadką, już na etapie opracowywania planu przeglądu systematycznego spodziewano się ograniczonej liczby dowodów klinicznych, z tego względu zaplanowano także ocenę wyników badań, które porównywałyby (w ramach jednej próby klinicznej) immunoglobuliny stosowane podskórnie, z immunoglobulinami stosowanymi dożylnie. Odnaleziono takie badania, lecz w żadnym z nich ocenianym preparatem podskórnym nie był preparat HyQvia (jedynie w kilku preparat zidentyfikowano jako Hizentra) – niemniej jednak, celem uzupełnienia analizy, przedstawiono wyniki takich porównań ogólnie opisujących SClg i IVlg. W większości, badania te oceniały zmianę terapii z dożylnego podania immunoglobuliny na podanie podskórne.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym zidentyfikowano 11 publikacji opisujących 10 badań – *Cocito 2014* (publikacje *Cocito 2014*, *Cocito 2016*), *Cocito 2011*, *Cocito 2016a*, *Gingele 2021*, *Hadden 2015*, *Hansen 2023*, *Kapoor 2021*, *Markvardsen 2014*, *Vu 2021*, *Yoon 2015*.

Największą próbę (66 chorych z CIDP) stanowiło badanie *Cocito 2014*, opisane w publikacjach *Cocito 2014* oraz *Cocito 2016*. Nieco mniej pacjentów uwzględniono w badaniach *Gingele 2021*, *Vu 2021*, *Hansen 2023*, *Kapoor 2021* i *Markvardsen 2014* (publikacja prezentująca wyniki dla 16 chorych uczestniczących wcześniej w większym badaniu porównującym SClg z PBO [*Markvardsen 2013*], nie spełniającym kryteriów włączenia do niniejszej analizy) – od 15 do 41. Pozostałe próby były opisami przypadków, w których przedstawiono analizę 3-8 chorych z CIDP. W większości wypadków badania umożliwiły porównania wyników tych samych chorych po terapii IVlg stosowanej przed włączeniem w odniesieniu do leczenia SClg analizowanego w próbie. Tylko badanie *Hansen 2023* było próbą z grupą kontrolną, która umożliwiła zestawienie pacjentów otrzymujących IVlg przez co najmniej 3 cykle oraz pacjentów leczonych SClg (w jednej z tabel zaprezentowano wyniki oceny neuropatii po roku obu terapii, które zostały opisane w niniejszym rozdziale).

Podsumowanie metodyki uwzględnionych badań przedstawiono w tabeli poniżej. Analizowane próby charakteryzowały się dobrą i bardzo dobrą jakością metodologiczną ocenianą za pomocą skal NICE i NOS.

Tabela 53. Metodyka badań uwzględnionych w porównaniu SCIg z IVIg.

Badanie	Rodzaj badania	Ocena jakości	Klasyfikacja AOTMiT	Okres obserwacji	N chorych	Liczba ośrodków	Sponsor
Produkt Hizentra vs IVIg							
<i>Hadden 2015</i>	opis przypadków	–	IVA	20-64 miesiące	CIDP: 4	1	Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych
<i>Gingele 2021</i>	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	NICE: 6/8	IID	3-6 miesiące	41	1 (Niemcy)	Po części <i>Else Kröner Fresenius Stiftung</i>
<i>Vu 2021</i>	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	NICE: 6/8	IID	5,5 miesiąca* (24 tygodnie)	15	1 (USA)	<i>Meridian Health-Comms, Ltd, funded by CSL Behring</i>
SCIg vs IVIg							
<i>Cocito 2011</i>	opis przypadków	–	IVA	6 miesiące	5	1 (Włochy)	<i>Compagnia di San Paolo</i>
<i>Cocito 2014 (Cocito 2014, Cocito 2016)</i>	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	NICE: 7/8	IID	4 miesiące (<i>Cocito 2014</i>) 2 lata (<i>Cocito 2016</i>)	CIDP: 66	12 (Włochy)	Stowarzyszenie „Associazione Neuropatie Croniche Piemonte ONLUS”
<i>Cocito 2016a</i>	opis przypadków	–	IVA	6 miesiące (24 tyg.)	8	bd.	bd.
<i>Hansen 2023</i>	Prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	NOS: 9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)	IIIB	1 rok [^]	IVIg ^{^^} : 24 SCIg: 12	2 (Dania)	<i>Novo Nordisk Foundation (grant nr NNF 18OC0053006)</i>
<i>Kapoor 2021</i>	częściowo (<i>partially</i>) prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	NICE: 7/8	IID	średnia: 20,1 miesiąca (SD: 14,5; zakres: 12,8-49,2)	CIDP: 36	2 (Wielka Brytania)	bd.
<i>Markvardsen 2014</i>	faza wydłużona obserwacji dla badania RCT	NICE: 6/8	IID	1 rok	16	1 (Dania)	bd.
<i>Yoon 2015</i>	opis przypadków	–	IVA	do 8 lat	CIDP: 3	bd.	CSL Behring

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dla punktów końcowych uwzględnionych w niniejszej analizie;^{^^} w badaniu uwzględniono jeszcze jedną grupę pacjentów IVIg, ale byli to pacjenci nowozdiagnozowani, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia – w niniejszym rozdziale zaprezentowano dane dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 3 cykle terapii IVIg.

W większości włączonych badań okres obserwacji mieścił się w przedziale od około pół roku do 2 lat. 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.

Większość prób przeprowadzono w 1-2 ośrodkach. Najwięcej ośrodków skupiało badanie *Cocito 2014* (12). W przypadku badań *Cocito 2016a* i *Yoon 2015* nie podano takich informacji.

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 54. Zestawienie punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu SCIg z IVIg.

Punkt końcowy	Cocito 2011	Cocito 2014	Cocito 2016a	Gingele 2021	Hadden 2015	Hansen 2023	Kapoor 2021	Markvardsen 2014	Vu 2021	Yoon 2015
MRC	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+
ONLS	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-
INCAT	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-
I-RODS	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-
Siła chwytu	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-
ODSS	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-
Stężenie IgG w osoczu	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-
Ocena satysfakcji z leczenia i preferencji	+	-	-	+	+	-	-	-	+	-
Ocena jakości życia	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Adherence	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
9-HPT	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
LMST	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Ocena dynamometryczna poszczególnych części ciała	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Ocena czasu przejścia poszczególnych dystansów (w tym TFW, MWT)	-	-	-	+	-	+	-	+	+	-

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Punkt końcowy	<i>Cocito 2011</i>	<i>Cocito 2014</i>	<i>Cocito 2016a</i>	<i>Gingele 2021</i>	<i>Hadden 2015</i>	<i>Hansen 2023</i>	<i>Kapoor 2021</i>	<i>Markvardsen 2014</i>	<i>Vu 2021</i>	<i>Yoon 2015</i>
IKS	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Bezpieczeństwo	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

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.

Z kolei w próbie *Gingele 2021* uwzględniono 102 chorych z CIDP, leczonych w Katedrze Neurologii *Hannover Medical School*, którym zaproponowano zmianę leczenia z IVIg na SCIg. Zgodę na taką zmianę wyraziło 41 (40%) chorych i dane dla tych pacjentów przedstawiono w kolejnych rozdziałach. Przyczynami takiej decyzji były: chęć uniknięcia hospitalizacji (13 [32%] pacjentów), wygoda i mniejsze obciążenie w życiu codziennym (12 [29%] pacjentów), chęć osiągnięcia większej autonomii (12 [29%] pacjentów), zapobieganie wahaniom efektu terapeutycznego (9 [22%] pacjentów), brak konieczności wyjazdów do szpitala (8 [20%] pacjentów), możliwość lepszego wykonywania obowiązków zawodowych (6 [15%] pacjentów), unikanie zdarzeń niepożądanych związanych z IVIg (2 [5%] pacjentów) oraz utrudniony dostęp żylny (2 [5%] pacjentów). Z kolei głównymi powodami pozostania przy terapii IVIg były: większe poczucie bezpieczeństwa w szpitalu (22 [36%] chorych), brak pewności odnośnie leczenia SCIg (11 [18%] chorych) i poczucie braku stabilności klinicznej (10 [16%] chorych).

Natomiast w próbie *Vu 2021* podano, że 3 (20%) z 15 pacjentów wycofało się przedwcześnie z próby – jeden z powodu braku widocznych korzyści zmiany terapii IVIg na SCIg, drugi został wycofany decyzją badacza z uwagi na nasilenie neutropenii, a ostatni wycofał zgodę na udział w badaniu.

8.2 Charakterystyka włączonej populacji

8.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Wszystkie odnalezione badania uwzględniały chorych z CIDP (diagnoza na podstawie kryteriów *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society*), a w przypadku uwzględnienia dodatkowych populacji (*Cocito 2014*, *Hadden 2015*, *Hansen 2023* oraz *Yoon 2015*) w próbach podano osobne wyniki dla chorych z CIDP. W badaniach oceniano zmianę terapii IVIg na SCIg i wymagano dobrej

odpowiedzi na prowadzone leczenie dożylnie (zapisu tego nie odnaleziono w próbach *Hadden 2015*, *Hansen 2023* oraz *Yoon 2015*) – w próbie *Cocito 2014* zaznaczono dodatkowo, że odpowiedź ta musiała utrzymywać się przynajmniej 6 miesięcy, a w badaniu *Cocito 2011* 3 miesiące. Dodatkowo, w czterech próbach (*Cocito 2014*, *Cocito 2016a*, *Markvardsen 2014* i *Vu 2021*) 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 i kontrolą placebo, wymagano, by pacjenci charakteryzowali się utrzymaniem siły mięśniowej podczas terapii SClg oraz zmniejszeniem siły mięśniowej w grupie PBO. Kryteria wiekowe określono tylko w próbach *Hansen 2023* i *Vu 2021*.

Szczegółowe kryteria wykluczenia podano w jedynie w trzech publikacjach: *Cocito 2014*, *Hansen 2023* i *Markvardsen 2014*. W pierwszej z nich zaznaczono, że wykluczano chorych ze współistniejącymi schorzeniami, które mogły dawać objawy neuropatii, w drugiej kryterium wykluczenia stanowiło jednoczesne leczenia kortykosteroidami, ciężka choroba ogólnoustrojowa, patologie wpływające na korzenie kręgosłupa lub rdzeń kręgowy oraz inne choroby zaburzające zdolność chodzenia, a do trzeciej nie włączano chorych wykazujących reakcje alergiczne względem IgG, a także kobiet w ciąży lub karmiących piersią, pacjentów z zaburzoną krzepialnością krwi oraz chorych z nowotworami oraz innymi ciężkimi schorzeniami klinicznymi.

Tabela 55. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach oceniających porównanie SClg z IVIg.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Produkt Hizentra vs IVIg		
<i>Hadden 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> • diagnoza CIDP lub MMN • przejście z terapii IVIg na SClg 	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono
<i>Gingele 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> • diagnoza CIDP (spełnienie kryteriów pewnego lub prawdopodobnego CIDP w oparciu o <i>European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society</i> z 2010 r.) • terapia podtrzymująca IVIg stosowana w <i>Department of Neurology of Hannover Medical School</i>, zapewniająca stabilny stan kliniczny 	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono
<i>Vu 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> • diagnoza CIDP (na podstawie kryteriów <i>European Federation of Neurological Societies</i>) • otrzymywanie IVIg w celu kontroli objawów (zależność od tej terapii zdefiniowano jako zanikanie objawów pod koniec dawki [<i>end-of-dose wearing-off</i>] lub zmniejszenie kontroli objawów w momencie wycofania tego leczenia) • wiek ≥ 18 lat 	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
SCIg vs IVIg		
<i>Cocito 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> • diagnoza CIDP (na podstawie kryteriów <i>European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society</i>) • wcześniejsza terapia IVIg trwająca ≥ 12 miesięcy • poprawa kliniczna obserwowana podczas terapii IVIg oraz stabilizacja trwająca ≥ 3 miesiące 	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono
<i>Cocito 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> • diagnoza CIDP lub MMN • terapia podtrzymująca IVIg • utrzymująca się odpowiedź na terapię IVIg ≥ 6 miesięcy • występowanie efektu „wear off”^ pomiędzy kolejnymi infuzjami 	<ul style="list-style-type: none"> • schorzenia współistniejące, które mogą dawać objawy neuropatii
<i>Cocito 2016a</i>	<ul style="list-style-type: none"> • diagnoza CIDP • terapia podtrzymująca ≥ 6 miesięcy • występowanie efektu „wear off”^ pomiędzy kolejnymi infuzjami 	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono
<i>Hansen 2023</i>	<ul style="list-style-type: none"> • diagnoza CIDP lub MMN (na podstawie kryteriów <i>European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society</i>) • leczenie IVIg lub SClg • wiek ≥ 18 lat i ≤ 80 lat 	<ul style="list-style-type: none"> • jednoczesne leczenie kortykosteroidami • ciężka choroba ogólnoustrojowa • patologie wpływające na korzenie kręgosłupa lub rdzeń kręgowy • inne choroby zaburzające zdolność chodzenia
<i>Kapoor 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci dwóch ośrodków specjalizujących się w terapii nerwów obwodowych w Manchesterze i Londynie • diagnoza CIDP lub MMN (na podstawie kryteriów <i>European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society</i>) • udokumentowana odpowiedź na wcześniejszą terapię IVIg • stabilność kliniczna podczas terapii IVIg, trwającej ≥ 3 miesiące (monitorowanie ≥ 3 punktów końcowych zgodnie z brytyjskimi wytycznymi dotyczącymi terapii immunoglobulinami) • miesięczna dawka IVIg < 120 g (maksymalna więc dla SClg 30 g/tydzień) 	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono
<i>Markvardsen 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> • diagnoza CIDP postawiona na podstawie kryteriów EFNS/PNS • uczestnictwo w badaniu oceniającym SClg vs placebo (<i>Markvardsen 2013</i>) • pacjenci odpowiadający na leczenie IVIg ze zjawiskiem „końca dawki” (ang. <i>end-of-dose</i>) • utrzymująca się poprawa w zakresie siły mięśniowej podczas 12-tygodniowego leczenia SClg lub pogorszenie podczas leczenia placebo (w badaniu <i>Markvardsen 2013</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • reakcje alergiczne względem IgG • ciąża lub karmienie piersią • wydłużony czas krzepnięcia krwi • nowotwory lub inne ciężkie schorzenia kliniczne • brak zmniejszenia siły mięśni podczas terapii PBO w badaniu <i>Markvardsen 2013</i>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Yoon 2015	• diagnoza CIDP, MMN, IM oraz MG	• nie przedstawiono

[^] efekt „wear off” został zdefiniowany różnie w badaniach: w próbie *Cocito 2014* jako wystąpienie pomiędzy kolejnymi infuzjami jednego z objawów: wzrost zmęczenia, wzrost o ≥ 1 punkt wyniku skali ONLS, zmniejszenie o ≥ 1 punkt wyniku skali MRC, w próbie *Cocito 2016a* jako zwiększenie o ≥ 1 punkt wyniku skali INCAT i/lub zmniejszenie ≥ 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. Łącznie w analizach włączonych badań uwzględniono 230 chorych.

Tabela 56. Zestawienie wyjściowej charakterystyki chorych uwzględnionych w porównaniu SCIg z IVIg.

Charakterystyka	Liczba chorych	Wiek, średnia (SD) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	Średni czas trwania terapii IVIg (SD) [lata]	
Produkt Hizentra vs IVIg						
<i>Hadden 2015</i>	4	64,5 (8,9)*	3 (75%)*	bd.	9,2 (7,4)*	
<i>Gingele 2021</i>	41**	mediana: 60 (bd.) IQR: 51; 67	32 (78%)	mediana: 2,5* (bd.) IQR: 0,9; 5,0*	mediana: 1,7* (bd.) IQR: 0,5; 4,5*	
<i>Vu 2021</i>	15	54,5 (9,7)*	8 (53,3%)*	4,4 (3,9)*	bd.**	
SCIg vs IVIg						
<i>Cocito 2011</i>	5	64 (11,4)	bd.	8 (6,4)*	≥ 12 miesięcy	
<i>Cocito 2014</i>	66	56,7 (14,9) zakres: 12-84	41 (62,1%)*	8,6 (6,0) zakres: 1,5-25	≥ 6 miesięcy	
<i>Cocito 2016a</i>	8	56 (16) zakres: 26-72	bd.	9 (6) zakres: 2-19	≥ 6 miesięcy	
<i>Hansen 2023</i>	IVIg	24	mediana: 65 (zakres: 47,5-70,5)	15 (62,5%)*	bd.	1 rok
	SCIg	12	mediana: 66 (zakres: 49-71)	6 (50%)*	bd.	1 rok
<i>Kapoor 2021</i>	36#	55,8 (14,9)	11 (44%)	bd.	4,5 (3,2)* dla N = 36	
<i>Markvardsen 2014</i>	16 [^]	56 (zakres: 36-72)	12 (70,6%)*	3 (zakres: 1-18)	bd.	
<i>Yoon 2015</i>	3	61,3 (0,9)*	1 (33%)*	bd.	2,7 (2,4)*	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** zaprezentowano dane jedynie dla pacjentów, którzy zdecydowali się na przejście na terapię SCIg;

w niniejszej tabeli zaprezentowano dane dla 25 chorych analizowanych po średnim okresie leczenia wynoszącym

[^] charakterystyki wyjściowe dotyczą 17 chorych, z uwzględnieniem 1 pacjenta utraconego następnie z obserwacji (nie był uwzględniany w dalszych obliczeniach);

^{^^} dokładna wartość była znana tylko w przypadku kilku pacjentów (odpowiednio 5, 56, 72, 3, 2, 1 i 5 miesięcy – w przypadku pozostałych u 7 chorych ten okres wynosił > 3 miesiące, a dla jednego > 6 miesięcy).

W większości badań uwzględniono chorych z CIDP w średnim wieku około 55-60 lat – wyjątek stanowią próby *Hadden 2015* i *Cocito 2011*, gdzie uwzględniono chorych starszych, odpowiednio 64,5 i 64 lata oraz badanie *Hansen 2023*, w którym mediana w wieku wyniosła 65 dla chorych z grupy IVIg i 66 dla pacjentów otrzymujących SCIg. W większości badań mężczyźni stanowili większy odsetek niż kobiety (od 53-78%), z wyjątkiem prób *Kapoor 2021* i *Yoon 2015*, gdzie odsetek ten wynosił 44% i 33%. Średni czas trwania choroby był zbliżony w próbach *Cocito 2011*, *Cocito 2014* oraz *Cocito 2016a*, wynosząc około 8-9 lat, natomiast w badaniach *Gingele 2021*, *Markvardsen 2014* i *Vu 2021* był dużo mniejszy i wynosił średnio 3-4,4 roku w dwóch ostatnich wspomnianych próbach, a w pierwszej jego mediana wynosiła 2,5 roku. Średni czas trwania terapii również różnił się między analizowanymi badaniami. W większości prób mieścił się w przedziale około pół roku do co najmniej jednego roku. Krótszy był w badaniach *Gingele 2021* i *Yoon 2015* (odpowiednio mediana 1,7 roku i średnia 2,7 roku), a dłuższy w próbach *Hadden 2015* i *Kapoor 2021* (odpowiednio średnia 9,2 i 4,5 roku).

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

Szczegółowe informacje odnośnie interwencji zastosowanej w analizowanych badaniach zebrano w tabeli poniżej, przedstawiając charakterystykę zarówno terapii IVIg, jak również prowadzonego następnie leczenia SCIg.

Ogółem zmianę terapii dokonywano podając SCIg w dawce równoważnej (1:1) wcześniejszej terapii IVIg, ale w większości przypadków dawkowanie było ustalane indywidualnie dla każdego z pacjentów. W przypadku terapii SCIg, stosowano różne preparaty o różnym stężeniu. W badaniach *Gingele 2021*, *Hadden 2015* oraz *Vu 2021* podano, że chorzy otrzymywali produkt Hizentra.

Tabela 57. Opis interwencji w badaniach uwzględnionych w porównaniu SCIg z IVIg.

Badanie	Terapia IVIg	Terapia SCIg
Produkt Hizentra vs IVIg		
<i>Hadden 2015</i>	IVIg w średniej dawce 14,3 (SD: 4,9)* g/tydzień u 4 chorych: <ul style="list-style-type: none"> • Lek Vigam (5%) w dawce 17,5 g/tydzień • Lek Privigen (10%) w dawce 20 g/tydzień • Lek Privigen (7,3%) w dawce 7,3 g/tydzień • Lek Flebogamma (5%) w dawce 12,5 g/tydzień 	SCIg w średniej dawce 15,1 (SD: 5,1)* u 4 chorych: <ul style="list-style-type: none"> • Lek Hizentra 20% w dawce 17 g/tydzień • Lek Hizentra 20% w dawce 22 g/tydzień • Lek Hizentra 20% w dawce 8 g/tydzień • Leky Vivaglobin 16%, Hizentra 20%, Gamma-norm 16,5% w dawce 13,2 g/tydzień
<i>Gingele 2021</i>	IVIg (dla N = 41 średnia dawki wynosiła 21,5 [SD: 7,7]).	SCIg (IgPro20, w dawce równoważnej [equivalent, 1:1] dawce stosowanej wcześniej terapii IVIg). Zmiana terapii następowała tydzień po ostatniej

Badanie	Terapia IVIg	Terapia SClg
	<p>Średni czas trwania terapii IVIg w stabilnej dawce była znana tylko w przypadku kilku pacjentów (odpowiednio 5, 56, 72, 3, 2, 1 i 5 miesięcy – w przypadku pozostałych u 7 chorych ten okres wynosił > 3 miesiące, a dla jednego > 6 miesięcy).</p> <p>Średni czas między ostatnią dawką IVIg, a pierwszą SClg wyniósł 11,7 (SD: 3,1)* dnia.</p>	<p>dawce IVIg – dlatego też wcześniejsza dawka leczenia IVIg była podzielona przez tygodnie pomiędzy powtarzającymi podaniami IVIg w celu otrzymania tygodniowej dawki immunoglobulin, która następnie była podawana jako tygodniowa dawka SClg.</p> <p>Stosowanie SClg (IgPro20 20% solution [CSL Behring AG]) rozpoczęto w ciągu 2 tygodni od ostatniej dawki IVIg, z wyjątkiem jednego chorego, w stosunku 1:1 do poprzedniej dawki IVIg.</p> <p>Maksymalna objętość każdej iniekcji wynosiła 35 ml i podawano ją za pomocą pompy z prędkością 20-25 ml/h lub zgodnie z toleracją. Po tygodniu terapii SClg chorzy mogli ją kontynuować, powrócić do terapii IVIg lub przerwać leczenie całkowicie.</p> <p>Średnia dawka SClg wyniosła 0,35 g/kg/tydzień w momencie rozpoczęcia leczenia, a na jego końcu 0,38 g/kg/tydzień. 6 chorych otrzymywało dawkę w zakresie 0,4-0,5 g/kg/tydzień.</p> <p>Zdefiniowano także protokół ratunkowy dla chorych, u których stwierdzono nawrót w postaci 20% spadku siły wykrytego za pomocą dynamometrii w ponad 50% ocenianych mięśni w porównaniu do wartości wyjściowych. Takim chorym podawano bolusowo IVIg w dawce 1g/kg na tydzień, a następnie SClg w dawce 0,5 g/kg/tydzień (całkowita dawka miesięczna wynosiła 2g/kg). Jeśli chory już otrzymał taką terapię, musiał wrócić do leczenia IVIg lub otrzymał inne opcje terapeutyczne.</p> <p>Cześć pacjentów (33%) celem stabilizacji klinicznej otrzymała także inną terapię przed podaniem SClg: metotreksat, metotreksat + prednizon, rytuksymab + prednizon, prednizon i mykofenolan.</p>
SClg vs IVIg		
Cocito 2011	IVIg przez ≥ 12 miesięcy.	SClg (Vivaglobin) – całkowita miesięczna dawka dla każdego pacjenta była równoważna wcześniejszej dawce otrzymywanych IVIg. Pierwsze podanie SClg rozpoczynano 7-15 dni od ostatniej dawki IVIg. Miesięczna dawka SClg była dzielona na 3-6 dawek/tydzień i dzienna dawka wyniosła 3,2 g w 20 ml podawanych przez 90 min.
Cocito 2014	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]).	<p>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).</p> <p>Dawka odpowiadająca terapii IVIg podawana podskórnie 1-3 razy/tydzień, samodzielnie przez pacjenta przy pomocy pompy (chrono-speed 50, Cane S.p.a, Italy).</p> <p>Średnia dawka w grupie CIDP (N = 66) wyniosła 86,5 g (SD: 32,7) (zakres: 55-200).</p>

Badanie	Terapia IVIg	Terapia SClg
		W publikacji <i>Cocito 2016</i> podano, że 4,4% (2/45) pacjentów wymagało zwiększenia dawki SClg 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.	SClg roztwór 20% w dawce równoważnej do uprzednio stosowanej IVIg, podawana podskórnie, samodzielnie przez pacjenta przy użyciu pompy.
<i>Hansen 2023</i>	IVIg przez co najmniej 3 cykle leczenia. Mediana dawki wynosiła 0,33 (zakres: 0,30-0,39) g/kg/tydzień.	SClg. Mediana dawki wynosiła 0,33 (zakres: 0,30-0,39) g/kg/tydzień.
<i>Kapoor 2021</i>	IVIg w średniej dawce/miesiąc wynoszącej: 93,1 (SD: 43,8; zakres: 30-126) g. Średni czas trwania terapii wynosił 54,3 (SD: 38,4; zakres: 11-152) miesięcy. Średnia częstość podania na tydzień wynosiła 3,8 (SD: 0,7; zakres: 1-4). Średnia dawka na tydzień wynosiła 1,3 (SD: 0,4; zakres: 0,5-1,7) g/kg.	SClg (rozpoczynany w dawce równoważnej wcześniejszej miesięcznej dawce IVIg, podzielonej na tygodniowe podania) w średniej dawce/miesiąc wynoszącej: 100,2 (SD: 40,3; zakres: 32-224) g. Średni czas trwania terapii wynosił 20,1 (SD: 14,5; zakres: 12,8-49,2) miesiąca. Średnia częstość podania na tydzień wynosiła 1,0 (SD: 0,1; zakres: 0,5-1,0). Średnia dawka na tydzień wynosiła 1,7 (SD: 0,7; zakres: 0,7-2,8) g/kg. W czasie terapii u dwóch chorych konieczna była zmiana podawania do 2 razy na tydzień, a u kolejnych dwóch do co 2 tygodnie dla lepszej tolerancji i wygody. U pacjentów z londyńskiego ośrodka terapię kontynuowano do ponownego wystąpienia objawów.
<i>Markvardsen 2014</i>	Lek Kiovig, nie przedstawiono informacji odnośnie dawkowania (informacja z publikacji <i>Markvardsen 2013</i>).	SClg, lek Subcuvia (16%) w średniej dawce 0,33 (zakres: 0,20-051) g/kg mc./tydzień (28 g/tydzień, zakres: 15-47,5). 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 miejscy wkłucia, a infuzja trwała od 0,5 do 2 godzin.
<i>Yoon 2015</i>	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.	Pacjent nr 1: SClg 16% w dawce 0,7 g/kg mc./4 tygodnie (objętość iniekcji 360 ml/wlew/4 tygodnie), 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).

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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.

Jeśli w badaniach prezentowano dane z różnych okresów – prezentowano wszystkie dane dla punktów końcowych, w których nie wykonywano metaanaliz z rezultatami z innych prób lub dane z najdłuższego okresu obserwacji, jeśli takie metaanalizy przeprowadzono.

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

Tabela 58. Punkty końcowe uwzględnione w porównaniu SClg z IVIg.

Punkt końcowy	Badanie/ publikacja	Definicja
Zmiana punktacji skali MRC (z ang. <i>Medical Research Council</i>)	<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
	<i>Cocito 2016a</i>	Brak definicji
	<i>Cocito 2011</i>	Brak definicji
	<i>Gingele 2021</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
	<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>Hansen 2023</i>	Brak definicji
	<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, zginacze/prostowniki stawu kolanowego oraz zginacze grzbietowe kostki. Maksymalna punktacja: 90
	<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

Punkt końcowy	Badanie/ publikacja	Definicja
		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
	<i>Cocito 2011</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
	<i>Cocito 2011</i>	Brak definicji
	<i>Gingele 2021</i>	Brak definicji
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. Wyodróżniono cztery podskale dotyczące: wpływu terapii na życie pacjenta, trudności związanych z terapią, planu terapii oraz kosztów terapii
	<i>Cocito 2011</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
	<i>Cocito 2011</i>	Brak definicji
	<i>Gingele 2021</i>	Brak definicji
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
	<i>Cocito 2011</i>	Brak definicji
	<i>Gingele 2021</i>	Oceniona z użyciem wigorymetru Martina i przedstawiona jako średnia trzech pomiarów maksymalnej siły chwytu
	<i>Kapoor 2021</i>	Ocena za pomocą wigorymetru
I-RODS (z ang. <i>Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale</i>)	<i>Gingele 2021</i>	Oceny aktywności i ograniczeń społecznych, przedstawiona w formie surowych wartości (0-48), jak i jako wynik centylowy (0-100)
	<i>Kapoor 2021</i>	Brak definicji
	<i>Vu 2021</i>	Brak definicji
ODSS (z ang. <i>Overall Disability Sum Score</i>)	<i>Hansen 2023</i>	Brak definicji
	<i>Markvardsen 2014</i>	Brak definicji
TSQM (z ang. <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medicine</i>)	<i>Vu 2021</i>	Brak definicji

Punkt końcowy	Badanie/ publikacja	Definicja
CAP-PRI (z ang. <i>Chronic Acquired Polyneuropathy Patient-Reported Index</i>)	<i>Vu 2021</i>	Brak definicji
SF-36 (z ang. <i>Short Form 36-item Health Survey</i>)	<i>Cocito 2011, Vu 2021</i>	Brak definicji
Stężenie IgG w osoczu	<i>Markvardsen 2014, Cocito 2016a, Vu 2021</i>	-
<i>Adherence</i>	<i>Cocito 2016, Gingele 2021</i>	-
LMST (z ang. <i>Limb Motor Strength Testing</i>)	<i>Vu 2021</i>	Ocena siły mięśni w dolnych i górnych kończynach
Test 9-HPT (z ang. <i>Nine-Hole Peg Test</i>)	<i>Markvardsen 2014</i>	Test oceniający niesprawność kończyn górnych
Test 10, 40 lub 100-MWT (z ang. <i>Meter Walking Test</i>)	<i>Markvardsen 2014, Hansen 2023, Gingele 2021</i>	Testy oceniające niesprawność kończyn dolnych
Test T25-FW (z ang. <i>Timed 25-Ft Walk</i>)	<i>Vu 2021, Gingele 2021</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
Ocena dynamometryczna poszczególnych części ciała	<i>Vu 2021</i>	Brak definicji

8.4.1 Zestawienie punktów końcowych powtarzających się w badaniach porównujących SCIg vs IVIg

Wśród wspomnianych punktów końcowych w co najmniej dwóch badaniach porównujących skuteczność SCIg z IVIg przedstawiono analizę dla skal MRC, ONLS, INCAT, I-RODS, oceny siły chwytu, analizy ODSS, oceny stężenia IgG w osoczu, analizy satysfakcji z leczenia i preferencji, oceny jakości życia, testu T25-FW oraz *adherence*.

8.4.1.1 Ocena siły mięśniowej MRC

Ocena sprawności chorych z użyciem punktacji w skali MRC została przedstawiona w badaniach: *Cocito 2011*, *Cocito 2014*, *Cocito 2016a*, *Gingele 2021*, *Hadden 2015*, *Hansen 2023*, *Markvardsen 2014* oraz *Yoon 2015*. Dane z większości z nich zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 59. Oceny siły mięśniowej w skali MRC; badanie *Gingele 2021*, *Cocito 2011*, *Cocito 2014*, *Cocito 2016a*, *Hadden 2015* i *Yoon 2015*.

Badanie	SClg	IVlg	MD (95% CI), p*
MRC; średnia (SD)			
Produkt Hizentra vs IVlg			
<i>Gingele 2021</i> [^] , N = 41	72,2 (7,68*) [@]	71,5 (8,96*) [@]	0,70 (-2,91; 4,31), p = 0,7041; NS [#]
SClg vs IVlg			
<i>Cocito 2011</i> , N = 5	75 (23)	75 (22,3)	0,00 (-28,08; 28,08), p = 1,0000; NS [#]
<i>Cocito 2014</i> , N = 66	72,1 (9,0)	69,9 (10,1)	2,20 (-1,06; 5,46), p = 0,1864; p = 0,342 [#]
<i>Cocito 2016a</i> ^{^^} , N = 8	78 (1,9)	77 (2,3)	1,00 (-1,07; 3,07), p = 0,3431; p = 0,209 [#]
<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

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

@ dane odczytano z wykresu;

[^] na podstawie danych z publikacji przyjęto, że na wykresie zaprezentowano średnią i SE, z której obliczono wartość SD;

^{^^} w raporcie założono, że wyniki są przedstawione w publikacji w postaci średniej i SD (autorzy prób nie sprecyzowali tej informacji);

wynik przedstawiony w publikacji.

W badaniach *Gingele 2021*, *Cocito 2014*, *Cocito 2016a*, *Hadden 2015* i *Yoon 2015* odnaleziono wyniki dotyczące oceny sprawności pacjentów w skali MRC, porównujące skuteczność SClg vs IVlg. We wszystkich badaniach zaobserwowano nieznacznie wyższą punktację w skali MRC wśród chorych otrzymujących SClg w porównaniu z pacjentami leczonymi IVlg, ale w żadnym przypadku obserwowane różnice nie były znamienne statystycznie: MD = 0,70 (95% CI: -2,91; 4,31), p = 0,7041 (*Gingele 2021*), MD = 0,00 (95% CI: -28,08; 28,08), p = 1,0000 (*Cocito 2011*), MD = 2,20 (95% CI: -1,06; 5,46), p = 0,186 (*Cocito 2014*), MD = 1,00 (95% CI: -1,07; 3,07), p = 0,3431 (*Cocito 2016a*), MD = 0,62 (95% CI: -0,35; 1,59), p = 0,2086 (*Hadden 2015*) i MD = 1,34 (95% CI: -5,32; 8,00), p = 0,6934 (*Yoon 2015*).

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

Tabela 60. Wyniki oceny siły mięśniowej w skali MRC; SCIg vs IVIg, publikacja *Markvardsen 2014*.

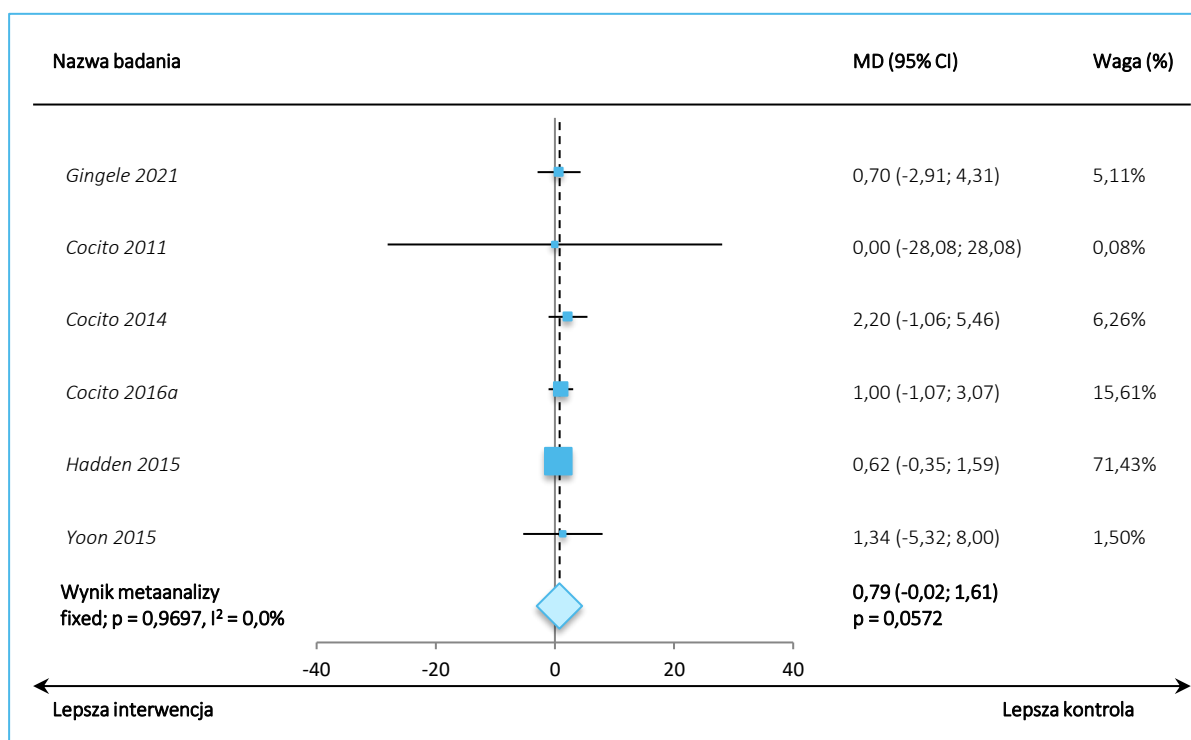
Punkt końcowy	IVIg	SCIg; 3 miesiąc	SCIg, 6 miesiąc	SCIg, 12 miesiąc	p (SCIg vs IVIg)
SCIg vs IVIg					
MRC, N = 15 mediana (zakres)	87 (77-90)	89 (76,5-90)	88,5 (78,5-90)	89,0 (79,5-90)	p < 0,05 (dla wszystkich punktów czasowych pod- czas terapii SCIg)

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

Punktację skali MRC na początku i po roku leczenia zaprezentowano także dla chorych leczonych terapią podtrzymującą IVIg i SCIg w próbie *Hansen 2023*. Jej mediana wyniosła odpowiednio 163 (zakres: 150-167) i 168 (zakres: 166-170) oraz 158 (zakres: 150-166) i 166 (zakres: 164-168).

W niniejszym raporcie przeprowadzono metaanalizę oceny punktacji w skali MRC wśród pacjentów otrzymujących podskórną immunoglobulinę (SCIg) w porównaniu do chorych stosujących immunoglobuliny dożylnie (IVIg) dla badań w dłuższym okresie obserwacji. 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 wykonane w niniejszym raporcie. Wykres metaanalizy zamieszczono poniżej.

Wykres 21. Metaanaliza oceny punktacji w skali MRC; SClg vs IVlg; badania *Gingele 2021*, *Cocito 2011*, *Cocito 2014*, *Cocito 2016a*, *Hadden 2015* i *Yoon 2015*.



Metaanaliza potwierdza obserwacje z pojedynczych prób – nie zaobserwowano istotnych różnic w zwiększaniu punktacji skali MRC, a więc siły mięśniowej, między pacjentami otrzymującymi SClg w porównaniu z chorymi stosującymi IVlg, MD = 0,79 (95% CI: -0,02; 1,61), p = 0,0572. W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (ang. *fixed*) z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,9697).

8.4.1.2 Ocena niesprawności ruchowej ONLS

W publikacjach *Cocito 2011*, *Cocito 2014* i *Hadden 2015* przeprowadzono analizę punktacji w skali ONLS dotyczącej niesprawności ruchowej, szczególnie wśród pacjentów z neuropatią. Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 61. Wynik oceny ONLS; SCIg vs IVIg; badania *Cocito 2011*, *Cocito 2014* i *Hadden 2015*.

Badanie	SCIg	IVIg	MD (95% CI), p*
ONLS; średnia (SD)			
Produkt Hizentra vs IVIg			
<i>Hadden 2015</i> , N = 4 dla SCIg i N = 3 dla IVIg	4 (0,82)*	3,33 (1,15)*	0,67 (-0,86; 2,20) p = 0,3906
SCIg vs IVIg			
<i>Cocito 2011</i> , N = 5	4,4 (2,5)	4,4 (2,5)	0,00 (-3,10; 3,10) p = 1,0000; NS#
<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#

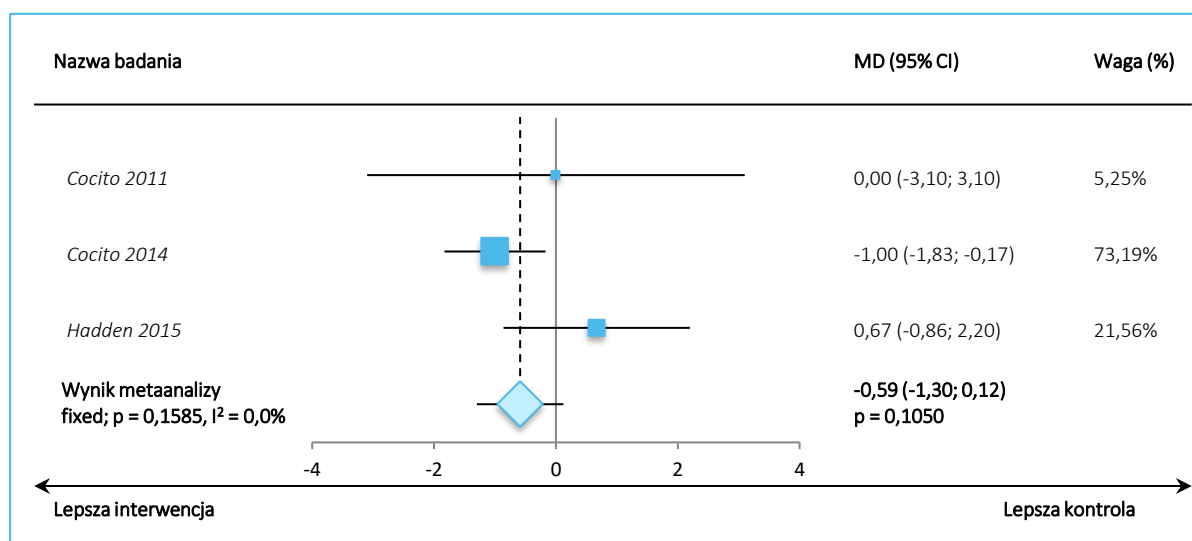
* obliczone na podstawie dostępnych danych;

wynik przedstawiony w publikacji.

Analiza wyników badania *Cocito 2014* wykazała większy spadek punktacji w grupach chorych otrzymujących SCIg, co świadczy o większej redukcji niesprawności wśród chorych otrzymujących podskórne immunoglobuliny, ponieważ w skali ONLS wyższe wartości wskazują na większą niesprawność. Wyniki te były znamienne, 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 SCIg w porównaniu z grupą IVIg, jednak należy zwrócić uwagę, że badanie dotyczyło 4 pacjentów, spośród których wyjściowy wynik w skali ONLS jednego z chorych w okresie otrzymywania IVIg nie był dostępny, co może wpływać na wynik analizy, a różnice między interwencjami nie były znamienne (p = 0,3906). Podobny brak znamienych różnic obserwowano także w próbie *Cocito 2011*.

W niniejszym raporcie przeprowadzono metaanalizę oceny punktacji w skali ONLS w grupie SCIg w porównaniu do grupy IVIg, której wynik przedstawiono graficznie poniżej. Wskazać trzeba, że rezultaty 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 jego wykonania podjęto się także w niniejszym raporcie.

Wykres 22. Metaanaliza oceny punktacji w skali ONLS; SClg vs IVlg; badania *Cocito 2011*, *Cocito 2014* i *Hadden 2015*.



Metaanaliza wykazała większy spadek punktacji w skali ONLS w grupie pacjentów otrzymujących SClg w porównaniu z chorymi stosującymi IVlg, co świadczy o większej poprawie niesprawności wśród chorych otrzymujących podskórną immunoglobulinę. Jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej, MD = -0,59 (-1,30; 2,20), p = 0,1050. W obliczeniach użyto modelu efektów stałych (z ang. *fixed*) ze względu na nieistotną heterogeniczność danych (p = 0,1585).

8.4.1.3 Ocena niepełnosprawności INCAT

Analiza sprawności w postaci punktacji w skali INCAT została przedstawiona w badaniach *Cocito 2011*, *Cocito 2016a* i *Gingele 2021*. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 62. Zmiana wyniku całkowitego INCAT; SClg vs IVlg; badanie *Cocito 2011*, *Cocito 2016a* i *Gingele 2021*.

Badanie	SClg	IVlg	MD (95% CI), p*
Zmiana wyniku całkowitego INCAT; średnia (SD)			
Produkt Hizentra vs IVlg			
<i>Gingele 2021</i> [^] , N = 41	2,8 (1,92*) [@]	3,1 (1,28*) [@]	-0,30 (-1,01; 0,41), p = 0,4052; NS [#]
SClg vs IVlg			
<i>Cocito 2011</i> , N = 5	3,6 (1,3)*	3,6 (1,3)*	0,00 (-1,61; 1,61) p = 1,0000; NS [#]
<i>Cocito 2016a</i> , N = 8	2,9 (0,4)	2,8 (0,5)	0,10 (-0,34; 0,54), p = 0,6587; p = 0,921 [#]

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

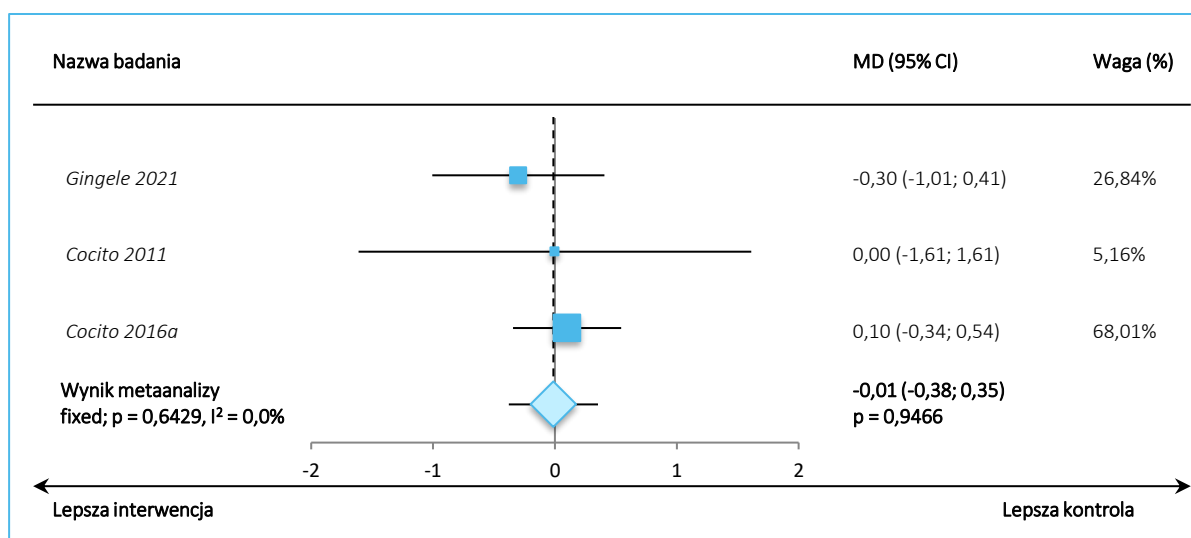
[^] na podstawie danych z publikacji przyjęto, że na wykresie zaprezentowano średnią i SE, z której obliczono wartość SD;

@ dane odczytano z wykresu;
wynik przedstawiony w publikacji.

W żadnej z analizowanych prób nie odnotowano istotnych zmian upośledzenia ruchowego pacjentów, mierzonego za pomocą skali INCAT – odpowiednio $p = 0,4052$ w badaniu *Gingele 2021*, $p = 1,0000$ w publikacji *Cocito 2011* i $p = 0,6587$ w próbie *Cocito 2016a*.

Dodatkowo przeprowadzono metaanalizę oceny zmiany wyniku całkowitego skali INCAT w grupie otrzymującej podskórną immunoglobulinę (SCIg) w porównaniu do grupy stosującej immunoglobulinę dożylną (IVIg). Podkreślić trzeba, że rezultaty 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 jego wykonania podjęto się także w niniejszym raporcie. Wykres metaanalizy przedstawiony poniżej, także wskazuje na brak znamienych różnic między immunoglobulinami podawanymi dożylnie, a podskórnie, MD = -0,01 (95% CI: -0,38; 0,35), $p = 0,9466$.

Wykres 23. Metaanaliza zmiany wyniku całkowitego INCAT; SCiG vs IViG; badanie *Cocito 2011*, *Cocito 2016a* i *Gingele 2021*.



8.4.1.4 Ocena ogólnej niepełnosprawności I-RODS

W trzech próbach – *Gingele 2021*, *Kapoor 2021* i *Vu 2021* – zaprezentowano analizę codziennego funkcjonowania pacjenta przy użyciu skali I-RODS, w której niższy wynik oznacza pogorszenie.

Dane dla skali w postaci centylowej przedstawiono w kolejnej tabeli. W żadnym z badań nie stwierdzono znamienych różnic między obydwojma sposobami podania immunoglobulin (odpowiednio $p = 0,9605$ i $p = 0,4269$).

Tabela 63. Wyniki oceny I-RODS (skala centylowa); SCIg vs IVIg; badanie *Gingele 2021* i *Kapoor 2021*.

Badanie	SCIg [^]	IVIg	MD (95% CI), p*
Ocena I-RODS (skala centylowa); średnia (SD)			
Produkt Hizentra vs IVIg			
<i>Gingele 2021</i> ^{^^} , N = 41	69,5 (17,29*) [@]	69,7 (19,21*) [@]	-0,20 (-8,11; 7,71), p = 0,9605; NS [#]
SCIg vs IVIg			
<i>Kapoor 2021</i> , odpowiednio N = 25 vs N = 36	66,0 (23,6)	61,3 (21,4); zakres: 34-94	4,70 (-6,90; 16,30), p = 0,4269

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w badaniu *Gingele 2021* podano wyniki po 6 miesiącach, a w próbie *Kapoor 2021* na ostatniej wizycie (*last follow-up*; średni czas leczenia: 20,1 miesiąca [SD: 14,5; zakres: 12,8-49,2]);

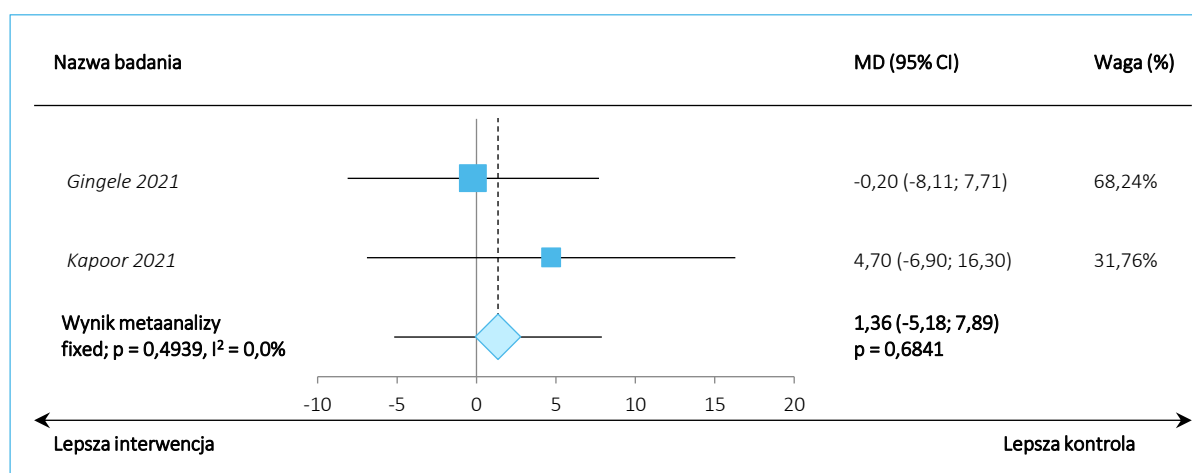
^{^^} na podstawie danych z publikacji przyjęto, że na wykresie zaprezentowano średnią i SE, z której obliczono wartość SD;

[@] dane odczytano z wykresu;

[#] wynik przedstawiony w publikacji.

Wnioskowanie o braku istotnych zmian między IVIg, a SCIg potwierdziła metaanaliza danych z obu prób, w ramach której MD wyniosło 1,36 (95% CI: -5,18; 7,89), $p = 0,6841$. Jej wynik graficznie prezentuje poniższy wykres.

Wykres 24. Metaanaliza zmiany wyniku I-RODS (skala centylowa); SCIg vs IVIg; badanie *Gingele 2021* i *Kapoor 2021*.



Dodatkowo w badaniu *Gingele 2021* oraz próbie *Vu 2021* przedstawiono informacje na temat surowych wartości (*raw values*) punktacji skali I-RODS. Dane te prezentuje kolejna tabela.

Tabela 64. Wyniki oceny I-RODS (surowe wartości); SCIg vs IVIg; badanie *Gingele 2021* i *Vu 2021*.

Badanie	SCIg [^]	IVIg	MD (95% CI), p [*]
Ocena I-RODS (surowe wartości [raw values]); średnia (SD)			
Produkt Hizentra vs IVIg			
<i>Gingele 2021</i> ^{^^} , N = 41	37,9 (8,32*) [@]	37,9 (8,32*) [@]	0,00 (-3,60; 3,60), p = 1,0000; NS [#]
<i>Vu 2021</i> , N = 14	36,7 (10,4)	38,2 (7,1)	-1,50 (-8,10; 5,10), p = 0,6558; -1,5 (95% CI: -4,6; 1,6), p = 0,32 [#]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

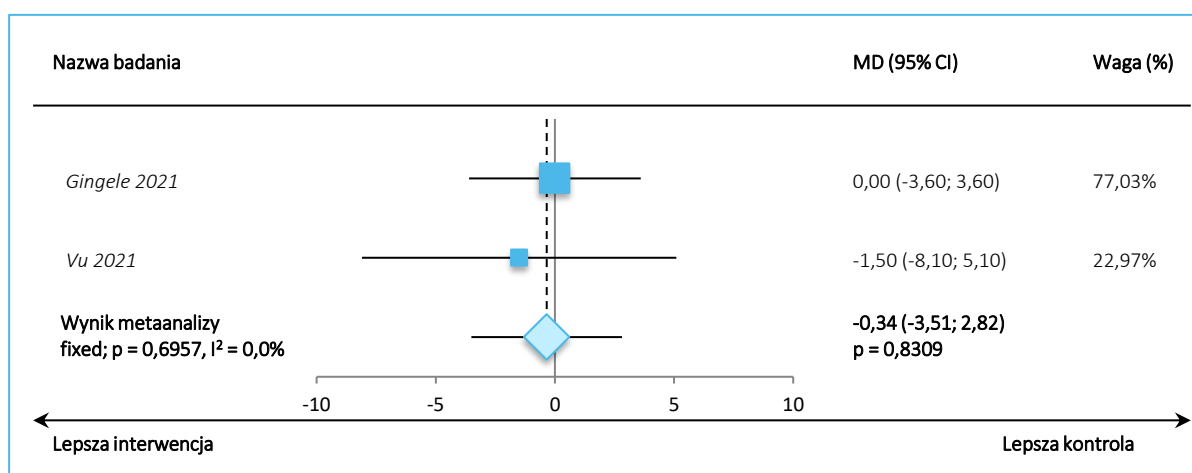
[^] w badaniu *Gingele 2021* podano wyniki po 6 miesiącach, a w próbie *Vu 2021* po 5,5 miesiąca;

^{^^} na podstawie danych z publikacji przyjęto, że na wykresie zaprezentowano średnią i SE, z której obliczono wartość SD;

[@] dane odczytano z wykresu;

[#] wynik przedstawiony w publikacji.

W żadnym z badań nie stwierdzono znamiennych zmian wyniku skali I-RODS, przedstawionych w postaci surowych wartości. Potwierdziła to także metaanaliza wspomnianych prób, MD = -0,34 (95% CI: -3,51; 2,82), p = 0,8309. Jej wynik przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 25. Metaanaliza zmiany wyniku I-RODS (surowe wartości); SCIg vs IVIg; badanie *Gingele 2021* i *Vu 2021*.

8.4.1.5 Ocena siły chwytu

Wyniki oceny siły chwytu zostały przedstawione w publikacjach: *Gingele 2021*, *Kapoor 2021*, *Markvardsen 2014* oraz *Cocito 2016a*.

W pierwszej próbie dane o sile uchwytu zaprezentowano w jednostce kPa. Nie odnotowano znamiennych różnic między produktem Hizentra, a IVIg w żadnej z analizowanych dłoni – informacje podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 65. Wyniki oceny siły chwytu; SClg vs IVlg; publikacja *Gingele 2021*.

Punkt końcowy	IVlg (N = 41)	SClg; 3 miesiące (N = 41)	SClg, 6 miesięcy (N = 41)	MD (95% CI) SClg (6 miesięcy) vs IVlg, p*
Produkt Hizentra vs IVlg				
Prawa dłoń (kPa), średnia (SD)^	84,5 (36,5*)@	82,6 (37,14*)@	82,5 (35,22*)@	-2,00 (-17,53; 13,53), p = 0,8007; NS#
Lewa dłoń (kPa), średnia (SD)^	82,3 (35,86*)@	80,7 (35,86*)@	82,3 (35,86*)@	0,00 (-15,52; 15,52) p = 1,0000; NS#

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

@ dane odczytano z wykresu;

^ na podstawie danych z publikacji przyjęto, że na wykresie zaprezentowano średnią i SE, z której obliczono wartość SD;

wynik przedstawiony w publikacji.

Informacje na temat siły chwytu oddzielnie dla każdej z dłoni, ocenianego z użyciem wigorymetru, odnaleziono również w badaniu *Kapoor 2021*. Dane te zebrano w tabeli poniżej – nie odnotowano istotnych różnic między terapią IVlg, a terapią SClg (ocena podczas ostatniej wizyty – średni czas leczenia: 20,1 miesiąca [SD: 14,5; zakres: 12,8-49,2]) zarówno dla oceny prawej, jak i lewej dłoni.

Tabela 66. Wyniki oceny siły chwytu; SClg vs IVlg; publikacja *Kapoor 2021*.

Punkt końcowy	IVlg (N = 36)	SClg; 12 miesięcy (N = 28)	SClg, Ostatnia wizyta (N = 25)	MD SClg vs IVlg (95% CI), p*
SClg vs IVlg				
Prawa dłoń (kg/m ²), średnia (SD; zakres)	20,4 (11,8; 5-55)	22,5 (11,1; 8-48)	20,8 (12,8; 6-52)	0,40 (-5,93; 6,73) p = 0,9014
Lewa dłoń (kg/m ²), średnia (SD; zakres)	16,3 (8,2; 5-26)	17,2 (7,9; 6-28)	15,8 (8,0; 4-26)	-0,50 (-4,62; 3,62) p = 0,8122

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W trzech ostatnich publikacjach ocenę siły chwytu podawano dla obu dłoni. Wyniki z publikacji *Markvardsen 2014* zbiera poniższa tabela.

Tabela 67. Wyniki oceny siły chwytu; SClg vs IVlg; publikacja *Markvardsen 2014*.

Punkt końcowy	IVlg	SClg; 3 miesiąc	SClg, 6 miesiąc	SClg, 12 miesiąc	p (SClg vs IVlg)
SClg vs IVlg					
Siła chwytu, n = 16 mediana (zakres) [kg]	31,5 (13,7-47,5)	30,7 (10,9-43,5)	33,4 (150-43,4)	31,1 (11,9-50,84)	NS (dla wszystkich punktów czasowych podczas terapii SClg)

Analiza siły chwytu została przeprowadzona wśród 16 pacjentów. Pomiar przeprowadzono na końcu okresu terapii IVlg oraz podczas leczenia SClg (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), $p = 0,91$.

Z kolei 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.

Natomiast w publikacji *Cocito 2011* podano wartości średnie wraz z SD dla siły uchwytu ocenionej prawdopodobnie dla obu dłoni naraz. Nie stwierdzono istotnych różnic między SCIg a IVIg ($p = 0,9406$). Informacje podsumowuje tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 68. Wyniki oceny siły chwytu; SCIg vs IVIg; *Cocito 2011*.

Badanie	SCIg	IVIg	MD (95% CI), p
SCIg vs IVIg			
<i>Cocito 2011</i> , N = 5 średnia (SD)	43 (51)	45,5 (55)	-2,50 (-68,25; 63,25) $p = 0,9406$; NS [#]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

wynik przedstawiony w publikacji.

Wyniki z prób *Markvardsen 2014*, *Cocito 2011* i *Cocito 2016a* 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. W publikacji *Markvardsen 2014* natomiast zawarto mediany z zakresami bez przedstawienia średnich wartości. Z racji powyższych ograniczeń oraz uwzględniając fakt, że publikacje *Cocito 2011* i *Cocito 2016a* stanowią opis serii przypadków, wnioskowanie na podstawie metaanalizy powyższego punktu końcowego byłoby ograniczone.

8.4.1.6 Ocena ogólnej niepełnosprawności ODSS

W dwóch próbach – *Hansen 2023* i *Markvardsen 2014* – przedstawiono informacje na temat wyników skali oceny ogólnej niepełnosprawności (z ang. *Overall Disability Sum Score*). W drugim z nich nie stwierdzono istotnych różnic między SCIg, a IVIg. Dane przedstawia kolejna tabela.

Tabela 69. Ocena ogólnej niepełnosprawności; SClg vs IVlg; badanie *Markvardsen 2014*.

Punkt końcowy	IVlg	SClg, 12 miesiąc	p (IVlg vs SClg)
SClg vs IVlg			
ODSS, N = 16 mediana (zakres)	3,1 (1,7-3,6)	2,7 (2,1-4,1)	p = 0,14

Ocenę ODSS na początku i po roku leczenia zaprezentowano także dla chorych leczonych terapią podtrzymującą IVlg i SClg w próbie *Hansen 2023*. Jej mediana wyniosła odpowiednio: dla ramion 2 (zakres: 1-2) i 1 (zakres: 1-2) oraz 2 (zakres: 1,5-2,5) i 1 (zakres: 1-2), dla nóg 2 (zakres: 1-2) i 1 (zakres: 1-1) oraz 1,5 (zakres: 1-2) i 1 (zakres: 0-1) i dla oceny ogółem 3 (zakres: 2-4) i 2 (zakres: 1-3) oraz 3 (zakres: 2,5-4,5) i 2 (zakres: 1-3).

8.4.1.7 Ocena stężenia IgG w osoczu

Ocena stężenia IgG w osoczu została przedstawiona w publikacji *Markvardsen 2014*, *Cocito 2016a* oraz *Vu 2021*.

Dane z publikacji *Markvardsen 2014* zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 70. Wyniki oceny stężenia IgG w osoczu; SClg vs IVlg; publikacja *Markvardsen 2014*.

Punkt końcowy	IVlg	SClg; 3 miesiąc	SClg, 6 miesiąc	SClg, 12 miesiąc	p (SClg vs IVlg)
SClg vs IVlg					
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 SClg)

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 IVlg oraz podczas terapii SClg (w 3, 6 i 12 miesiącu). Analiza stężenia immunoglobulin G w osoczu wykazała zmniejszenie stężenia po 12 miesiącach terapii SClg w porównaniu ze stężeniem IgG podczas terapii IVlg, 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 IVlg 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 SClg, 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*, gdzie założono natomiast, że wartości są przedstawione w postaci średnich z odchyleniami standardowymi, jednak nie zostało to jasno sprecyzowane w publikacji.

Dodatkowo w próbie *Vu 2021* podano, że w trakcie trwania badania stężenie IgG utrzymywało się powyżej górnej granicy normy, wynosząc średnio 2288 mg/dl.

8.4.1.8 Ocena satysfakcji z leczenia i preferencji pacjentów

Ocenę preferencji pacjentów przeprowadzono w próbie *Gingele 2021*. W 6 miesiącu terapii leczenie podskórnymi immunoglobulinami preferowało 88% (36/41) pacjentów, natomiast 7% (3/41) chorych wolałoby otrzymywać IVIg (2 [5%] pacjentów pozostało niezdecydowanych w tym zakresie). Ocena satysfakcji z leczenia w zakresie 0-10 wyniosła 8,1 (SD: 1,8) dla terapii IVIg, 8,1 (SD: 1,5) dla 3-miesięcznego leczenia SClg oraz 7,7 (SD: 2,0) po 6 miesiącach stosowania podskórnych immunoglobulin.

Natomiast w próbie *Vu 2021* podano, że wśród 12 osób, które ukończyły badanie, 8 pacjentów zdecydowało się kontynuować terapię SClg, 2 chorych powróciło do leczenia IVIg (jeden z uwagi na brak ubezpieczenia, drugi z powodu preferencji), a 2 pacjentów zdecydowało się przerwać terapię Ig w celu zbadania zależności IgG (u jednego z nich następnie wdrożono ponownie terapię SClg). Wszyscy pacjenci potwierdzili, że są w stanie nauczyć się samodzielnego podawania SClg w ciągu dwóch sesji szkoleniowych.

Ocenę satysfakcji z leczenia i preferencji pacjentów odnaleziono też w badaniu *Hadden 2015*. W tym celu opracowano własny kwestionariusz oceny satysfakcji z leczenia SClg. 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.

Również w próbie *Cocito 2011* podano, że po 6 miesiącach leczenie terapię SClg wybrałoby 4/5 (80%) chorych, choć część z nich wyrażała wątpliwość czy przeniesienia terapii ze szpitala do domu nie spowodowałyby odbioru ich choroby jako mniej poważnej.

8.4.1.9 Ocena jakości życia

Analizę jakości życia zaprezentowano w próbie *Vu 2021*. Szczegółowe informacje zebrano w tabeli poniżej. Wykazano, że istotne różnice po zmianie terapii z IVIg na SClg (produkt Hizentra) odnotowano w przypadku kwestionariusza TSQM ($p = 0,003$), skali CAP-PRI ($p = 0,02$) i domeny kwestionariusza SF-36 oceniającej wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne ($p = 0,03$).

Tabela 71. Ocena jakości życia; SClg vs IVIg; badanie *Vu 2021*.

Parametry	N	SClg średnia (SD)	IVIg średnia (SD)	Średnia zmiana (95% CI)	p
Produkt Hizentra vs IVIg					
TSQM	15	51,2 (12,1)	40,9 (11,0)	10,3 (4,3; 16,2)	0,003*
CAP-PRI		12,2 (8,9)	16,5 (7,6)	-4,3 (-7,7; -0,9)	0,02^
Skala SF-36					
Funkcjonowanie fizyczne	15	0,46 (0,31)	0,46 (0,28)	0,00 (-0,12; 0,12)	0,97
Wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne		0,49 (0,44)	0,25 (0,40)	0,24 (0,03; 0,46)	0,03^
Wpływ funkcjonowania emocjonalnego na życie codzienne		0,53 (0,45)	0,54 (0,42)	-0,01 (-0,27; 0,24)	0,91
Zmęczenie		0,49 (0,25)	0,40 (0,19)	0,09 (0,00; 0,18)	0,05
Samopoczucie emocjonalne		0,72 (0,25)	0,69 (0,21)	0,03 (-0,04; 0,09)	0,38
Funkcjonowanie społeczne		0,58 (0,31)	0,52 (0,29)	0,06 (-0,07; 0,19)	0,36
Ból		0,55 (0,24)	0,47 (0,28)	0,08 (0,00; 0,16)	0,05
Ogólny stan zdrowia		0,54 (0,20)	0,52 (0,17)	0,01 (-0,07; 0,10)	0,73

* poziom istotności $p < 0,005$;

^ poziom istotności $p < 0,05$.

W badaniu *Cocito 2014* przedstawiono ocenę punktacji w skali dotyczącej porównania jakości życia LQI (z ang. *life quality index*) podczas stosowania IVIg oraz ogółem SClg. 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 72. Ocena punktacji w skali LQI; SCIg vs IVIg; badanie *Cocito 2014*.

LQI	SCIg		IVIg		p
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
SCIg vs IVIg					
Podskala I	66	91,5 (7,5)	66	54,4 (21,1)	0,016
Podskala II	66	87,7 (8,9)	66	61,8 (14,2)	0,021
Podskala III	66	96,6 (4,5)	66	65,6 (24,0)	0,044
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).

Ocenę w skali LQI zamieszczone także w badaniu *Cocito 2011* – badacze nie stwierdzili istotnych różnic między SCIg, a wcześniejszym IVIg, natomiast obliczenia własne wskazują na istotne zwiększenie jakości życia po wdrożeniu terapii SCIg – różnie mogą wynikać z zastosowania innych metod statystycznych. Dane prezentuje poniższa tabela.

Tabela 73. Analiza jakości życia w skali LQI; SClg vs IVlg; badanie *Cocito 2011*.

Badanie	SClg	IVlg	MD (95% CI), p
SClg vs IVlg			
<i>Cocito 2011</i> , N = 5 średnia (SD)	80 (9)	66,4 (10)	13,6 (1,81; 25,39), p = 0,0238; NS#

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

wynik przedstawiony w publikacji.

W próbie *Cocito 2011* wykonano również ocenę jakości życia za pomocą skali SF-36 z podziałem na dwie podskale analizujące stan fizyczny i psychiczny chorego. W tym wypadku zarówno badacze, jak i autorzy raportu nie odnotowali istotnych różnic między analizowanymi interwencjami.

Tabela 74. Analiza jakości życia w skali SF-36; SClg vs IVlg; badanie *Cocito 2011*.

Punkt końcowy	SClg	IVlg	MD (95% CI), p*
SClg vs IVlg			
SF-36 – stan fizyczny	35,4 (6)	31,8 (5,9)	3,60 (-3,78; 10,98) p = 0,3388; NS#
SF-36 – stan psychiczny	47,6 (9)	48,4 (14,3)	-0,80 (-15,61; 14,01) p = 0,9157; NS#

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

wynik przedstawiony w publikacji.

8.4.1.10 Ocena sprawności testem T25-FW

W dwóch badaniach przedstawiono dane na temat oceny sprawności z wykorzystaniem testu T25-FW (z ang. *Timed 25-Ft Walk*), który prezentuje czas (w sekundach) pokonania 25 stóp – *Gingele 2021* i *Vu 2021*. W żadnym z nich różnice między IVlg a SClg nie były znamienne.

Tabela 75. Wyniki oceny sprawności testem T25-FW; SClg vs IVlg; badania *Gingele 2021* i *Vu 2021*.

Badanie	SClg	IVlg	MD (95% CI), p*
Produkt Hizentra vs IVlg; średnia (SD) [s]			
<i>Gingele 2021</i> , N = 41	6,4 (3,2*) ^{@^^}	6,2 (3,2*) [@]	0,20 (-1,19; 1,59), p = 0,7772; NS#
<i>Vu 2021</i> , N = 15	8,1 (8,2)	9,2 (6,0)	-1,10 (-6,24; 4,04), p = 0,6750; -1,0 (-2,9; 0,8), p = 0,24#

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ na podstawie danych z publikacji przyjęto, że na wykresie zaprezentowano średnią i SE, z której obliczono wartość SD;

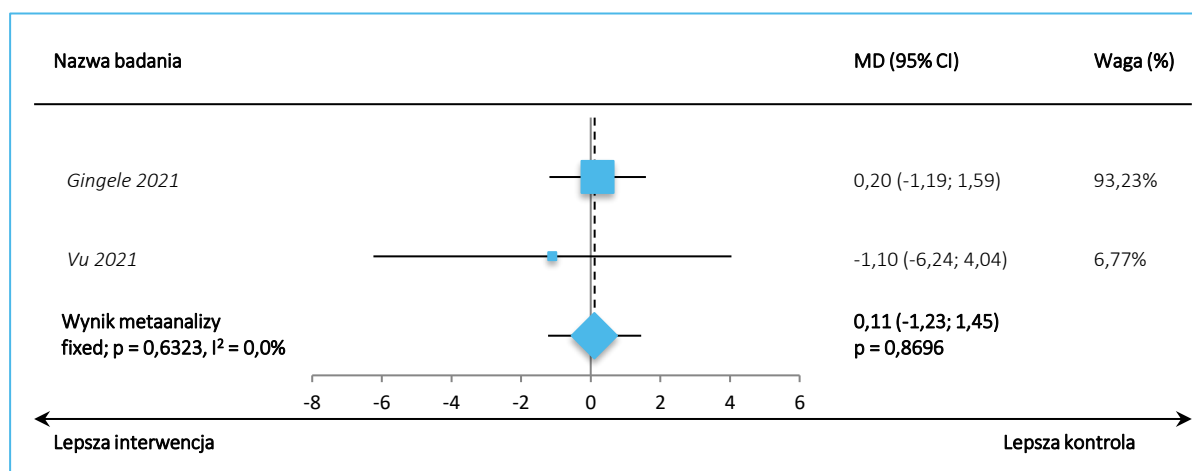
^^ przedstawiono dane dla 6 miesięcy; dla 3 miesięcy wynik wyniósł 6,6 (3,2) s;

@ dane odczytano z wykresu;

wynik przedstawiony w publikacji.

Wyniki pojedynczych prób potwierdziła metaanaliza danych z nich pochodzących, MD = 0,11 (95% CI: -1,23; 1,45), p = 0,8696. Jej wynik przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 26. Metaanaliza zmiany wyniku oceny sprawności testem T25-FW; SClg vs IVlg; badania *Gingele 2021* i *Vu 2021*.



8.4.1.11 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 IVlg oraz trudności logistyczne (oba przypadki po 6 miesiącach SClg). Ponadto, 2 (4,4%) pacjentów z CIDP wymagało zwiększenia dawki SClg o 20%, co nastąpiło po 6 i 38 miesiącach. Ogólnie w publikacji podano, że 6 (13,3%) pacjentów z CIDP wymagało zwiększenia dawki SClg, skojarzenia terapii z IVlg lub zmiany leczenia na IVlg w celu utrzymania skuteczności terapii. Dane dotyczące wyników zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 76. Wyniki oceny *adherence*; badanie *Cocito 2016*.

<i>Adherence</i>	N	SClg
		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 IVlg	45	1 (2,2)
Przerwanie leczenia ze względu na trudności logistyczne	45	1 (2,2)
Odsetek pacjentów wymagających zwiększenia dawki SClg	45	2 (4,4)

Podobne informacje przedstawiono także w próbie *Gingele 2021*. W porównaniu do dawki wyjściowej w 6 miesiącu terapii u 75% (31/41) chorych obserwowano brak zmian, u 5% (2/41) $\geq 10\%$ redukcję, a u 20% $\geq 10\%$ zwiększenie dawki.

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.: 9-HPT, LMST, ocena dynamometryczna poszczególnych części ciała, 10-MWT, 25-MWT, T25-FW, 40-MWT, 100-MWT oraz IKS.

8.4.2.1 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 77. 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)
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)

8.4.2.2 Ocena siły motorycznej mięśni

W badaniu *Vu 2021* przedstawiono też informację na temat skali LMST (z ang. *Limb Motor Strength Testing*), która oceniała siłę motoryczną mięśni. Odnotowano istotny jej wzrost po 5,5 miesiącach terapii SCIg w porównaniu do terapii IVIg, MD = 5,6 (95% CI: 2,3; 8,9), p = 0,003. Dane podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 78. Wyniki oceny LMST; SClg vs IVlg; badanie Vu 2021.

Badanie	IVlg	SClg	MD (95% CI), p
Produkt Hizentra vs IVlg			
Vu 2021, N = 15 średnia (SD)	132,5 (11,4)	138,2 (12,2)	5,6 (2,3; 8,9), p = 0,003

8.4.2.3 Ocena dynamometryczna poszczególnych części ciała

W próbie Vu 2021 podano także dane na temat analizy dynamometryczna poszczególnych części ciała. Nie stwierdzono istotnych różnic po 5,5 miesiącach terapii SClg w odniesieniu do IVlg w żadnym z przedstawionych ocen. Szczegółowe informacje zebrano w następnym tabeli.

Tabela 79. Wyniki oceny dynamometrycznej poszczególnych części ciała; SClg vs IVlg; badanie Vu 2021.

Punkt końcowy	SClg	IVlg	MD (95% CI), p
Produkt Hizentra vs IVlg; średnia (SD)			
Giętkość barku lewego, N = 14	36,8 (10,9)	35,4 (12,6)	1,4 (-4,0; 6,9), p = 0,58
Giętkość barku prawego, N = 14	37,1 (14,1)	37,2 (15,0)	-0,1 (-5,2; 5,0), p = 0,98
Giętkość łokcia lewego, N = 14	39,5 (12,0)	43,4 (15,3)	-3,9 (-9,4; 1,7), p = 0,16
Giętkość łokcie prawego, N = 14	40,3 (11,6)	42,1 (12,5)	-1,8 (-6,1; 2,5), p = 0,38
Wyprost nadgarstka lewego, N = 13	23,2 (0,9)	23,0 (12,3)	0,2 (-4,7; 5,1), p = 0,92
Wyprost nadgarstka prawego, N = 14	27,2 (11,7)	24,2 (11,5)	3,0 (-2,6; 8,6), p = 0,26
Pierwszy mięsień międzykostny grzbietowy lewy, N = 13	mediana: 7,7 (IQR: 4,1; 10,0)	mediana: 6,6 (IQR: 4,5; 10,3)	0,5 (-2,2; 1,6), p = 0,92
Pierwszy mięsień międzykostny grzbietowy lewy, N = 14	mediana: 8,2 (IQR: 5,7; 10,7)	mediana: 9,2 (IQR: 5,1; 11,4)	-0,1 (-1,6; 1,3), p = 0,43
Giętkość stawu biodrowego lewego, N = 14	40,1 (14,2)	41,1 (15,6)	-1,0 (-6,8; 4,8), p = 0,71
Giętkość stawu biodrowego prawego, N = 14	40,5 (15,3)	40,8 (16,0)	-0,4 (-5,1; 4,3), p = 0,86
Wyprost kolana lewego, N = 14	47,5 (11,1)	50,1 (19,1)	-2,6 (-12,1; 7,0), p = 0,57
Wyprost kolana prawego, N = 14	43,6 (13,7)	45,5 (18,8)	-1,9 (-9,6; 5,8), p = 0,60
Giętkość kolana lewego, N = 14	42,9 (11,8)	41,9 (14,7)	1,1 (-5,1; 7,2), p = 0,72
Giętkość kolana prawego, N = 14	42,8 (10,3)	41,2 (13,6)	1,6 (-3,4; 6,7), p = 0,50
Giętkość grzbietowa kostki lewej, N = 11	50,5 (23,2)	45,4 (22,2)	5,0 (-5,9; 16,0), p = 0,33
Giętkość grzbietowa kostki prawej, N = 11	39,2 (27,3)	38,8 (27,7)	0,5 (-12,2; 13,2), p = 0,93

8.4.2.4 Ocena sprawności testem 10-MWT

W próbie *Hansen 2023* przedstawiono także wyniki testu 10-MWT, a więc analizy szybkości pokonywania dystansu 10 m, na początku i po roku terapii podtrzymującej IVIg i SCIg. Ich mediany wyniosły odpowiednio 6,2 (zakres: 5,2-6,9) i 6 (zakres: 5,6-7,0) oraz 6,7 (zakres: 5,3-9,9) i 5,6 (zakres: 5,2-7,4).

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, analizując 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 80. 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)
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 Ocena sprawności testem 100-MWT

W badaniu *Gingele 2021* zaprezentowano także dane na temat analizy sprawności w zakresie kończyn dolnych przy pomocy testu 100-MWT, oceniając szybkość pokonywania dystansu 100 m. Informacje te podsumowuje kolejna tabela – nie stwierdzono istotnych różnic między terapią IVIg, a SCIg ($p = 0,9085$).

Tabela 81. Wyniki oceny sprawności testem 100-MWT; SCIg vs IVIg; badanie *Gingele 2021*.

Punkt końcowy	IVIg	SCIg, 3 miesiąc	SCIg, 6 miesiąc	MD (95% CI) SCIg (6 miesiąc) vs IVIg, p*
Produkt Hizentra vs IVIg				
100-MWT [^] , N = 41 średnia (SD) [s]	76,6 (37,78*) [@]	78,7 (37,78*) [@]	77,6 (40,98*) [@]	1,00 (-16,06; 18,06), p = 0,9085; NS [#]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] na podstawie danych z publikacji przyjęto, że na wykresie zaprezentowano średnią i SE, z której obliczono wartość SD;

[@] dane odczytano z wykresu;

[#] wynik przedstawiony w publikacji.

8.4.2.7 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 82. Wzrost izokinetycznej siły mięśniowej; SClg vs IVlg; badanie *Markvardsen 2014*.

Punkt końcowy	IVlg	SClg; 3 miesiąc	SClg, 6 miesiąc	SClg, 12 miesiąc	p (IVlg vs SClg)
SClg vs IVlg					
IKS, % (95% CI)	bd	5,7 (-0,3; 11,8)	8,2 (0,5; 15,8)	6,8 (-1,7; 15,2)	bd [^]

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

8.5 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 2011*, *Cocito 2014*, *Gingele 2021*, *Hadden 2015*, *Kapoor 2021*, *Vu 2021* oraz *Yoon 2015*.

Dane na temat bezpieczeństwa z badania *Gingele 2021* zaprezentowano w poniższej tabeli. Wśród najczęstszych ogólnoustrojowych AEs najczęstszymi podczas stosowania SCIg były ból głowy i wykwity, a z miejscowych świąd w miejscu iniekcji. Ogółem w większości przypadków częstość występowania poszczególnych ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych była mniejsza podczas stosowania SCIg w porównaniu do okresu leczenia IVIg (dla oceny jakichkolwiek AEs i ból głowy różnice między interwencjami były znamienne), natomiast w przypadku AEs miejscowych większa (w żadnym przypadku różnice nie były istotne statystycznie). Badacze podkreśli, że miejscowe zdarzenia niepożądane miały łagodny i przejściowy charakter oraz żadne z nich nie doprowadziło do zakończenia stosowania SCIg.

Tabela 83. Ocena bezpieczeństwa; badanie *Gingele 2021*.

Zdarzenie niepożądane	IVIg (%)	SCIg; 3 miesiąc (%)	SCIg, 6 miesiąc (%)	RR (95% CI), p* SCIg, 6 miesiąc vs IVIg	RD (95% CI), p* SCIg, 6 miesiąc vs IVIg
Produkt Hizentra vs IVIg					
Ogólnoustrojowe (N = 41)					
Jakiegokolwiek	23 (56%)	14 (34%)	12 (29%)	0,52 (0,30; 0,90) p = 0,0199	-0,27 (-0,47; -0,06) NNT = 4 (3; 17) p = 0,0107
Ból głowy	13 (32%)	7 (17%)	4 (10%)	0,31 (0,11; 0,87) p = 0,0254	-0,22 (-0,39; -0,05) NNT = 5 (3; 20) p = 0,0109
Wykwity	9 (22%)	5 (12%)	4 (10%)	0,44 (0,15; 1,33) p = 0,1468	-0,12 (-0,28; 0,03) p = 0,1252
Uogólniony świąd	6 (15%)	2 (5%)	1 (2,4%)	0,17 (0,02; 1,32) p = 0,0901	-0,12 (-0,24; 0,00) p = 0,0429
Objawy grypopodobne	4 (10%)	2 (5%)	1 (2,4%)	0,25 (0,03; 2,14) p = 0,2059	-0,07 (-0,18; 0,03) p = 0,1612
Zmęczenie	2 (5%)	1 (2,4%)	3 (7%)	1,50 (0,26; 8,51) p = 0,6471	0,02 (-0,08; 0,13) p = 0,6440

Zdarzenie niepożądane	IVIg (%)	SCIg; 3 miesiąc (%)	SCIg; 6 miesiąc (%)	RR (95% CI), p* SCIg, 6 miesiąc vs IVIg	RD (95% CI), p* SCIg, 6 miesiąc vs IVIg
Inne	5 (12%)	-	2 (5%)	0,40 (0,08; 1,95) p = 0,2562	-0,07 (-0,19; 0,05) p = 0,2317
Miejscowe (N = 41)					
Jakiegokolwiek	5 (12%)	16 (39%)	11 (27%)	2,20 (0,84; 5,77) p = 0,1091	0,15 (-0,02; 0,31) p = 0,0889
Świąd w miejscu iniekcji	-	11 (27%)	8 (20%)	-	-
Obrzęk w miejscu iniekcji	2 (5%)	6 (15%)	3 (7%)	1,50 (0,26; 8,51) p = 0,6471	0,02 (-0,08; 0,13) p = 0,6440
Stwardnienie w miejscu iniekcji	-	6 (15%)	3 (7%)	-	-
Rumień w miejscu iniekcji	1 (2,4%)	6 (15%)	2 (5%)	2,00 (0,19; 21,21) p = 0,5650	0,02 (-0,06; 0,11) p = 0,5556
Ból w miejscu iniekcji	2 (5%)	2 (5%)	1 (2,4%)	0,50 (0,05; 5,30) p = 0,5650	-0,02 (-0,11; 0,06) p = 0,5556
Zakrzepica/zapalenie żył w miejscu iniekcji	2 (5%)	-	-	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W próbie *Vu 2021* podano natomiast, że najczęstszymi AEs związanymi z miejscem podania leku były: ból (87%), obrzęk (80%), rumień (73%), stwardnienie (47%) i świąd (46%). Obserwowane zdarzenia niepożądane miały charakter przemijający i łagodny – były rzadsze po pierwszym miesiącu terapii. U większości chorych nie stwierdzono żadnych zaburzeń w ocenie parametrów laboratoryjnych, z wyjątkiem jednego pacjenta z nasileniem neutropenii, które doprowadziło do przerwania leczenia.

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 publikacji *Kapoor 2021* u dwóch osób zaobserwowano skórne zdarzenia niepożądane – długotrwały świąd i wysypka w miejscu iniekcji. Wymagały one zmiany schematu leczenia, wydłużenia cyklu, przepisania doustnych leków przeciwhistaminowych i podzielenia dawki.

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.

Autorzy badania *Cocito 2011* nie zaobserwowali żadnych zdarzeń niepożądanych podczas leczenia SClg. Wskazano też, że decyzja o podawaniu takiej terapii mogła mieć wpływ na ustąpienie obserwowanych wcześniej bólów głowy i nadciśnienia, które występowały najprawdopodobniej z uwagi na zbyt małą dawkę dzienną. Choć pacjenci nie otrzymywali jak przy podawaniu IVIg chlorowodoru cetyryzyny, nie stwierdzono u nich reakcji alergicznych.

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.

9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego HyQvia z dnia 25 stycznia 2024 roku (*ChPL HyQvia 2024*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane z produktem leczniczym HyQvia były działaniami miejscowymi. Najczęściej zgłaszanymi układowymi działaniami niepożądanymi były ból głowy, zmęczenie i gorączka. Większość z tych działań miała przebieg łagodny do umiarkowanego.

IG 10%

Mogą sporadycznie występować działania niepożądane, takie jak dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, niskie ciśnienie krwi i umiarkowany ból w odcinku lędźwiowo-krzyżowym.

W rzadkich przypadkach immunoglobuliny ludzkie normalne mogą powodować nagły spadek ciśnienia krwi oraz, w odosobnionych przypadkach, wstrząs anafilaktyczny, nawet wówczas, gdy pacjent nie wykazywał nadwrażliwości po wcześniejszym podaniu.

Miejscowe reakcje w miejscu infuzji: obrzęk, bolesność, zaczerwienienie, stwardnienie, miejscowe rozgrzanie, swędzenie, zasinienie i wysypka mogą występować często.

Po podaniu immunoglobuliny ludzkiej normalnej obserwowano przypadki przemijającego aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, przemijających reakcji hemolitycznych, podwyższenia poziomu kreatyniny w surowicy i (lub) ostrej niewydolności nerek.

Rzadko po produktach IVIg oraz SCIg obserwowano reakcje zakrzepowo-zatorowe, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zator płucny oraz zakrzepica żył głębokich.

rHuPH20

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po wprowadzeniu do obrotu rHuPH20 w podobnych postaciach podawanych podskórnie w celu ułatwienia rozprowadzenia i wchłaniania podawanych podskórnie płynów lub produktów leczniczych były łagodne reakcje w miejscu infuzji, takie jak rumień i ból. Reakcją zgłaszaną najczęściej w związku z podskórnym podawaniem dużych objętości płynów był obrzęk.

Przeciwciała przeciw rHuPH20

U 13 spośród 83 osób biorących udział w podstawowym badaniu dotyczącym pierwotnego niedoboru odporności (PID) w co najmniej jednym oznaczeniu w trakcie badania wykryto przeciwciała zdolne do wiązania rHuPH20. Przeciwciała nie miały zdolności neutralizacji rHuPH20. Nie wykazano żadnych czasowych zależności między reakcjami niepożądanymi a obecnością przeciwciał anty-rHuPH20. Nie stwierdzono zwiększenia częstości lub ciężkości reakcji niepożądanych u pacjentów, u których pojawiły się przeciwciała przeciw rHuPH20.

W badaniach klinicznych dotyczących przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej, które obejmowały 196 pacjento-lat obserwacji, co najmniej jeden przypadek wykrycia przeciwciał wiążących anty-rHuPH20 stwierdzono łącznie u 16 ze 132 pacjentów, którzy otrzymali rHuPH20. U jednego pacjenta stwierdzono przejściową obecność przeciwciał neutralizujących w jednym oznaczeniu w 3-letnim okresie obserwacji. Nie odnotowano żadnych problemów dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa w związku z wystąpieniem przeciwciał neutralizujących.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego HyQvia oceniano w 4 badaniach klinicznych (160602, 160603, 160902 i 161101) z udziałem 124 unikalnych pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności, którzy otrzymali 3202 infuzje oraz w 2 badaniach klinicznych (161403 i 161505) z udziałem 100 unikalnych pacjentów z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną, którzy otrzymali 3188 infuzji.

Przedstawiona niżej tabela jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (SOC oraz preferowany poziom terminu). Częstości występowania na infuzję określono z użyciem następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie

dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane leku (ang. *adverse drug reactions*, ADR) są wybierane na podstawie oceny dokonanej przez sponsora. W tabeli przedstawiono wszystkie przypadki wystąpienia ADR (podczas podawania lub po podaniu pierwszej dawki), niezależnie od oceny związku przyczynowego przez badacza. Do celów analizy niektóre preferowane terminy zostały połączone.

Tabela 84. Częstość występowania działań niepożądanych (ADR) na wlew zaobserwowana u pacjentów leczonych produktem HyQvia w badaniach klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, częstość zgłaszania na pacjenta lub na infuzję (ChPL HyQvia 2024).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Częstość na pacjenta	Częstość na infuzję
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często	Często
	Zawroty głowy	Często	Niezbyt często
	Migrena	Często	Niezbyt często
	Drżenia	Często	Niezbyt często
	Parestezje	Często	Niezbyt często
	Incydent naczyniowo-mózgowy i udar niedokrwienny	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia serca	Tachykardia i tachykardia zatokowa	Często	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Podwyższone ciśnienie krwi i nadciśnienie tętnicze	Bardzo często	Niezbyt często
	Niedociśnienie tętnicze	Często	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Często	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo często	Często
	Ból brzucha (w nadbrzuszu, podbrzuszu i tkliwość uciśkowa)	Bardzo często	Często
	Biegunka	Bardzo często	Niezbyt często
	Wymioty	Bardzo często	Niezbyt często
	Rozdęcie brzucha	Często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień	Często	Często
	Świąd	Często	Niezbyt często
	Wysypka, Wysypka rumieniowa, plamista, plamisto-grudkowa i grudkowa)	Często	Niezbyt często
	Pokrzywka	Często	Niezbyt często
	Ból mięśni	Często	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Częstość na pacjenta	Częstość na infuzję
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Bardzo często	Niezbyt często
	Dyskomfort i ból w kończynach	Często	Niezbyt często
	Bóle pleców	Często	Niezbyt często
	Sztywność stawów	Niezbyt często	Niezbyt często
	Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	Często	Niezbyt często
	Ból w pachwinie	Często	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Hemosyderynuria	Często	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje miejscowe	Bardzo często	Bardzo często
	Dyskomfort w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji, ból w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wkłucia i tkliwość	Bardzo często	Często
	Rumień w miejscu infuzji i rumień w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często	Często
	Obrzęk w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, obrzmienie w miejscu infuzji, obrzmienie w miejscu wstrzyknięcia i obrzmienie (miejscowe)	Bardzo często	Często
	Świąd w miejscu infuzji, świąd w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wkłucia i świąd sromu i pochwy	Bardzo często	Często
	Reakcja w miejscu infuzji	Często	Niezbyt często
	Zasinienie w miejscu infuzji, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu infuzji, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu infuzji i zasinienie w miejscu wkłucia naczyniowego	Często	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu infuzji, reakcja w miejscu wstrzyknięcia i reakcja w miejscu wkłucia	Często	Niezbyt często
	Guz w miejscu infuzji, guz w miejscu wstrzyknięcia i guzek w miejscu infuzji	Często	Niezbyt często
	Przebarwienie w miejscu infuzji	Często	Niezbyt często
	Wysypka w miejscu infuzji i wysypka w miejscu wstrzyknięcia	Często	Niezbyt często
	Stwardnienie w miejscu infuzji i stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	Często	Niezbyt często
	Uczucie ciepła w miejscu infuzji	Często	Rzadko
	Parestezje w miejscu infuzji i parestezje w miejscu wstrzyknięcia	Często	Rzadko
	Stan zapalny w miejscu infuzji	Często	Rzadko
	Uczucie ciepła i gorączka	Bardzo często	Często
	Wyciek w miejscu infuzji	Nieznana	Nieznana
	Objawy grypopodobne	Nieznana	Nieznana

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Częstość na pacjenta	Częstość na infuzję
	Astenia, zmęczenie, letarg i złe samopoczucie	Bardzo często	Często
	Dreszcze	Często	Niezbyt często
	Obrzęki, obrzęki obwodowe i obrzmienie (ogólnoustrojowe)	Często	Niezbyt często
	Miejscowy obrzęk, obrzmienie obwodowe i obrzęk skóry	Często	Niezbyt często
	Obrzęki grawitacyjne, obrzęk narządów płciowych, obrzęk moszny i obrzęk sromu i pochwy	Często	Niezbyt często
	Uczucie pieczenia	Niezbyt często	Niezbyt często
	Nadmierna potliwość	Często	Rzadko
Badania diagnostyczne	Dodatni wynik bezpośredniego testu Coombsa i dodatni wynik testu Coombsa	Często	Rzadko

Opis wybranych działań niepożądanych

Najczęstsze miejscowe reakcje obserwowane w podstawowych badaniach klinicznych obejmują ból w miejscu infuzji, rumień w miejscu infuzji i obrzęk w miejscu infuzji. Większość reakcji miejscowych miała łagodne nasilenie i samoograniczający charakter. W badaniach dotyczących pierwotnych niedoborów odporności odnotowano dwa przypadki ciężkich miejscowych działań niepożądanych (ból w miejscu infuzji i obrzmienie w miejscu infuzji), a w badaniach dotyczących przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej wystąpiły 4 przypadki o ciężkim nasileniu (wynaczynienie w miejscu infuzji, stan zapalny w miejscu infuzji, świąd w miejscu infuzji i reakcja w miejscu infuzji). W badaniach dotyczących pierwotnych niedoborów odporności stwierdzono dwa przypadki przemijającego obrzęku narządów płciowych, w tym jeden uznany za ciężki, będące wynikiem dyfuzji produktu leczniczego z miejsca infuzji zlokalizowanego na brzuchu. W badaniach dotyczących przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej wystąpił jeden przypadek obrzęku narządów płciowych o łagodnym nasileniu (obrzemie penisa). Nie zaobserwowano zmian skórnych, które nie ustąpiły w trakcie badania klinicznego.

Dzieci i młodzież

Pierwotne niedobory odporności (PID)

W podstawowym badaniu klinicznym 160603 u 2 z 24 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży całkowity poziom przeciwciał anti-rHuPH20 był równy lub wyższy niż 1:160. U żadnego nie wykryto przeciwciał neutralizujących.

W prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu fazy IV prowadzonym w Europie oceniano 42 uczestników z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do <18 lat), którzy byli wcześniej leczeni immunoglobulinami (badanie 161504). Nie zidentyfikowano nowych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa stosowania. U żadnego uczestnika nie stwierdzono obecności przeciwciał wiążących anti-rHuPH20 (miano ≥ 160). Stwierdzono, że produkt leczniczy HyQvia był bezpieczny i tolerowany przez dzieci i młodzież (w wieku od 2 do <18 lat) z zespołami pierwotnego niedoboru odporności.

Wyniki badań klinicznych wskazywały, że profil bezpieczeństwa, obejmujący charakter, częstość występowania, ciężkość oraz odwracalność reakcji niepożądanych, jest podobny u dorosłych i u dzieci.

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna

Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających produkt HyQvia u dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną.

10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego HyQvia, 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*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono tylko jeden komunikat dla pracowników służby zdrowia dotyczący preparatu HyQvia, z 13 stycznia 2021 roku. Komunikat dotyczył możliwości wystąpienia nieprawidłowego zaciśnięcia kapsła na fiolce z hialuronidazą, dostarczanej w ramach produktu, który jednak nie powinien wpływać na jakość i jałowość produktu, gdyż integralność zamknięcia nie została naruszona (URPL 2024).

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency*, EMA) poświęconej preparatowi HyQvia przedstawiono informacji o ryzyku towarzyszącemu stosowaniu tego preparatu. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u 1 na 10 osób) były reakcje miejscowe, takie jak obrzęk i dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia. Ponadto zaznaczono, że preparat nie powinien być stosowany u chorych z nadwrażliwością na ludzką normalną immunoglobulinę lub hialuronidazę, lub jakiegokolwiek inne składniki preparatu, a także u pacjentów z alergią na inne immunoglobuliny, w szczególności gdy jednocześnie występują u nich deficyty immunoglobuliny A (IgA) oraz obecne są przeciwciała przeciwko IgA. Preparatu nie można podawać dożylnie lub domięśniowo (EMA 2024). W dokumentach komisji PRAC na stronach EMA nie odnotowano dodatkowych informacji o zdarzeniach niepożądanych pojawiających się podczas stosowania preparatu HyQvia.

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* (aktualne na styczeń 2024) dostępnym na stronie FDA przedstawiono najczęstsze (występujące u >5% pacjentów) działania

niepożądane i nieprawidłowości laboratoryjne odnotwane podczas terapii preparatem HyQvia prowadzonej w ramach badań klinicznych wśród pacjentów z CIDP – były to zdarzenia w miejscu podania leku, ból głowy, gorączka, nudności, zmęczenie, obrzęk, świąd, zwiększona aktywność lipazy, bóle brzucha, bóle pleców, bóle w kończynach (FDA 2024).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 1204 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem produktu HyQvia (stan na 14 kwietnia 2024 r.). Do najczęstszych należały (5 najczęstszych) zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 607; 70,3%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 326; 37,8%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 209; 24,2%), zaburzenia układu nerwowego (n = 187; 21,7%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 174; 20,2%) (*EudraVigilance 2024*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach. W bazie zgromadzono zgłoszenia o 173247 działaniach niepożądanych u 84349 chorych stosujących normalną ludzką immunoglobulinę (w bazie raportowane są zdarzenia jedynie dla substancji czynnej, stan na 14 kwietnia 2024 r.). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 39323; 22,7%), zaburzenia układu nerwowego (n = 17587; 10,2%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 15791; 9,1%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 15250; 8,8%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 11857; 6,8%) (*VigiAccess 2024*).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)* (stan na 31 grudnia 2023 roku) odnotowano łącznie 2907 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 1571 (54,0%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 152 (5,2%) zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu preparatu HyQvia, należały (5 najczęstszych): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1500; 51,6%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 1100; 37,8%), zaburzenia układu nerwowego (n = 516; 17,8%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 467; 16,1%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 432; 14,9%) (*FDA 2024a*).

Data ostatniego dostępu: 18 kwietnia 2024 r.

11 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających preparat HyQvia, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę („hyqvia”). Wyszukiwanie przeprowadzono 18 kwietnia 2024 r. i otrzymano 20 trafień w bazie clinicaltrials.gov oraz 10 wyników w bazie clinicaltrialsregister.eu.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano 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, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*). Uwzględniono jedynie badania prowadzone w populacji osób z CIDP.

Ostatecznie uwzględniono jedno badanie spełniających przedstawione powyżej kryteria – było to badanie stanowiące fazę wydłużoną opisanego w niniejszym raporcie badania *ADVANCE-CIDP 1*. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 85. Badania w toku oceniające preparat HyQvia.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT02955355 (EudraCT: 2016-000374-37)	Long-Term Tolerability and Safety of HYQVIA/HyQvia in CIDP	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metodyka: faza wydłużona badania RCT, oceniana jedna grupa chorych, bez zaślepienia ▪ Cel: długoterminowa ocena bezpieczeństwa stosowania preparatu HyQvia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozpoczęcie: 12.12.2016 ▪ Zakończenie: 04.07.2023 ▪ Liczba uczestników: 85 ▪ Sponsor: Baxalta now part of Shire <p>Badanie zakończono, jeszcze nie opublikowano wyników</p>

12 Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 1 przegląd systematyczny (*Racosta 2017*), który potwierdził trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących porównania ogólnie preparatów immunoglobulin podawanych podskórnie oraz dożylnie w leczeniu podtrzymującym.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących preparat HyQvia z zakładanymi komparatorami, zidentyfikowano jednak badania kliniczne, które umożliwiły następujące porównania:

- porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra przez wspólny komparator (PBO), na podstawie badań z randomizacją:
 - HyQvia vs PBO: RCT *ADVANCE-CIDP 1* (*Bril 2023*);
 - Hizentra vs PBO: RCT *PATH* (*van Shaik 2016, van Shaik 2018, Hartung 2020*);
- porównanie pośrednie HyQvia vs immunoglobuliny dożylne IVIg przez wspólny komparator (PBO), na podstawie badań z randomizacją:
 - HyQvia vs PBO: RCT *ADVANCE-CIDP 1* (*Bril 2023*);
 - Immunoglobuliny dożylne IVIg vs PBO: RCT *ICE* (*Hughes 2008*) oraz RCT *Adrichem 2022* (*Adrichem 2022*);
- dodatkowe porównanie celem uzupełnienia prowadzonych analiz o wyniki badań porównujących podskórne podanie IgG (SCIg) z podaniem dożylnym (IVIg) bez identyfikacji preparatu immunoglobuliny podskórnej: *Cocito 2014* (publikacje *Cocito 2014, Cocito 2016*), *Cocito 2011, Cocito 2016a, Gingele 2021, Hadden 2015, Hansen 2023, Kapoor 2021, Markvardsen 2014, Vu 2021, Yoon 2015*.

Wyniki badań oceniających bezpośrednio preparat HyQvia, porównań pośrednich z preparatem Hizentra oraz z IVIg, a także wyniki porównania ogólnie preparatów SCIg vs IVIg (na podstawie badań z grupą kontrolną, niezależnie od metodyki) podsumowano poniżej.

Badanie RCT *ADVANCE-CIDP 1*

Badanie *ADVANCE-CIDP 1* było prospektywną, randomizowaną próbą 3 fazy, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo. Badanie było wielośrodkowe – przeprowadzono je w 54 ośrodkach w 21 krajach, i

trwało od 15 grudnia 2015 roku do 23 lutego 2022 roku. Badanie stanowiło część szerszego programu oceny preparatu HyQvia: część pierwszą, obejmującą fazę z randomizacją i podwójnym zaślepieniem określano jako *ADVANCE-CIDP 1* i jej wyniki przedstawiono w publikacji *Bril 2023*. W badaniu porównano preparat HyQvia (fSCIG10 – 10% podskórnie podawana immunoglobulina) oraz placebo (PBO) w leczeniu podtrzymującym CIDP.

Populacja w badaniu obejmowała dorosłych pacjentów w wieku co najmniej 18 lat, którzy mieli udokumentowane rozpoznanie przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP). Włączani pacjenci musieli wcześniej odpowiedzieć na leczenie immunoglobuliną i otrzymywać stabilną dawkę leczenia immunoglobuliną dożylną (IVIg), równoważną skumulowanej miesięcznej dawce od 0,4 do 2,4 g/kg (włącznie), przez co najmniej 12 tygodni przed skryningiem. Dodatkowo, pacjenci musieli mieć skorygowany wynik w skali INCAT (*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*) od 0 do 7 (włącznie) i wyrazić świadomą zgodę na udział w badaniu.

Do analizy włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakiegokolwiek leczenie podwójnie zaślepienie w ramach badania: 62 pacjentów (100% z tych, którzy otrzymali leczenie HyQvia) i 70 pacjentów (100% z tych, którzy otrzymali placebo). Wiek pacjentów uczestniczących w badaniu wynosił średnio 55 lat w przypadku grupy HyQvia i nieznacznie mniej, 53,9 lat w grupie placebo. Pod względem oceny stanu klinicznego, pacjenci w obu grupach mieli podobny wynik skali INCAT, mediana wyniosła 3 punkty dla obu grup. Wynik oceny skali R-ODS również był zbliżony między grupą HyQvia (mediana 61 punktów) a grupą placebo (mediana 55 punktów). Stosowanie kortykosteroidów w ciągu ostatnich 6 miesięcy było podobne w obu grupach badawczych, oscylując w granicach 10-11% dla każdej grupy. Ogółem, charakterystyki pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy ocenianymi grupami.

Skuteczność kliniczna

Nawrót choroby. Ocena częstości nawrotów była głównym punktem końcowym badania *ADVANCE-CIDP 1*. Nawrót zdefiniowano jako wzrost o ≥ 1 punkt w porównaniu z wartością wyjściową w dwóch kolejnych ocenach wg zmodyfikowanej skali INCAT (*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*), uzyskanych w odstępie maksymalnie 7 dni.

Ogółem, w porównaniu z brakiem leczenia (PBO), HyQvia istotnie zmniejszała nawroty CIDP, gdzie częstość nawrotów wynosiła 9,7% (95% CI: 4,5%; 19,6%), natomiast w grupie placebo: 31,4% (95% CI: 21,8%; 43,0%), RD = -21,8 p.p. (95% CI: -34,5; -7,9), $p = 0,0045$. Oznacza to zmniejszenie ryzyka nawrotu CIDP o blisko 70%: RR = 0,31 (95% CI: 0,13; 0,71), NNT = 5 (95% CI: 3; 12). Analizy wrażliwości

potwierdziły główną analizę, wykazując spójne wyniki – jedynie w przypadku konserwatywnej oceny, gdzie brakujące dane imputowano zdarzeniem nawrotu, różnice pomiędzy ocenianymi grupami nie przekroczyły progu znamienności. **Czas do nawrotu choroby** wynosił 7-217 dni w grupie HyQvia i był istotnie dłuższy w porównaniu do grupy kontrolnej (20-221 dni) ($p = 0,002$).

Pogorszenie funkcjonowania pacjenta (złożony punkt końcowy) było zdefiniowane jako wystąpienie co najmniej jednego z następujących zdarzeń: wzrost o ≥ 1 punkt w dwóch kolejnych ocenach INCAT, spadek siły chwytu (mierzonej wigrametrem Martina w ręce o większej intensywności objawów) o ≥ 8 kPa lub spadek o ≥ 4 punkty w wyniku R-ODS.

Odsetek chorych z pogorszeniem funkcjonowania był niższy w grupie HyQvia i wynosił 37,5% (95% CI: 26,01%; 50,59%) w porównaniu do kontroli: 54,4% (95% CI: 42,66%; 56,70%), różnica nie osiągnęła jednak znamienności statystycznej: RR = 0,69 (95% CI: 0,46; 1,03).

Zmiana wyniku skali oceny niepełnosprawności INCAT (z ang. *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*). Wśród pacjentów otrzymujących HyQvia obserwowano poprawę (zmniejszenie) upośledzenia ruchowego pacjenta mierzonego według skali INCAT, podczas gdy w grupie kontrolnej PBO odnotowano pogorszenie: -0,20 (SD: 0,90) vs 0,20 (SD: 1,30), różnice były istotne statystycznie: MD = -0,40 (95% CI: -0,78; -0,02), $p = 00381$.

Zmiana wyniku skali oceny siły mięśniowej MRC (z ang. *Medical Research Council*). W grupie HyQvia obserwowano poprawę wyniku skali MRC, podczas gdy w grupie kontrolnej pogorszenie: 0,70 (SD: 3,10) vs -0,70 (SD: 5,10). Różnice pomiędzy grupami nie przekroczyły progu istotności statystycznej: MD = 1,40 (95% CI: -0,02; 2,82), $p = 0,0537$.

Zmiana wyniku oceny siły chwytu dłoni. W grupie HyQvia w ocenie obu rąk obserwowano poprawę (zwiększenie) średniej siły chwytu dłoni, podczas gdy w grupie kontrolnej obserwowano tylko nieznaczną poprawę lub pogorszenie – zmiany wyniosły odpowiednio dla ręki bardziej dotkniętej objawami oraz drugiej odpowiednio: 5,90 (SD: 18,60) vs 1,60 (SD: 17,60) oraz 5,20 (SD: 18,40) vs -0,60 (SD: 17,40), w obu porównaniach nie stwierdzono istotnej różnicy między ocenianymi grupami, odpowiednio: MD = 4,30 (95% CI: -1,90; 10,50), $p = 0,1740$ oraz MD = 5,80 (95% CI: -0,33; 11,93), $p = 0,0637$.

Zmiana wyniku skali ogólnej oceny niepełnosprawności R-ODS (z ang. *Rasch-built Overall Disability Scale*). W obu grupach obserwowano pogorszenie wyniku oceny funkcjonowania fizycznego i społecznego R-ODS, ale w przypadku chorych otrzymujących HyQvia było ono niewielkie, natomiast w grupie

kontrolnej – znaczne: -0,90 (SD: 13,31) vs -6,10 (SD: 13,72). Przekładało się to na istotne różnice, wskazujące na korzyść HyQvia: MD = 5,2 (95% CI: 0,5; 9,9), p = 0,03.

Ocena jakości życia i satysfakcji z leczenia. Choć liczbowo wyniki wskazywały na korzyść HyQvia w większości przypadków (podskale kwestionariuszy SF-36 oraz EQ-5D) nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami. W przypadku oceny podskal dotyczących mobilności oraz samoopieki w ramach kwestionariusza EQ-5D, obserwowano istotną statystycznie poprawę po zastosowaniu HyQvia, odpowiednio MD = -0,20 (95% CI: -0,39; -0,01), p = 0,0347 oraz MD = -0,30 (95% CI: -0,49; -0,11), p = 0,0017.

W badaniu obserwowano istotnie wyższą satysfakcję pacjenta z otrzymanego leczenia w grupie HyQvia w skali TSQM-9 (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*) w porównaniu do placebo: MD = 9,60 (95% CI: 0,25; 18,95), p = 0,0442. Ogółem, podobny odsetek pacjentów deklarował preferencje odnośnie otrzymywanego leczenia, natomiast bardzo niewielu pacjentów w obu grupach stwierdziło, że preferuje uprzednio stosowane leczenie. Znaczna większość (>80%) pacjentów w obu grupach deklarowała chęć kontynuacji stosowanego leczenia. W żadnym przypadku nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi grupami.

Bezpieczeństwo

W badaniu klinicznym *ADVANCE-CIDP 1* łącznie zgłoszono 491 zdarzeń niepożądanych (AEs), które dotknęły 89 pacjentów. Średnia częstość występowania AEs na infuzję wyniosła 0,39, co przekłada się na 3,72 zdarzenia na pacjenta oraz 8945,42 zdarzeń na 1000 pacjento-lat. Istotnie więcej pacjentów otrzymujących HyQvia doświadczyło AEs (79,0%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (57,1%): RR = 1,38 (95% CI: 1,09; 1,760, NNH = 5 (3; 16), p = 0,0081. Mimo większej częstości występowania AEs w grupie HyQvia, większość z nich była łagodna lub umiarkowana (62,1%), miejscowa i nie wymagała przerwania infuzji (przerwanie z powodu nietolerancji nastąpiło jedynie w przypadku 4 chorych, 0,3%) i ustępowała bez powikłań.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (*casually related*) odnotowano u 19 pacjentów (27,1%) w grupie placebo oraz u 38 pacjentów (61,3%) w grupie HyQvia – stanowiło to istotną różnicę i wskazywało na wzrost ryzyka po stronie leczenia aktywnego: RR = 2,26 (95% CI: 1,47; 3,48), NNH = 3 (95% CI: 2; 6), p = 0,0002. Najczęściej zgłaszanymi AEs związanymi z leczeniem, które wystąpiły u ponad 5% pacjentów, były ból głowy, nudności oraz miejscowe AEs, w tym ból, zaczerwienienie, świąd i obrzęk w miejscu infuzji. Wśród miejscowych AEs obserwowano szczególnie mocno zwiększone ryzyko wystąpienia

zaczerwienienia w miejscu iniekcji, RR = 30,43 (95% CI: 1,85; 501,49), $p = 0,0169$, oraz świąd w miejscu wstrzyknięcia/infuzji, RR = 19,16 (95% CI: 1,13; 325,28), $p = 0,0410$.

Ogółem, ciężkie AEs (SAEs) zgłoszono u 7 pacjentów (5,3%), przy czym występowały one rzadziej w grupie HyQvia (3,2%) niż w grupie placebo (7,1%), ale różnice te nie były istotne statystycznie ($p = 0,3313$).

HyQvia vs Hizentra –porównanie pośrednie

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy HyQvia z produktem Hizentra. W związku z tym zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego przez wspólny komparator – placebo.

Do porównania użyto badania *ADVANCE-CIDP 1* (po stronie HyQvia) oraz zidentyfikowanego badania RCT porównującego preparat Hizentra z placebo (badanie *PATH*). Oba badania (*ADVANCE-CIDP 1* po stronie preparatu HyQvia oraz *PATH* po stronie preparatu Hizentra) stanowiły wieloośrodkowe próby kliniczne z poprawnie przeprowadzoną randomizacją, z równoległymi grupami i utrzymanym podwójnym zaślepieniem (placebo).

Liczebności poszczególnych grup analizowanych w badaniach były zbliżone, choć nieco większe w badaniu *ADVANCE-CIDP 1* (HyQvia N = 67, PBO N = 71), niż *PATH* (N = 57 lub 58, w zależności od grupy). W analizie skuteczności i bezpieczeństwa obu badań uwzględniono wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali leczenie. W badaniu *PATH* oceniano dwie grupy preparatu Hizentra: dawkę 200 mg oraz 400 mg, obie zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim.

Badania miały zbliżoną metodyką, ale istniały pewne różnice mogące stanowić ograniczenia. W prowadzonym porównaniu pośrednim wykorzystano dane z okresów z randomizacją, w ramach których oba preparaty były porównywane z placebo (w praktyce, z brakiem leczenia immunoglobulinami). Niemniej jednak, strategia stosowana w metodyce badania *PATH* prowadziła do różnic w populacji ocenianej w obu badaniach: w pierwszym etapie próby *PATH* wyselekcjonowano pacjentów zależnych od immunoglobulin, i tacy pacjenci poddawani byli randomizacji – takiej selekcji nie prowadzono w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*. W wyniku różnego podejścia do testowania zależności od immunoglobulin, należy spodziewać się istotnej heterogeniczności grup placebo obu badań. Pomimo tego faktu, prowadzone porównania powinny stanowić konserwatywną ocenę, gdyż spodziewane jest zawyżenie efektywności preparatu Hizentra przez porównanie z grupą kontrolną, która ma udowodnioną zależność od immunoglobulin, oraz zaniżanie efektywności preparatu HyQvia przez porównanie z grupą kontrolną, która

uwzględnia również pacjentów z brakiem zależności od takiego leczenia (różnice te jednak powinny być częściowo kompensowane oceną parametrów względnych). Dodatkowo, w badaniu *PATH* część wyników prezentowano w postaci median z odstępem międzykwartylowym, więc (aby porównać wyniki z badaniem *ADVANCE CIDP 1*) dane te przeliczano na średnie i odchylenia standardowe, które stanowią jedynie przybliżenie i mogły ograniczać możliwość wnioskowania na podstawie uzyskanych wyników.

Skuteczność kliniczna

Nawrót choroby. W porównaniu z preparatem Hizentra 200 mg, preparat HyQvia zmniejszał liczbowo ryzyko nawrotu choroby o około połowę, ale wynik nie przekroczył progu istotności statystycznej: RR = 0,52 (95% CI: 0,20; 1,33). Z kolei, w porównaniu z Hizentra 400 mg wynik był liczbowo bliższy jedności, co wskazuje na podobny efekt obu tych terapii: RR = 0,91 (95% CI: 0,33; 2,52).

Zmiana wyniku skali oceny niepełnosprawności INCAT. W obu badaniach obserwowano istotną poprawę (zmniejszenie) wyniku skali INCAT względem placebo i efekt był liczbowo zbliżony, co przekładało się na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatami HyQvia oraz Hizentra 200 mg w prowadzonym porównaniu pośrednim: MD = 0,25 (95% CI: -0,33; 0,83). Z uwagi na wynik obliczonej średniej i jej odchylenia (0 w obu przypadkach), nie udało się wykonać obliczeń dla wyższej dawki leku Hizentra.

Zmiana wyniku skali ogólnej oceny niepełnosprawności R-ODS. Wyniki porównania pośredniego preparatu HyQvia z preparatem Hizentra, niezależnie od dawki, wskazywały na brak istotnych różnic w zmianie wyniku skali R-ODS: MD = 1,02 (95% CI: -4,85; 6,89) dla porównania z Hizentra 200 mg, oraz MD = -1,86 (95% CI: -7,56; 3,83) dla porównania z Hizentra 400 mg.

Zmiana wyniku skali oceny siły mięśniowej MRC. W ocenie zmian skali MRC prowadzonej w porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami: MD = -1,31 (95% CI: -3,32; 0,71) dla porównania HyQvia vs Hizentra 200 mg, oraz MD = -0,95 (95% CI: -2,90; 0,99) dla porównania HyQvia z Hizentra 400 mg.

Zmiana wyniku oceny siły chwytu dłoni. W ocenie dłoni dominującej/bardziej dotkniętej chorobą, różnice pomiędzy preparatami HyQvia i Hizentra 200 mg wyniosły -4,32 (95% CI: -12,50; 3,87) kPa, natomiast pomiędzy HyQvia oraz Hizentra 400 mg -2,75 (95% CI: -10,49; 5,00) kPa. W ocenie siły chwytu dłoni niedominującej/mniej dotkniętej objawami, w porównaniu preparatów HyQvia oraz Hizentra 200 mg różnica wyniosła -3,48 (-12,22; 5,26) kPa, natomiast w porównaniu z preparatem Hizentra w dawce

400 mg różnica wynosiła -3,77 (95% CI: -12,08; 4,54) kPa. W żadnym przypadku obserwowane wyniki nie były znamienne statystycznie, co świadczy o braku istotnych różnic między interwencjami.

Ocena jakości życia – zmiany wyniku skali EQ-VAS. Wynik porównania pośredniego wskazywał na brak istotnych różnic pomiędzy obiema immunoglobulinami, co oznaczało podobną jakość życia pacjentów leczonych preparatem HyQvia lub Hizentra: MD = -4,63 (95% CI: -14,52; 5,27) dla porównania z Hizentra 200 mg oraz MD = -8,56 (95% CI: -17,87; 0,74) dla porównania z Hizentra 400 mg.

Preferencje pacjenta odnośnie leczenia. Porównanie pośrednie preparatu HyQvia oraz Hizentra nie wykazało istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych preferujących terapię podskórną: RR = 0,69 (95% CI: 0,43; 1,12) dla porównania HyQvia vs Hizentra 200 mg, RR = 0,67 (95% CI: 0,41; 1,08) dla porównania vs Hizentra 400 mg, jak również w odsetku chorych preferujących wcześniej stosowaną terapię dożylną: RR = 1,59 (95% CI: 0,42; 6,04) oraz RR = 1,44 (95% CI: 0,38; 5,42) dla porównania odpowiednio z preparatem Hizentra w dawce 200 mg i 400 mg.

Bezpieczeństwo

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych pomiędzy preparatem HyQvia a preparatem Hizentra w dawce 200 mg: RR = 0,75 (95% CI: 0,03; 19,62), oraz preparatem Hizentra w dawce 400 mg: RR = 1,13 (95% CI: 0,04; 32,42). Również ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością wśród pacjentów otrzymujących preparat HyQvia oraz Hizentra 20mg, RR = 0,75 (95% CI: 0,03; 19,62), oraz Hizentra 400 mg: RR = 1,13 (95% CI: 0,04; 32,42).

W ramach prowadzonego porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w ryzyku pojawienia się reakcji miejscowych – w porównaniu preparatów HyQvia i Hizentra w dawce 200 mg ryzyko względne wynosiło 3,28 (95% CI: 0,68; 15,96) i nie było istotne statystycznie. Podobnie, w porównaniu z preparatem Hizentra 400 mg, obserwowane różnice nie były istotne: RR = 2,13 (95% CI: 0,46; 9,93).

HyQvia vs immunoglobulina dożylna (IVIg) – porównanie pośrednie

W porównaniu pośrednim HyQvia vs IVIg poprzez wspólny komparator – placebo, uwzględniono 3 badania: oceniające efektywność kliniczną HyQvia – badanie *ADVANCE-CIDP 1* oraz próby oceniające IVIg – badania *ICE* oraz *Adrichem 2022*) w leczeniu podtrzymującym u chorych z rozpoznaniem przewlekłej

zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. Badania stanowiły wielośrodkowe próby kliniczne z poprawnie przeprowadzoną randomizacją, z równoległymi grupami i utrzymanym podwójnym zaślepieniem (placebo), z okresem obserwacji (dla etapów, w których oceniano randomizowane grupy w porównaniu z placebo) wynoszącym 24 tygodnie.

Liczebności poszczególnych grup analizowanych w uwzględnionych próbach były nieco mniejsze w badaniu *ICE* (IVIg N = 43, PBO N = 31), niż *ADVANCE-CIDP 1* (HyQvia N = 67, PBO N = 71). Najmniejszym badaniem była próba *Adrichem 2022*, gdzie uwzględniono 31 chorych w grupie IVIg oraz 29 w grupie PBO.

Skuteczność kliniczna

Nawrót choroby. W porównaniu pośrednim preparatu HyQvia z IVIg w leczeniu podtrzymującym nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania nawrotów choroby RR = 0,78 (95% CI: 0,23; 2,64).

Zmiana wyniku skali oceny niepełnosprawności INCAT. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zmianie wyniku skali INCAT od wartości wyjściowej pomiędzy grupami otrzymującymi HyQvia oraz IVIg: MD = -0,10 (95% CI: -0,89; 0,69). Obserwacje te potwierdził również wynik analizy wrażliwości: MD = 0,10 (95% CI: -0,70; 0,90).

Zmiana wyniku oceny siły chwytu dłoni. Porównanie HyQvia vs IVIg nie wykazało istotnych różnic w zmianie siły chwytu dłoni dominującej/bardziej dotkniętej: MD = -1,66 (95% CI: -10,30; 6,99). Analiza wrażliwości prowadziła do podobnych wniosków: MD = -1,39 (95% CI: -9,36; 6,58).

Również w ocenie zmian siły uchwytu w ręce mniej dotkniętej objawami/niedominującej nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem HyQvia a IVIg, zarówno w wariancie podstawowym oceny, MD = 0,50 (95% CI: -10,98; 11,98), jak i w wariancie analizy wrażliwości: MD = 0,00 (95% CI: -11,64; 11,64).

Zmiana wyniku skali oceny siły mięśniowej MRC. W wyniku porównania pośredniego nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy preparatem HyQvia a IVIg w zmianie wyniku skali MRC: MD = -0,40 (95% CI: -3,04; 2,24), co zostało również potwierdzone wynikiem analizy wrażliwości: MD = -0,60 (95% CI: -3,30; 2,10).

Ocena jakości życia – skala SF-36. W wyniku porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem HyQvia, a immunoglobuliną stosowaną dożylnie w zmianie wyniku podskali SF-36 oceniającej objawy fizyczne : MD = 1,50 (95% CI: -4,10; 7,10). Obserwacje te potwierdziły wyniki analizy wrażliwości: MD = 1,50 (95% CI: -4,18; 7,18). Nie odnotowano istotnych różnic w jakości życia pacjentów opartej na objawach psychicznych: MD = 5,60 (95% CI: -1,27; 12,47), co potwierdzono w analizie wrażliwości: MD = 5,60 (95% CI: -1,47; 12,67).

Bezpieczeństwo

Ogółem, zakończenie udziału w badaniu w wyniku pojawienia się zdarzeń niepożądanych były bardzo rzadkie w obu badaniach, co może wpływać na wiarygodność prowadzonego oszacowania (z uwagi na małą liczbę zdarzeń, oszacowane przedziały ufności były bardzo szerokie). W ramach porównania pośredniego nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 13,97 (95% CI: 0,29; 675,46), co wskazuje na podobny profil bezpieczeństwa.

Immunoglobuliny podskórne SClg versus dożylnie IVlg – dodatkowa analiza uzupełniająca

Uzupełniająco wykonano także ogólne porównanie immunoglobulin podskórnych z dożylnymi w leczeniu podtrzymującym (na podstawie badań bezpośrednio prowadzących takie porównanie, w większości oceniających okres stosowania SClg w odniesieniu do wcześniejszego podawania IVlg). W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym zidentyfikowano 11 publikacji opisujących 10 badań – *Cocito 2014* (publikacje *Cocito 2014*, *Cocito 2016*), *Cocito 2011*, *Cocito 2016a*, *Gingele 2021*, *Hadden 2015*, *Hansen 2023*, *Kapoor 2021*, *Markvardsen 2014*, *Vu 2021*, *Yoon 2015*, które spełniły kryteria włączenia do porównawczej ogólnej oceny SClg z IVlg w leczeniu podtrzymującym CIDP (bez względu na rodzaj stosowanego preparatu SClg, choć w trzech z nich stosowano produkt Hizentra, z którym wykonano porównanie pośrednie nie wykazując znamienych różnic w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa – *Hadden 2015*, *Gingele 2021* i *Vu 2021*).

Największą próbę (66 chorych z CIDP) stanowiło badanie *Cocito 2014*, opisane w publikacjach *Cocito 2014* oraz *Cocito 2016*. Nieco mniej pacjentów uwzględniono w badaniach *Gingele 2021*, *Vu 2021*, *Hansen 2023*, *Kapoor 2021* i *Markvardsen 2014* (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) – od 15 do 41. Pozostałe próby były opisami przypadków, w których przedstawiono analizę 3-8 chorych z CIDP. W większości wypadków badania umożliwiły porównania

wyników tych samych chorych po terapii IVIg stosowanej przed włączeniem w odniesieniu do leczenia SCIg analizowanego w próbie. Tylko badanie *Hansen 2023* było próbą z grupą kontrolną, która umożliwiła zestawienie pacjentów otrzymujących IVIg przez co najmniej 3 cykle oraz pacjentów leczonych SCIg (w jednej z tabel zaprezentowano wyniki oceny neuropatii po roku obu terapii). Łącznie uwzględniono w nich 230 pacjentów z CIDP. W większości włączonych badań okres obserwacji mieścił się w przedziale od około pół roku do 2 lat. 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.

W metaanalizach przeprowadzonych dla porównania SCIg z IVIg nie stwierdzono znamienych różnic między tymi interwencjami w zakresie punktów końcowych możliwych do porównania ilościowego: zmiany **siły mięśniowej ocenianej wg MRC**: MD = 0,79 (95% CI: -0,02; 1,61), p = 0,0572, zmiany **ogólnej oceny niepełnosprawności związanej z neuropatią ONLS**: MD = -0,59 (95% CI: -1,30; 0,12), p = 0,1050, zmiany **upośledzenia ruchowego wg INCAT**: MD = -0,01 (95% CI: -0,38; 0,35), p = 0,9466, zmiany **codziennego funkcjonowania chorego analizowanego przy użyciu I-RODS** (zarówno w skali centylowej, jak i w postaci surowych wartości): odpowiednio MD = 1,36 (95% CI: -5,18; 7,89), p = 0,6841 i MD = -0,34 (95% CI: -3,51; 2,82), p = 0,8309 oraz zmiany **w czasie pokonywania dystansu 25 stóp (test T25-FW)**: MD = 0,11 (95% CI: -1,23; 1,45), p = 0,8696. Wskazać trzeba, że w większości przypadków wyniki liczbowe wskazywały na korzyść SCIg. 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 badaniach *Cocito 2014* i *Vu 2021*, wskazującej na znamienne różnice na korzyść SCIg oraz analizy siły motorycznej mięśni w próbie *Vu 2021*, również potwierdzającej lepszą skuteczność SCIg. W ramach oceny **bezpieczeństwa** wykazano ogółem, że w większości przypadków częstość występowania poszczególnych ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych była mniejsza podczas stosowania SCIg w porównaniu do okresu leczenia IVIg (dla oceny jakichkolwiek AEs i ból głowy różnice między interwencjami były znamienne), natomiast w przypadku AEs miejscowych większa (w żadnym przypadku różnice nie były istotne statystycznie). Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter przemijający i łagodny, a w jednej z prób w ogóle nie zaobserwowano AEs podczas terapii SCIg.

13 Dyskusja

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (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 HyQvia 2024).

Leczenie jest objawowe i ma na celu zredukowanie objawów neurologicznych, utrzymanie długotrwałej remisji oraz zapobieganie nawrotom choroby. W terapii najczęściej stosuje się leki immunomodulacyjne (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 w ramach hospitalizacji, 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 uznaje się za korzystne 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 (APD HyQvia 2024). 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. HyQvia to lek zawierający immunoglobulinę ludzką normalną i rekombinowaną hialuronidazę ludzką. HyQvia jest pierwszą

i jedyną immunoglobuliną do ułatwionego podawania podskórnego, z unikalną formulacją, umożliwiającą podanie większych objętości w krótszym czasie (fSCIG). Zawiera immunoglobuliny (Ig) pobrane z ludzkiego osocza. Drugi składnik produktu leczniczego HyQvia, hialuronidaza (rHuPH20), miejscowo, tymczasowo i odwracalnie modyfikuje kwas hialuronowy w tkance podskórnej, pomagając zwiększyć dyspersję i absorpcję IG do krwiobiegu. Zastosowanie hialuronidazy ma wpływ na zwiększenie biodostępności leku. Wykazano, że w porównaniu do konwencjonalnych SCIG biodostępność dla leku HyQvia jest dużo wyższa, na poziomie >90% vs. 65-59% przy zastosowaniu SCIG. Co istotne przy podaniu produktu leczniczego HyQvia osiągnano stężenia minimalne (*through level*) Ig zbliżone do tych po podaniu dożylnym (*Brill 2023, Joles 2013*).

Produkt leczniczy HyQvia umożliwia podskórne podawanie dużych objętości IgG (do 600 ml [60 g] na miejsce infuzji, dzięki czemu może być podawany rzadziej niż inne produkty SCIG (*Brill 2023, Joles 2013*). Preparat HyQvia podaje się podskórnie co trzy lub cztery tygodnie w porównaniu do cotygodniowego podawania standardowej immunoglobuliny podskórnej (*Mirasol 2024, Takeda HyQvia 2024*). Ponadto, w porównaniu z IVIg, podskórny sposób podawania HyQvia zmniejsza ryzyko występowania ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych (tj. bóle głowy, zmęczenie, nudności, gorączka) i umożliwia leczenie w warunkach domowych, co niewątpliwie przekłada się na wzrost jakości życia leczonych pacjentów i przynosi oszczędności dla systemu opieki zdrowotnej.

Niniejszy raport miał na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa leku HyQvia – ludzkiej normalnej immunoglobuliny podawanej podskórnie (wraz ludzką rekombinowaną hialuronidazą, ułatwiającą penetrację tkanki podskórnej przez lek), w leczeniu podtrzymującym CIDP, po stabilizacji za pomocą IVIg, w ramach programu lekowego. Należy podkreślić, że CIDP zaliczane jest do chorób rzadkich (*Orphanet 2024*), przez co dostępne dane kliniczne umożliwiające ocenę zarówno IVIg jak i SCIG w leczeniu podtrzymującym ograniczone.

Preparat Hizentra uznano za właściwy komparator dla ocenianego preparatu HyQvia, gdyż jest to również immunoglobulina podawana podskórnie, refundowana ze środków publicznych w ramach programu B.67 we wskazaniu tożsamym z wnioskowanym. Dodatkowo, zgodnie z zapisami programu lekowego B.67 u części pacjentów możliwe jest stosowanie w ramach terapii podtrzymującej immunoglobulin dożylnych. W związku z tym zdecydowano o uwzględnieniu postaci dożylnej immunoglobulin jako dodatkowego komparatora w ramach analizy klinicznej, celem szerszej oceny klinicznej. Leczenie z zastosowaniem immunoglobulin podawanych dożylnie nie będzie stanowić komparatora w analizie ekonomicznej, gdyż z uwagi na długi, blisko 4-letni okres refundacji (od września 2020 r.) produktu

leczniczego Hizentra (preparatu SCIg) w programie lekowym we wskazaniu analogicznym do wnioskowanego dla ocenianej interwencji można wnioskować o jego ugruntowanej pozycji rynkowej jako opcji leczenia chorych na CIDP, założono zatem, iż Hizentra wyznacza rzeczywiste zapotrzebowanie na immunoglobuliny podskórne w terapii podtrzymującej u pacjentów z CIDP, co w przypadku objęcia refundacją leku HyQvia (preparatu fSCIg) przekładać się będzie na sytuację, w której to od leku Hizentra a nie od IVIg przejmowane będą udziały rynkowe. Innymi słowy, w sytuacji objęcia refundacją produktu leczniczego HyQvia populacja chorych włączanych na terapię podtrzymującą formą podskórną nie zwiększy się, a jedynie nastąpi jej podział na stosujących SCIg lub fSCIg. (*APD HyQvia 2024*).

Przeprowadzono systematyczny przegląd dostępnych badań i w jego wyniku odnaleziono jedną próbę kliniczną z randomizacją – badanie *ADVANCE-CIDP 1*, porównujące preparat HyQvia z placebo. Przegląd systematyczny pozwalał również na identyfikację badań dla założonych komparatorów i z uwagi na fakt, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących preparat HyQvia z wybranymi komparatorami, analizę kliniczną poszerzono o badania z randomizacją umożliwiające porównanie pośrednie preparatu HyQvia z preparatem Hizentra oraz z immunoglobulinami podawanymi dożylnie, przez wspólny komparator (placebo). Dodatkowo, w ramach uzupełnienia prowadzonych analiz, celem przedstawienia ogólnego trendu we wzajemnej skuteczności i bezpieczeństwa podskórnych oraz dożylnych immunoglobulin uwzględniono również badania (niezależnie od metodyki) umożliwiające ogólną ocenę SCIg versus IVIg (niezależnie od rodzaju stosowanego preparatu).

Badanie *ADVANCE-CIDP 1 (Bril 2023)* było stosunkowo dużą (138 chorych) próbą kliniczną z randomizacją, wieloośrodkową, mającą na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu HyQvia u pacjentów z CIDP, w porównaniu z brakiem leczenia dożylnymi immunoglobulinami (grupa placebo) i stanowiło część większego programu oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa preparatu HyQvia. Leczenie preparatem podskórnym immunoglobuliny HyQvia istotnie zmniejszało ryzyko nawrotów choroby u pacjenta (według zmian skali INCAT), a także odsuwało zdarzenie nawrotu w czasie. W badaniu obserwowano również istotną poprawę wyniku skali INCAT oraz R-ODS, oceniających ogólnie funkcjonowanie pacjenta, ale różnice w zmianie siły chwytu dłoni oraz wyniku skali MRC, która również wyrażała siłę mięśni pacjenta, nie przekroczyły progu znamienności statystycznej. Podobnie, różnice w jakości życia pacjentów, choć liczbowo wskazujące na leczenie aktywne, nie przekroczyły progu znamienności, natomiast odnotowano wyższą satysfakcję pacjentów z otrzymywanej terapii. W profilu bezpieczeństwa obserwowano częściej zdarzenia niepożądane po stronie leczenia aktywnego, jednak w większości istotne różnice dotyczyły ryzyka wystąpienia reakcji miejscowych, związanych ze sposobem administracji leczenia (zaczerwienienia, świąd) – nie obserwowano natomiast różnic w częstości występowania

ciężkich zdarzeń niepożądanych. W świetle badania należy więc uznać, że podskórne podanie immunoglobuliny jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w leczeniu podtrzymującym pacjentów z CIDP, co zostało już wykazane między innymi dla preparatu Hizentra, obecnie refundowanego preparatu podskórnego będącego komparatorem dla ocenianego leczenia.

Dane dotyczące porównania SCIG z IVIg są ograniczone do małych badań rzeczywistej praktyki klinicznej (maksymalnie 66 pacjentów), w tym raportów odnośnie serii przypadków chorych przechodzących z IVIg na SCIG. Odnaleziony przegląd systematyczny *Racosta 2017* także przedstawiał w miarę 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 wspomnianych źródeł wskazują na podobny efekt terapeutyczny SCIG co IVIg, a także na korzystniejszy profil bezpieczeństwa, w szczególności względem ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych.

Wykorzystując dane z badania *ADVANCE-CIDP 1* oraz badania *PATH*, które było randomizowaną próbą kliniczną porównującą preparat Hizentra z placebo, przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólny komparator dla wybranych punktów końcowych (obecnych w obu ocenianych badaniach). W zakresie ocenianych parametrów, odnotowano podobną skuteczność obu ocenianych preparatów – preparaty HyQvia i Hizentra podobnie wpływały na częstość nawrotu choroby, zmiany skal INCAT, R-ODS oraz MRC, siłę chwytu dłoni pacjentów oraz ich jakość życia. Oba preparaty (HyQvia i Hizentra) charakteryzował podobny profil bezpieczeństwa. Należy mieć jednak na uwadze, że porównanie pośrednie obarczone było ryzykiem błędu, w szczególności w przypadku oceny punktów końcowych ciągłych – po stronie badania *PATH* raportowano wyniki w postaci median i odstępów międzykwartylowych, natomiast po stronie badania *ADVANCE-CIDP 1* – w postaci średnich wraz z ich odchyleniem standardowym. Konieczne było więc obliczenie przybliżonych wartości średnich i ich odchylenia standardowego na podstawie dostępnych median i odstępów międzykwartylowych, które następnie wykorzystano w obliczeniach, co ograniczało możliwość interpretacji wyników, jednak zaznaczyć należy, że oba preparaty są w zasadzie tą samą substancją, podawaną w ten sam sposób (różnicuje je w zasadzie ułatwiony przy pomocy hialuronidazy wlew w przypadku preparatu HyQvia, zapewniający korzyści pozakliniczne w postaci zmniejszenia częstości i liczby miejsc wkłuć oraz czasu infuzji), więc należy spodziewać się podobnej skuteczności obu preparatów.

W porównaniu preparatu HyQvia z immunoglobulinami podawanymi dożylnie wykorzystano dane z badania *ADVANCE-CIDP 1* oraz dane z dwóch badań oceniających porównanie dożylnych immunoglobulin z placebo – *ICE* oraz *Adrichem 2022*. Należy zaznaczyć, że badania *Adrichem 2022* charakteryzowało się

pewnym ograniczeniem – w grupie kontrolnej tego badania przez pierwsze 8 tygodni obecne były stopniowo wycofywane immunoglobuliny, co mogło zaburzać prowadzone porównanie. Niemniej jednak, jedyne dane z tego badania, które można było wykorzystać w porównaniu pośrednim dotyczyły zmiany siły chwytu dłoni oraz oceny jakości życia według skali SF-36, więc ograniczenie nie dotyczyło wszystkich ocenianych punktów końcowych. W porównaniu z dożylnymi immunoglobulinami, preparat HyQvia charakteryzował się podobną skutecznością – nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami w zakresie nawrotu choroby, zmiany wyniku skal INCAT oraz MRC, zmian siły chwytu dłoni oraz oceny jakości życia. Ponadto, nie odnotowano również różnic w bezpieczeństwie dla oceny ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia badania.

14 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono tylko jedną próbę kliniczną z randomizacją (badanie *ADVANCE-CIDP 1*), w której bezpośrednio porównano preparat HyQvia z placebo w leczeniu podtrzymującym chorych na CIDP, należy podkreślić, że CIDP zaliczane jest do chorób rzadkich (*Orphanet 2024*), a zatwierdzenie nowego wskazania dla leku HyQvia w USA nastąpiło 16 stycznia 2024 roku przez co dostępność badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej jest ograniczona;
- Nie odnaleziono badań klinicznych, które bezpośrednio porównywałyby ocenianą interwencję (preparat HyQvia) z alternatywnym preparatem immunoglobulin podawanym podskórnie (Hizentra) oraz immunoglobulinami podawanymi w postaci dożylniej (IVIg), które były rozpatrywane w niniejszej analizie jako komparatory – w związku z tym porównanie obu tych interwencji przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie, które charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie, szczególnie gdy występują różnice w populacjach uwzględnionych w badaniach włączanych do porównania pośredniego – niemniej jednak, starano się analizować potencjalne źródła heterogeniczności, a dodatkowe analizy wrażliwości miały na celu zmniejszenie niepewności co do wniosków płynących z porównania pośredniego. Uzupełniająco wykonano także ogólne porównanie immunoglobulin podskórnych (bez względu na rodzaj preparatu) z dożylnymi w leczeniu podtrzymującym (w większości na podstawie badań oceniających okres stosowania SClg w odniesieniu do wcześniejszego podawania IVIg). (bez względu na rodzaj stosowanego preparatu SClg, choć w trzech z nich stosowano produkt Hizentra, z którym wykonano porównanie pośrednie nie wykazując znamienych różnic w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa – *Hadden 2015, Gingele 2021 i Vu 2021*);
- Również w ramach poszukiwania badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego zidentyfikowano tylko pojedyncze badania – jedno umożliwiające porównanie preparatu HyQvia z preparatem Hizentra, oraz dwa pozwalające na porównanie preparatu HyQvia z immunoglobulinami podawanymi dożylnie; stosunkowo mała liczba badań ograniczała zakres przeprowadzonego porównania pośredniego.

Ograniczenia odnalezionych badań

- W badaniu *ADVANCE-CIDP 1* obserwowano podobną częstość nawrotów choroby wśród chorych otrzymujących preparat HyQvia (9,7%), co w badaniach oceniających IVIg (13%) oraz inne SCIg (19%-33%), ale obserwowane różnice względem grupy placebo były wyraźnie niższe niż raportowane w innych badaniach (22% vs 32% dla IVIg oraz 23-37% dla SCIg) – autorzy badania argumentowali, że różnice te mogły wynikać z faktu, że pacjenci z badania *ADVANCE-CIDP 1* nie byli wstępnie selekcyonowani pod względem zależności od IVIg, co miało miejsce w innych badaniach, przez co populacja uwzględniona w badaniu *ADVANCED-CIDP 1* obejmowała pacjentów o większym prawdopodobieństwie utrzymania remisji choroby, co prowadziło do zmniejszenia różnic względem grupy placebo; fakt ten może utrudniać porównanie wyników badania z pozostałymi badaniami (co częściowo jest kompensowane oceną parametrów względnych w porównaniu pośrednim), jednak, jak argumentują autorzy, podejście takie sprawiało, że populacja badania *ADVANCED-CIDP 1* bardziej odpowiadała warunkom rzeczywistej praktyki klinicznej;
- Z powodu pandemii COVID-19, badanie *ADVANCED-CIDP 1* zakończyło przedwcześnie rekrutację pacjentów, co mogło ograniczyć wyniki badania, w szczególności w zakresie oceny bezpieczeństwa (ocena skuteczności przy zaktualizowanych założeniach wciąż zapewniała wystarczającą moc statystyczną do testowania głównych punktów końcowych badania) – niemniej jednak, obecnie prowadzona faza wydłużona badania, poświęcona ocenie bezpieczeństwa, pozwoli na bardziej wiarygodną ocenę (w przypadku niektórych pacjentów, okres obserwacji w tej fazie wyniesie do 6 lat);
- W uwzględnianym w porównaniu pośrednim badaniu *PATH*, w ocenie wykorzystano dane z fazy z randomizacją tego badania, która odpowiadała porównaniu ocenianemu w ramach badania *ADVANCE-CIDP 1*; faza ta była trzecią fazą tego badania i obejmowała pacjentów, którzy wcześniej zostali wyselekcjonowani względem konieczności stosowania dożylnych immunoglobulin, co sprawiało, że w grupie placebo pacjenci mieli większe ryzyko nawrotu choroby niż w grupie placebo badania *ADVANCE-CIDP 1*, co mogło bezpośrednio wpływać na wyniki porównania pośredniego (choć było kompensowane oceną parametrów względnych); a przeprowadzone porównania mogą stanowić konserwatywną ocenę, gdyż spodziewane jest zawyżenie efektywności preparatu Hizentra przez porównanie z grupą kontrolną, która ma udowodnioną zależność od immunoglobulin, oraz zaniżanie efektywności preparatu HyQvia przez porównanie z grupą kontrolną, która uwzględnia również pacjentów z brakiem zależności od immunoglobulin;

- W badaniu *PATH* punkty końcowe wyrażane na ciągłej skali były podsumowywane przy pomocy median oraz odstępów międzykwartylowych (co sugeruje skośność wyników i odstępstwo od rozkładu normalnego), przez co nie można było wykorzystać tych danych bezpośrednio w porównaniu pośrednim (w badaniu *ADVANCE-CIDP 1* wyniki dla takich punktów końcowych raportowano w postaci średnich wraz z odchyleniem standardowym) – w związku z tym faktem, konieczne było przeliczenie wspomnianych median i IQR na średnie i odchylenia standardowe, co stanowi istotne ograniczenie, gdyż odtworzone dane (nawet przy pomocy uznanych metod statystycznych) są pewnym przybliżeniem rzeczywistych średnich i odchyleń standardowych w ocenianej grupie chorych;
- Uwzględniono dwa badania (*ICE*, *Adrichem 2022*) porównujące immunoglobuliny podawane dożylnie z placebo, przez co możliwe było wykorzystanie w porównaniu pośrednim wyników ich metaanaliz – badania jednak różniły się grupą kontrolną, gdyż w badaniu *Adrichem 2022*, z uwagi na przyjętą metodykę (ocena *non-inferiority* wycofania leczenia w stosunku do jego kontynuacji), w grupie kontrolnej przez pierwsze 8 tygodni stopniowo wycofywano immunoglobuliny dożylnie, co mogło wpływać na efekt obserwowany w grupie placebo i w konsekwencji ograniczać możliwość metaanalizy obu badań; niemniej jednak, w zakresie ocenianych punktów końcowych nie obserwowano istotnej heterogeniczności prowadzonych analiz, co sugeruje, że wpływ obecności zmniejszanej sukcesywnie dawki IVIg w początkowym okresie w grupie kontrolnej badania *Adrichem 2022* na oceniany łączny efekt nie był duży;
- Badania oceniające porównanie SClg (bez względu na rodzaj preparatu) vs IVIg w ramach poszerzonej analizy klinicznej w większości były małymi próbami klinicznymi (największe uwzględniało 66 chorych), co ogranicza możliwość wiarygodnej oceny istotności różnic w porównaniu obu schematów leczenia; ponadto w większości tych prób analizowano chorych po zmianie terapii z IVIg na SClg (pretest/posttest), przez co wyniki dotyczyły tej samej grupy pacjentów, co mogło wpływać na ich korelację, a to z kolei ograniczało wiarygodność wykonanych metaanaliz; dodatkowo badania różniły się sposobem prezentacji danych, co, pomimo powtarzania się w nich tych samych punktów końcowych, uniemożliwiło przeprowadzenie niektórych metaanaliz, a dodatkowo konieczne było odczytanie części danych z wykresów oraz przyjęcie przez autorów niniejszego raportu w jakiej formie prezentowane są dane, jeśli nie zostało to sprecyzowanie przez autorów publikacji do poszczególnych prób RWE.

15 Wnioski końcowe

Stosowanie immunoglobulin jest jedną ze skutecznych terapii podtrzymujących w zapobieganiu nawrotom choroby u pacjentów z CIDP i dożylnie podanie leku jest obecnie szeroko stosowane. Pomimo dobrych efektów terapeutycznych, sam sposób podania może być ograniczający dla pacjenta (konieczność wizyt w ośrodku, długi czas wlewu, konieczność stosowania premedykacji itd.), również w przypadku dożylnego podania leku częściej obserwuje się ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane. Podanie podskórne z kolei 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. Wszystkie te czynniki mogą poprawiać jakość życia pacjentów cierpiących na CIDP, a uproszczona procedura administracji leczenia i brak konieczności hospitalizacji dodatkowo obniżają całkowite koszty terapii w długotrwałym leczeniu podtrzymującym.

HyQvia to lek zawierający immunoglobulinę ludzką normalną i rekombinowaną hialuronidazę ludzką. HyQvia jest pierwszą i jedyną immunoglobuliną do ułatwionego podawania podskórnego, z unikalną formacją, umożliwiającą podanie większych objętości w krótszym czasie (fSCIg). Zawiera immunoglobuliny (Ig) pobrane z ludzkiego osocza. Drugi składnik produktu leczniczego HyQvia, hialuronidaza (rHuPH20), miejscowo, tymczasowo i odwracalnie modyfikuje kwas hialuronowy w tkance podskórnej, pomagając zwiększyć dyspersję i absorpcję IG do krwiobiegu. Zastosowanie hialuronidazy ma wpływ na zwiększenie biodostępności leku. Wykazano, że w porównaniu do konwencjonalnych SCIg biodostępność dla leku HyQvia jest dużo wyższa, na poziomie >90% vs. 65-59% przy zastosowaniu SCIg. Co istotne przy podaniu produktu leczniczego HyQvia osiągnęto stężenia minimalne (*through level*) Ig zbliżone do tych po podaniu dożylnym (*Brill 2023, Joles 2013*).

Produkt leczniczy HyQvia umożliwia podskórne podawanie dużych objętości IgG (do 600 ml [60 g] na miejsce infuzji, dzięki czemu może być podawany rzadziej niż standardowe preparaty podskórne (*Brill 2023, Joles 2013*). Preparat HyQvia podaje się podskórnie co trzy lub cztery tygodnie) w porównaniu do cotygodniowego podawania standardowej immunoglobuliny podskórnej (*Mirasol 2024, Takeda HyQvia 2024*). Ponadto, w porównaniu z IVIg, podskórny sposób podawania HyQvia zmniejsza ryzyko występowania ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych (tj. bóle głowy, zmęczenie, nudności, gorączka) i umożliwia leczenie w warunkach domowych, co niewątpliwie przekłada się na wzrost jakości życia leczonych pacjentów i przynosi oszczędności dla systemu opieki zdrowotnej.

W świetle dowodów naukowych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, preparat HyQvia charakteryzuje się co najmniej podobną skutecznością kliniczną i profilem bezpieczeństwa jak obecnie refundowany preparat immunoglobuliny podskórnej Hizentra oraz immunoglobuliny dożylne. Innowacyjny sposób infuzji podskórnej, uwzględniający wstępne zastosowanie rekombinowanej hialuronidazy, umożliwia podawanie większych objętości i dawek immunoglobulin, co przekłada się na mniejszą częstotliwość infuzji, mniejszą liczbę miejsc wkłucia, krótszy czas podania, mniejsze zużycie zasobów medycznych i obciążenie chorego. Preparat HyQvia stanowi więc alternatywną opcję dla preparatu Hizentra o takiej samej skuteczności i bezpieczeństwie wraz z dodatkowymi pozaklinicznymi korzyściami wynikającymi z nowatorskiego sposobu administracji, a jego refundacja zwiększy dostępność immunoglobulin podawanych podskórnie dla polskiego pacjenta.

16 Załączniki

16.1 Hizentra – badania z randomizacją

16.1.1 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 (Hizentra) 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: badanie *PATH*.

Główne wyniki analizy klinicznej badania *PATH* opisano w 1 publikacji: *van Schaik 2018* wraz z załącznikiem. Ponadto odnaleziono publikację *van Schaik 2016*, zawierającą protokół badania *PATH* oraz publikację *Hartung 2020*, prezentującą dodatkowe wyniki oceny jakości życia.

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

- **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 R-ODS 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 ≥ 1 punkt, spadek wyniku R-ODS o ≥ 4 punktów w pomiarze centylowym lub średni spadek siły chwytu o ≥ 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 R-ODS 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.
- **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.

- **Etap randomizacji i 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*; wyników fazy dodatkowej nie uwzględniono w porównaniu pośrednim i nie przedstawiano ich w ramach niniejszej analizy. Szczegółowy schemat badania przedstawia Wykres 27.

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.

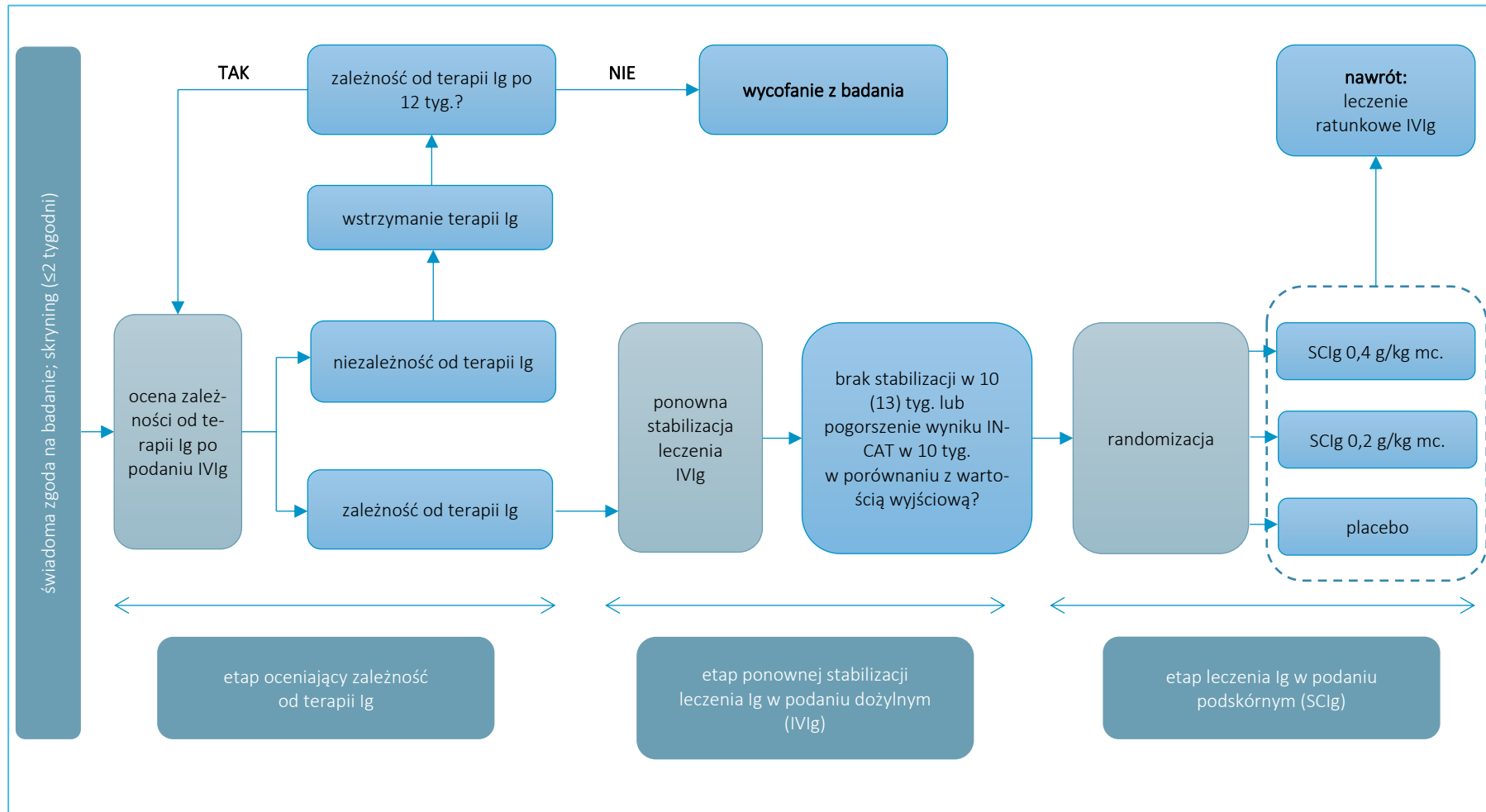
Tabela 86. Definicja pierwszej i ostatniej wizyty oraz wizyty referencyjnej w ramach poszczególnych etapów badania *PATH* (van Schaik 2016).

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 dniu; dla oceny R-ODS/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 lub ostatnia wizyta przed/w momencie wykluczenia z badania
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 27. 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 R-ODS), 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 SCIg (24 tygodnie) lub byli wykluczeni z udziału w badaniu w tym czasie z jakiegokolwiek przyczyny (szczegółowe informacje na temat punktów końcowych przedstawiono w rozdziale 16.1.4). W badaniu zakładano, że odsetek chorych wycofanych z badania lub z nawrotem choroby w trakcie etapu leczenia SCIg 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 SCIg 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 SCIg 0,4 g/kg mc., 52% grupie SCIg 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 87. 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 podskórnio.

Skrzyningowi 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 bezpośredni 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 badacza. Łącznie z tej grupy 36 (63,2%) chorych nie ukończyło badania. Żaden chory nie został utracony z obserwacji.

Tabela 88. 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)	SCIg 0,2 g/kg mc.	SCIg 0,4 g/kg mc.	PBO	
Randomizacja (ITT)	57	58	57	
Chorzy włączeni do oceny bezpieczeństwa	57	58	57	

Etap badania		PATH		
	Ogółem	21 (36,8%)	19 (32,8%)	36 (63,2%)
	Nawrót choroby	18 (31,6%) ¹	10 (17,2%) ²	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 wykluczenia 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*).

Ryzyko pojawienia się błędów systematycznych w badaniu *PATH* oceniono przy pomocy narzędzia RoB 2 organizacji Cochrane Collaboration, w kontekście najważniejszych, uwzględnianych w porównaniu pośrednim punktów końcowych (nawrót choroby, jakość życia, bezpieczeństwo). 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. Podobnie, za niskie uznano również ryzyko wystąpienia błędu wynikające z odstępstwa od zaplanowanej interwencji

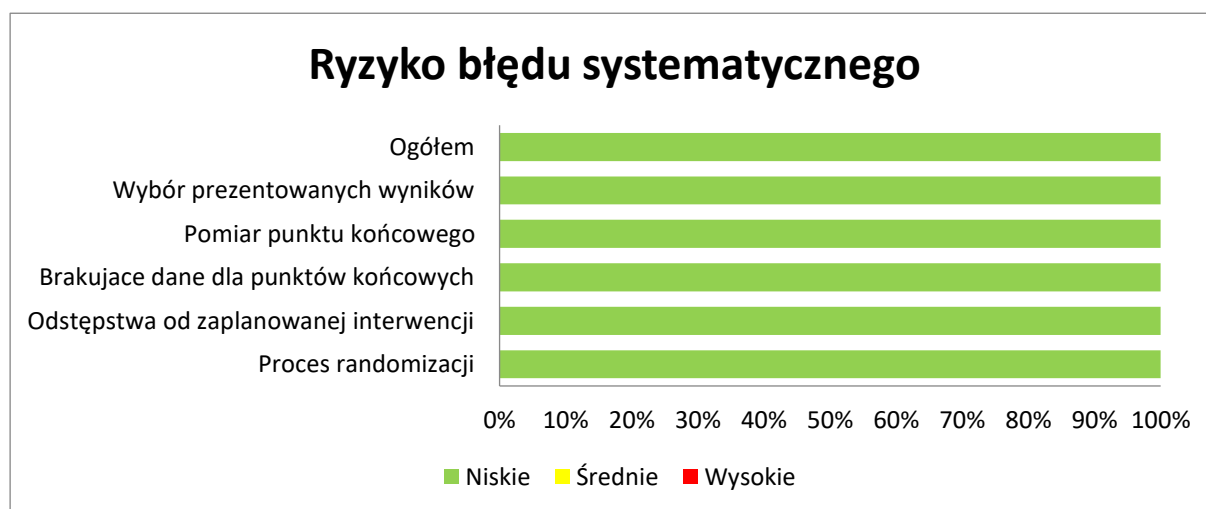
oraz brakujących danych dla punktów końcowych – w analizie przyjęto podejście ITT, a odsetki pacjentów przerywających leczenie z przyczyn innych niż nawrót choroby były małe (ogółem poniżej 10%). Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z selektywnej prezentacji wyników uznano za niskie: wyniki badania *PATH* dla populacji ITT zostały szczegółowo opisane w publikacji *van Schaik 2018*, natomiast wyniki oceny jakości życia przedstawiono szczegółowo w dodatkowej publikacji *Hartung 2020*. Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.

Podsumowanie oceny przedstawiono w tabeli poniżej oraz na wykresie.

Tabela 89. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *PATH*, narzędzie RoB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Nawrót choroby	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Jakość życia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Wykres 28. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu *PATH*.



16.1.2 Charakterystyka włączonej populacji

16.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *PATH* włączano dorosłych pacjentów z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (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 wieloogniskową 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 skórną).

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 < 200 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 90. Kryteria selekcji chorych do badania *PATH* (van Schaik 2016, van Schaik 2018).

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli (18 lat lub więcej) • Pewna lub prawdopodobna diagnoza CIDP według kryteriów EFNS/PNS z 2010 r. • Dobra odpowiedź na leczenie IVIg w ocenie lekarza, na 8 tygodni przed rozpoczęciem badania 	<ul style="list-style-type: none"> • 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 • Inne schorzenia mogące dawać objawy neurologiczne, które mogą wpływać na przebieg leczenia lub wyniki badania • 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 • 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 • 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 • 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 < 200 mg/dzień prednizonu) lub jeśli prawdopodobne jest zmniejszenie dawkowania w czasie trwania badania; pacjenci stosujący IgG > 1,6 g/kg mc. co 4 tygodnie

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z następującymi wynikami badań laboratoryjnych: stężenie IgA w osoczu < 5% DGN, dodatni wynik na obecność HIV1 lub HIV2 lub żółtaczkę typu B lub C w czasie skryningu, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: stężenie kreatyniny $1,5 \times$ GGN, stężenie azotu mocznikowego we krwi $> 3 \times$ GGN jeżeli wzrost jest prawdopodobnie związany z chorobą nerek lub stężenie hemoglobiny < 10 g/dl • 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
DGN dolna granica normy; EFNS/PNS <i>European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society</i> ; GGN górna granica normy.	

16.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania *PATH* włączono 57 pacjentów otrzymujących SClg w dawce 0,2 g/kg mc., 58 pacjentów otrzymujących SClg 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 SClg w niższej dawce włączono więcej mężczyzn niż do grupy SClg 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 SClg w dawce 0,2 g/kg mc., 91% pacjentów otrzymujących SClg 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 SClg 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 podanie 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 ≥ 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 SClg w dawce 0,2 g/kg mc. i placebo oraz 2,7 g/kg mc. w grupie SClg w dawce 0,4 g/kg mc.

W momencie rozpoczęcia leczenia SClg 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 R-ODS, oceniającej aktywność i uczestnictwo w życiu społecznym chorzy charakteryzowali się umiarkowanym upośledzeniem z najniższym średnim wynikiem 63,0 punktów w grupie SClg w dawce 0,2 g/kg mc. i nieco wyższymi wartościami w grupie SClg 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 91. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu *PATH*.

Wyjściowa charakterystyka	SClg 0,2 g/kg mc. N = 57	SClg 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 ²]	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 (93%)
	prawdopodobna	6 (11%)	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 R-ODS, średnia (zakres, w granicach 0-100) ¹	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)

Wyjściowa charakterystyka	SClg 0,2 g/kg mc. N = 57	SClg 0,4 g/kg mc. N = 58	PBO N = 57
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)

1 – brakujące dane dla 11 pacjentów z grupy PBO, 6 z grupy SClg 0,2 g/kg mc., 3 z grupy SClg 0,4 g/kg mc.; INCAT – skala niepełnosprawności kończyn INCAT (z ang. *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*); R-ODS – 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*).

16.1.3 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 SClg 0,2 g/kg mc. (Hizentra 200 mg), SClg 0,4 g/kg mc (Hizentra 400 mg). 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 badawczym, 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 92. Opis interwencji stosowanej w badaniu *PATH*.

Etap badania	<i>PATH</i>		
etap oceniający zależność od terapii Ig	<ul style="list-style-type: none"> leczenie zabronione: immunoglobulina Ig w jakiegokolwiek postaci 		
etap ponownej stabilizacji leczenia Ig w podaniu dożylnym (IVIg)	<ul style="list-style-type: none"> 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 		
etap leczenia Ig w podaniu podskórnym (SCIg)	SCIg 0,2 g/kg mc.	SCIg 0,4 g/kg mc.	PBO
	<ul style="list-style-type: none"> 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) 	<ul style="list-style-type: none"> immunoglobulina IgPro20 w dawce 0,4 g/kg mc. 	<ul style="list-style-type: none"> placebo (2% roztwór albuminy ludzkiej)
leczenie oceniane	<ul style="list-style-type: none"> 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 w zależności od całkowitej objętości leku/placebo istniała możliwość wykonywania wstrzyknięcia w różnych miejscach ciała oraz korzystania z dwóch zestawów do infuzji 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 		

Etap badania	PATH
	<ul style="list-style-type: none"> • 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 • pacjentom zalecano zmianę miejsca wstrzyknięcia po każdym podaniu • 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 <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
leczenie dodatkowe	bd.
leczenie ratunkowe	<ul style="list-style-type: none"> • 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.
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.

16.1.4 Skuteczność kliniczna

Ponieważ badania *PATH* zostało uwzględnione i opisane w celu przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator (placebo) preparatów HyQvia oraz Hizentra, w opisie poniżej przedstawiono tylko te punkty końcowe badania *PATH*, które oceniano również w badaniu *ADVANCED CIDP 1*. Definicje poszczególnych punktów końcowych ocenianych w badaniu *PATH* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 93. Definicje punktów końcowych w badaniu *PATH*.

Punkt końcowy	Definicja
Główny punkt końcowy Nawrót CIDP lub wykluczenie z badania	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 ≥ 1 punkt w czasie leczenia SCiG w porównaniu z wartością wyjściową (na końcu okresu, w którym podawano IVIg).
Zmiana wyniku INCAT	Mediana zmiany wyniku INCAT na końcu obserwacji w ramach leczenia SCiG w porównaniu z wartością wyjściową (na końcu okresu, w którym podawano IVIg).

Punkt końcowy	Definicja
	Wyniki tej skali mieszczą się w granicach 0-10, gdzie wyższe wartości świadczą o wyższym stopniu niepełnosprawności, a zmniejszenie wyniku oznacza poprawę.
Zmiana wyniku R-ODS	Mediana zmiany wyniku R-ODS. 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).
Dodatkowe punkty końcowe	Zmiana siły uchwytu dłoni 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 Wynik sumy MRC określany był na podstawie oceny obustronnego odwodzenia ramienia, 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 (niedowład) do 80 (siła normalna). Zwiększenie wyniku oznacza poprawę.
Ocena jakości życia i satysfakcji z leczenia [^]	Ocena za pomocą kwestionariusza EQ-5D Narzędzie EQ-5D (<i>EuroQoL 5-Dimension Questionnaire</i>), służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS). Ocena preferencji chorego Ocena preferencji chorego (leczenie IVIg vs SCIg) oparta była o wyniki kwestionariusza, 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 analizy 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 zaznaczone w opisie.

16.1.4.1 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 94. 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]	-25% (-41;-6), p = 0,007	0,61 (0,42; 0,90) p = 0,0117	-0,25 (-0,42;-0,07) NNH = 5 (3; 15) p = 0,0068	-30% (-46;-12), p = 0,001	0,52 (0,34; 0,79) p = 0,0021	-0,30 (-0,48;-0,13) NNH = 4 (3; 8) p = 0,0006
analiza per protocol (van Schaik 2018)											
54	21 (39%) [27; 52]	47	12 (26%) [15; 40]	52	33 (63%) [50; 75]	-25% (-41;-6), p = 0,01	0,61 (0,41; 0,91) p = 0,0146	-0,25 (-0,43;-0,06) NNH = 5 (3; 17) p = 0,0090	-38% (-54; 18), p = 0,001	0,40 (0,24; 0,68) p = 0,0008	-0,38 (-0,56;-0,20) NNH = 3 (2; 6) p < 0,0001
analiza relapse ¹ (van Schaik 2018)											
57	19 (33%) [22; 46]	58	11 (19%) [11; 31]	57	32 (56%) [43,3; 68,2]	-23% (-39; 5), p = 0,01	0,59 (0,39; 0,92) p = 0,0183	-0,23 (-0,41;-0,05) NNH = 5 (3; 20) p = 0,0119	-37% (-52;-20), p < 0,0001	0,34 (0,19; 0,60) p = 0,0002	-0,37 (-0,54;-0,21) NNH = 3 (2; 5) p < 0,0001
analiza mixed-case ² (van Schaik 2018)											
57	19 (33%) [22; 46]	58	14 (24%) [15; 37]	57	34 (60%) [47; 71]	-26% (-42;-8), p = 0,004	0,56 (0,37; 0,85) p = 0,0072	-0,26 (-0,44;-0,09) NNH = 4 (3; 12) p = 0,0035	36% (-50;-18), p = 0,0001	0,40 (0,24; 0,67) p = 0,0004	-0,36 (-0,52;-0,19) NNH = 3 (2; 6) p < 0,0001
analiza complete case ³ (van Schaik 2018)											
54	19 (35%) [24; 49]	50	11 (22%) [13; 35]	53	32 (60%) [47; 72]	-25% (-42;-6), p = 0,008	0,58 (0,38; 0,89) p = 0,0123	-0,25 (-0,44;-0,07) NNH = 4 (3; 15) p = 0,0070	-38% (-19,5;-20), p < 0,0001	0,36 (0,21; 0,64) p = 0,0005	-0,38 (-0,56;-0,21) NNH = 3 (2; 5) p < 0,0001

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

- 1 pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu z powodów innych niż nawrót CIDP zostali uznani za osoby bez nawrotu choroby;
- 2 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;

- 3 pacjenci z nawrotem byli porównywani z chorymi bez nawrotu, z wykluczeniem chorych którzy byli wykluczeni z udziału w badaniu
- * obliczono na podstawie dostępnych danych.

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii
demielinizacyjnej (CIDP)

W trakcie trwania badania *PATH* nawrót choroby lub wykluczenie z badania 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]) 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 SCIg 0,2 g/kg mc. vs PBO i -30% (95% CI: -46; -12), $p = 0,001$ dla porównania SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO. Wyniki były istotne statystycznie.

Wyniki dodatkowych analiz nie zmieniały powyższego wniosku.

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

mediana zmian (IQR)			różnica zmian (95% CI), p	
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
0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,0)	1,0 (0,0; 2,0)	0,0 (-1,0; 0,0), p = 0,0046	-1,0 (-1,0; 0,0), p < 0,0001

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 ($p < 0,0001$).

16.1.4.3 Zmiana wyniku R-ODS

Zastosowanie kwestionariusza R-ODS ma na celu ocenę aktywności i udziału w życiu społecznym pacjentów. Zmiany wyniku R-ODS 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 96. Zmiana wyniku R-ODS; SCIg 0,2 g/kg mc. lub SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie *PATH*.

mediana zmian (IQR)			różnica zmian (95% CI), p	
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
-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	5,0 (2,0; 9,0), p = 0,0002

Istotną statystycznie poprawę wyniku kwestionariusza R-ODS 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 R-ODS 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 znamienne w ocenie autorów (testy jednostronne, próg istotności 0,025): 3,0 (95% CI: 0,0; 9,0), p = 0,03.

16.1.4.4 Zmiana siły uchwytu dłoni

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

mediana zmian (IQR) [kPa]			różnica zmian (95% CI), p	
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
dłoń dominująca				
-0,6 (-8,9; 7,0)	-2,7 (-6,6; 2,0)	-6,6 (-21,6; 0,3)	7,6 (2,0; 14,0), p = 0,004	5,7 (0,7; 11,7), p = 0,01
dłoń niedominująca				
-0,4 (-10,3; 7,0)	-1,7 (-6,0; 4,6)	-8,3 (-24,7; 1,7)	8,3 (1,7; 15,0), p = 0,005	8,3 (2,4; 15,6), p = 0,002

W okresie leczenia immunoglobuliną ludzką normalną podawaną podskórną u chorych SCIg w niskiej oraz wysokiej dawce odnotowano zwiększenie siły chwytu dłoni dominującej, mediana zmian wyniosła odpowiednio -0,6 kPa (IQR: -8,9; 7,0) oraz -2,7 kPa (IQR: -6,6; 2,0), podczas gdy w grupie placebo obserwowano pogorszenie w zakresie tego parametru, mediana zmian -6,6 kPa (IQR: -21,6; 0,3). 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.

16.1.4.5 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 98. Zmiana siły mięśniowej MRC; SCIg 0,2 g/kg mc. lub SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie *PATH*.

mediana zmian (IQR)			różnica zmian (95% CI), p	
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
0,0 (-2,0; 2,0)	0,0 (-2,0; 1,0)	-2,0 (-6,0; 0,0)	2,0 (1,0; 4,0), p = 0,003	2,0 (1,0; 4,0), p = 0,002

W obu grupach chorych przyjmujących immunoglobulinę ludzką normalną podawaną podskórnie odnotowano istotne statystycznie zwiększenie siły mięśniowej w porównaniu do placebo. Różnica median zmian dla SCIg 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), $p = 0,002$.

16.1.4.6 Jakość życia

W tabeli poniżej podsumowano wyniki oceny jakości życia, prowadzone przy pomocy skali EQ-VAS. Informacje odnośnie tego punktu końcowego przedstawiono w publikacji *Hartung 2020*, poświęconej ocenie jakości życia w badaniu *PATH*. Wyższy wynik oceny według skali EQ-VAS oznaczał lepszą jakość życia pacjenta.

Tabela 99. Zmiana wyniku oceny jakości życia według skali EQ-VAS; SCIg 0,2 g/kg mc. lub SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie *PATH* (*Hartung 2020*).

mediana zmian (IQR)			różnica zmian (95% CI), p	
SCIg 0,2 g/kg mc. N = 53	SCIg 0,4 g/kg mc. N = 52	PBO N = 44	SCIg 0,2 g/kg mc. vs PBO	SCIg 0,4 g/kg mc. vs PBO
-5,0 (-15,0; 6,0)	0,0 (-7,5; 5,5)	-10 (-25,0; 0,0)	bd., p ≤ 0,005	bd., p ≤ 0,005

W grupie pacjentów otrzymujących preparat Hizentra w dawce 200 mg obserwowano niewielkie pogorszenie jakości życia pacjentów (mediana zmiany -5 punktów), podczas gdy w grupie chorych otrzymujących lek w dawce 400 mg nie obserwowano praktycznie zmian (mediana 0 punktów). Z kolei, mediana zmiany wyniku w grupie placebo wyniosła -10 punktów, świadczyła więc o stosunkowo dużym pogorszeniu jakości życia w tej grupie. Różnice pomiędzy obiema grupami interwencji a placebo były istotne statystycznie ($p \leq 0,005$), co wskazuje na istotną poprawę jakości życia pacjentów po zastosowaniu preparatu Hizentra.

16.1.4.7 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 100. 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	0,86 (0,74; 1,00) p = 0,0490	-0,13 (-0,26; 0,00) 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	0,13 (0,00; 0,26) 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	0,18 (0,00; 0,35) p = 0,0459	1,77 (1,06; 2,96) p = 0,0298	0,20 (0,03; 0,37) 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	0,09 (0,01; 0,16) p = 0,0301
Preferuję leczenie IV		57	10 (18%)	58	11 (19%)	57	14 (25%)	0,71 (0,35; 1,47) p = 0,3622	-0,07 (-0,22; 0,08) p = 0,3563	0,77 (0,38; 1,55) p = 0,4691	-0,06 (-0,21; 0,09) p = 0,4663

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*
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. (istotne 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.).

16.1.5 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.

W załączniku do publikacji *van Schaik 2018* przedstawiono dane na temat ogólnego występowania zdarzeń niepożądanych, które zebrano w poniższej tabeli. Przedstawiono dane, które wykorzystano następnie w porównaniu pośrednim preparatów HyQvia oraz Hizentra.

Tabela 101. 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 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*
Jakiegokolwiek AEs	33 (57,9)	158 (0,079)	30 (51,7)	114 (0,051)	21 (36,8)	52 (0,034)	1,57 (1,05; 2,36) p = 0,0290	0,21 (0,03; 0,39) 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
Miejscowe reakcje	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	0,12 (0,00; 0,24) p = 0,0486	4,18 (1,50; 11,65) p = 0,0063	0,22 (0,09; 0,36) NNH = 5 (3; 12) p = 0,0012
Jakiegokolwiek ciężkie AEs	3 ¹ (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

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.

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. W przypadku leku podawanego w dawce 0,4 g/kg mc., nie obserwowano istotnych różnic względem grupy kontrolnej w częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych.

Reakcje miejscowe odnotowano u 19,3% chorych z grupy otrzymującej preparat Hizentra w dawce 0,2 g/kg mc., u 29,3% chorych leczonych dawką 0,4 g/kg mc. oraz u 7% chorych z grupy placebo. W porównaniu mniejszej dawki z placebo nie odnotowano istotnych różnic, natomiast ryzyko wystąpienia reakcji miejscowych w grupie otrzymującej wyższą dawkę w porównaniu z placebo było istotnie wyższe, około 4-krotnie: RR = 4,18 (95% CI: 1,50; 11,65), $p = 0,0063$. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 5 (95% CI: 3; 12), co oznacza, że lecząc 5 chorych preparatem Hizentra zamiast placebo, ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku reakcji miejscowych.

Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane odnotowano u 5,3% chorych leczonych preparatem Hizentra w mniejszej dawce, 3,4% chorych otrzymujących preparat Hizentra w wyższej dawce, oraz u 1,8% chorych otrzymujących placebo – nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami otrzymującymi preparat Hizentra, a grupą placebo.

16.2 Badania RCT – IVIg versus placebo

16.2.1 Opis metodyki włączonych badań

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono dwa badania kliniczne porównujące stosowanie dożylnych immunoglobulin z brakiem takiego leczenia – próby *ICE* (publikacja Hughes 2008) oraz *Adrichem 2022*. Badania stanowiły wielośrodkowe próby kliniczne z poprawnie przeprowadzoną randomizacją, z równoległymi grupami i utrzymanym podwójnym zaślepieniem (za pomocą placebo).

Charakterystyka metodyki obu badań została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 102. Charakterystyka metodyki badań *ICE* oraz *Adrichem 2022*.

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/5 (R2;B2;W1)	24 tyg. (faza rozszerzona)	tak	<ul style="list-style-type: none"> ■ IVIg: N=43 ■ PBO: N=31 	skuteczność: mITT bezpieczeństwo: mITT	33 (Europa, w tym Polsce; Am. Płn. i Pd., Izrael)	Grifols Therapeutics LLC
<i>Adrichem 2022</i>	<i>non-inferiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	24 tyg.	tak	<ul style="list-style-type: none"> ■ IVIg: N=31 ■ PBO: N=29 	ITT	7 (Holandia)	Grant rządu holenderskiego

[^] 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.

W badaniu *ICE* założono hipotezę *superiority* (starano się wykazać wyższość ocenianej terapii nad brakiem leczenia), i uwzględniono wystarczającą liczbę pacjentów, by z odpowiednią mocą statystyczną móc ocenić takie założenie. Z kolei, inne podejście zastosowano w badaniu *Adrichem 2022* – była to próba kliniczna, w której starano się ocenić nie mniejszą efektywność stopniowego wycofywania immunoglobulin (grupa placebo) względem kontynuacji leczenia immunoglobulinami ustabilizowanych pacjentów. Badanie również posiadało wystarczającą moc statystyczną, by wykazać założony efekt. Stopniowe wycofywanie IVIg w grupie kontrolnej (co 25 punktów procentowych udziału w podawanej objętości) następowało w pierwszych 8 tygodniach badania, następnie chorzy z grupy kontrolnej otrzymywali samo placebo do 24 tygodnia. Podejście takie mogło skutkować wystąpieniem heterogeniczności względem pozostałych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim, szczególnie w przypadku metaanalizy danych badań *ICE* oraz *Adrichem 2022* (choć zaznaczyć należy, że w przeprowadzonych metaanalizach danych z obu tych badań, nie stwierdzano istotnej heterogeniczności, co sugeruje, że wpływ obecności IVIg w grupie kontrolnej badania *Adrichem 2022* na oceniany efekt nie był duży). Oba badania były próbami bardzo dobrej jakości, uzyskując 5 punktów w skali Jadad.

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 IN-CAT do 6 tygodnia lub poprawa w zakresie punktacji w skali INCAT z ponownym obniżeniem do wartości wyjściowej lub niższej zaobserwowane w okresie od 6 do 24 tygodnia badania. Pacjenci, którzy uzyskali poprawę w zakresie skali INCAT 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 INCAT w ciągu trzech tygodni etapu *crossover* lub u których stwierdzono poprawę z następującym powrotem do wyjściowej lub niższej punktacji w skali INCAT przerywali badanie i nie byli kwalifikowani do fazy rozszerzonej badania *ICE*. Ukończenie pierwszego etapu próby lub etapu *crossover* oraz utrzymanie poprawy sprawności w skali INCAT ≥ 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. W badaniu *Adrichem 2022* obecna była tylko jedna faza, która trwała 24 tygodnie, a więc tyle samo co faza rozszerzona badania *ICE*.

Do badania *ICE* 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. Badanie *Adrichem 2022* również było wieloośrodkową próbą – prowadzono je w 7 ośrodkach zlokalizowanych w jednym kraju – Holandii. Badanie finansowano z grantu rządowego i nie było opłacane z prywatnych środków.

W badaniu *ICE* 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. 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 INCAT, 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 dożylnie wstrzyknięcia roztworu albuminy. Z kolei, w badaniu *Adrichem 2022* oszacowano, że uwzględnienie w każdej z grup około 27 pacjentów pozwoli z mocą statystyczną 80% odrzucić hipotezę zerową (różnica średnich grup PBO vs IVIg < -0,65), przy jednostronnym poziomie istotności 0,025, przy założeniu że wspomniana różnica wynosi w rzeczywistości 0 z odchyleniem standardowym 0,84. Zakładając utratę pacjentów na poziomie 10%, przyjęto że należy poddać randomizacji około 30 pacjentów do każdej z grup. Ostatecznie uwzględniono 31 chorych w grupie IVIg, oraz 29 chorych w grupie placebo.

Spośród wszystkich chorych poddanych randomizacji w rozszerzonej fazie leczenia badania *ICE*, 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. W badaniu *Adrichem 2022* skryningowi poddano 96 pacjentów, spośród których 60 spełniło kryteria włączenia i zostało poddanych randomizacji: 31 do grupy IVIg oraz 29 do grupy PBO. Ogółem, badanie zakończyło 13 (41,9%) pacjentów z grupy IVIg oraz 17 (58,6%) z grupy PBO. raportowano, że wszyscy pacjenci wycofani z badania mieli nawrót choroby, ale był on inaczej rozumiany niż w badaniu *ICE* (gdzie definiowano go w kontekście zmiany wyniku skali INCAT): pacjenci mogli zakończyć badanie w wyniku nawrotu rozumianego jako uzyskanie odpowiedniego progu zmiany wyniku skali R-ODS, a także w wyniku stwierdzenia nawrotu w opinii lekarza (niezależnie od wyniku R-ODS), a także subiektywnego stwierdzenia nawrotu przez pacjenta i wycofaniu się z badania. Nawrót według definicji opartej na skali R-ODS miało 8/29 (27,6%) osób w grupie placebo oraz 7/31 (22,6%) w grupie IVIg, z kolei decyzją badacza leczenie zakończyło 3 (9,7%) chorych w grupie IVIg oraz 4 (13,8%) chorych w grupie PBO. W wyniku własnej decyzji pacjenta, leczenie zakończyło 3 (9,7%) chorych w grupie IVIg oraz 5 (17,2%) chorych w grupie PBO.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane dotyczące przepływu chorych w badaniach *ICE* oraz *Adrichem 2022*.

Tabela 103. Przepływ chorych w badaniach ICE oraz Adrichem 2022.

Etap badania		ICE		Adrichem 2022	
pacjenci poddani skryningowi		148		96	
randomizacja (pierwszy etap badania)		117		60	
zakwalifikowani do re-randomizacji		75		-	
re-randomizacja		74 [^]		-	
pacjenci, którzy otrzymali leczenie		IVIg	PBO	IVIg	PBO
		43	31	31	29
	nawrót choroby	6 (14%*)	11 (35,5%*)	13 (41,9%)**	17 (58,6%)**
	zdarzenia niepożądane	0 (0,0%)	1 (3,2%*)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	niewystarczający efekt terapeutyczny	0 (0,0%)	1 (3,2%*)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
wycofanie z badania	niestosowanie się do zaleceń	0 (0,0%)	1 (3,2%*)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	utrącenie z obserwacji	0 (0,0%)	1 (3,2%*)	0 (0%)	0 (0%)
	wycofanie zgodny na udział w badaniu	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (9,7%)**	5 (17,2%)**
	decyzja badaczy	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (9,7%)**	4 (13,8%)**
	analiza skuteczności	31 (72,1%*)	26 (83,9%*)	31 (100%)	29 (100%)
	ukończenie rozszerzonej fazy badania (24. tydzień)	37 (86%*)	16 (51,6%*)	18 (58,1%*)	12 (41,4%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w badaniu *Adrichem 2022* podano, że u wszystkich chorych, którzy przerwali leczenie, przyczyną był nawrót choroby, jednak nawrót rozumiany był inaczej niż w badaniu *ICE* (gdzie definicję oparto na zmianie wyniku skali INCAT): ogółem, wśród chorych przerywających leczenie z powodu nawrotu w badaniu *Adrichem 2022*, 5/31 oraz 10/29 miało nawrót według definicji opartej na zmianie wyniku skali R-ODS, 3/31 oraz 4/29 miało nawrót według lekarza (bez odpowiedniej zmiany wyniku R-ODS), natomiast 5/31 oraz 3/29 miało nawrót we własnej ocenie, w związku z czym wycofało się z badania;

[^] 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.

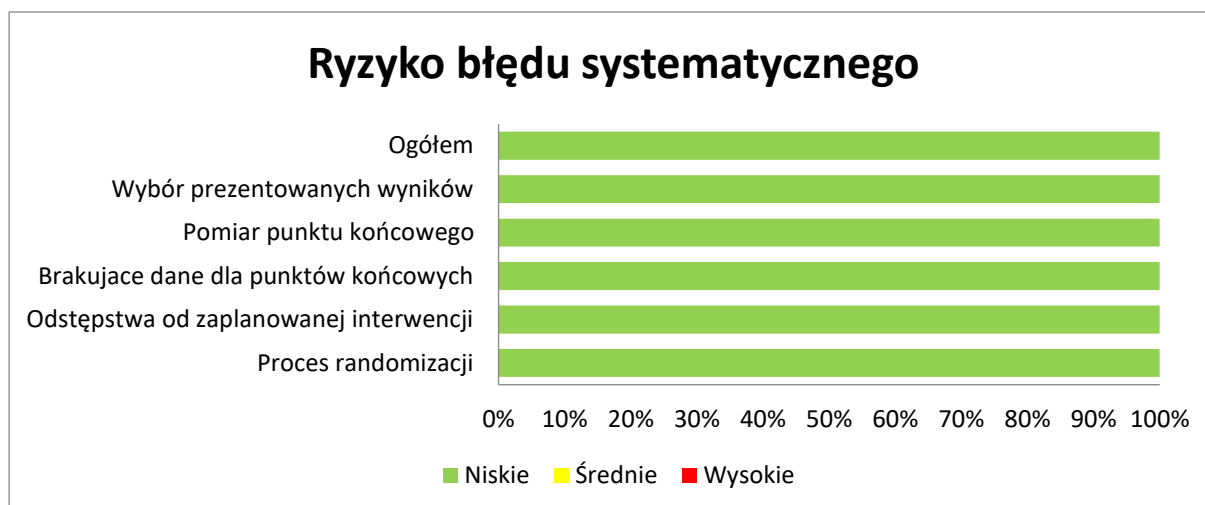
Przydział do poszczególnych grup badania *ICE* został przeprowadzony przy pomocy wygenerowanych komputerowo kodów. Powyższe kody oraz przyporządkowane leczenie zostały przygotowane przez niezależną grupę określoną przez sponsora oraz rozdzielone przez niego do nieobjętych zaślepieniem farmaceutów z poszczególnych 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. Podobnie, w badaniu *Adrichem 2022* randomizację przeprowadzono niezależnie (zewnętrzna firma), przy wykorzystaniu internetowego systemu komputerowego, za pomocą algorytmu minimalizacji. Personel administrujący leczenie oraz pacjenci nie byli świadomi przydziału pacjentów do danej grupy interwencji. Również badacze prowadzący ocenę założonych punktów końcowych nie byli świadomi przydzielenia pacjentów do badanej grupy.

W obu badaniach zastosowano poprawny sposób randomizacji pacjentów z wykorzystaniem komputerowo wygenerowanych kodów, które wraz z przyporządkowanym leczeniem zostały przygotowane przez niezależną grupę i podlegały zaślepieniu w trakcie badania. 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. W badaniu *ICE* re-randomizacji poddano 43 pacjentów (grupa IVlg) oraz 31 pacjentów (grupa PBO), a analiza skuteczności została przedstawiona dla 31 pacjentów z grupy IVlg oraz 26 z PBO. W badaniu *Adrichem 2022* raportowano wyniki dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (ITT). W związku z tym, ryzyko błędu systematycznego wynikające z niekompletności wyników oceniono na niskie, ponieważ większość pacjentów uwzględniono w ocenie, a przyczyny przerywania leczenia w poszczególnych grupach były wyjaśnione. Ryzyko błędu systematycznego wynikające z pomiarów punktów końcowych oraz selektywnej prezentacji wyników uznano za niskie, ponieważ w publikacjach podano wszystkie wyniki punktów końcowych, które założono, i były oceniane według ustalonych, standardowych metod. Nie zidentyfikowano innych czynników ryzyka. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla punktów końcowych reprezentatywnych dla danego badania podsumowano w tabeli poniżej, oraz na wykresie.

Tabela 104. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach *ICE* oraz *Adrichem 2022*, narzędzie RoB2.

Punkt końcowy		Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Nawrót choroby	<i>ICE</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Jakość życia	<i>Adrichem 2022</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	<i>ICE</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Wykres 29. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach *ICE* oraz *Adrichem 2022*, narzędzie RoB2.

16.2.2 Charakterystyka włączonej populacji

16.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badań *ICE* oraz *Adrichem 2022* kwalifikowano osoby dorosłe, obojga płci z rozpoznaniem przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP). W próbie *Adrichem 2022* 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 ramach kryteriów włączenia do badania *ICE* 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 ≥ 1 punkt w porównaniu z oceną na początku badania. W próbie *Adrichem 2022* nie wprowadzono kryteriów odnośnie wyniku skali INCAT. Dobrej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie wymagano w próbie *Adrichem 2022*, gdzie kryterium włączenia była ustabilizowana choroba na 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, a kryteriami wykluczenia było pogorszenie objawów pacjenta po wycofaniu leczenia IVIg, w ciągu roku przed badaniem – analogiczne kryterium nie było w badaniu *ICE*. Z kolei, w badaniu *ICE* wśród kryteriów włączenia, które nie zostały uwzględnione w badaniu *Adrichem 2022* wyróżniono postępującą lub nawracającą dysfunkcją czuciową i ruchową w co najmniej jednej kończynie, wynikającą z neuropatii, która trwa od dwóch miesięcy przed badaniem.

Z udziału w badaniu *ICE* 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 ogólnoustrojowymi, które mogłyby być przyczyną neuropatii. W kontekście współistniejących chorób, w próbie *Adrichem 2022* zaznaczono jedynie, że wykluczono pacjentów z niewydolnością oddechową wynikającą z CIDP w wywiadzie. W badaniu *Adrichem 2022* pacjenci mogli stosować kortykosteroidy, ale ich dawka musiała być stabilna w ciągu 3 miesięcy przed badaniem.

Kryteria włączenia do badania *ICE* poszerzono o dane zawarte na portalu *Clinicaltrials.gov* i przedstawiono poniżej (*CT 2024*).

Stwierdzenie w badaniach laboratoryjnych odchyłeń wskazujących na nadmierną lepkość krwi, niewydolność nerek (poziom kreatyniny > 221 $\mu\text{mol/l}$ lub 2,5 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 wspomaganie respiratorem, niewydolnością krążenia (NYHA III, IV), kardiomiopatią, istotną arytmia 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 preparatów na kobiety w ciąży i płuód, zostały one również wykluczone z badania, podobnie kobiety karmiące i w okresie rozrodczym, gdy odmawiały równoczesnego stosowania skutecznej antykoncepcji na czas trwania badania. Kryteriów takich nie precyzowano w badaniu *Adrichem 2022*.

Do badania *ICE* 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 opisywanych badań zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 105. Kryteria selekcji chorych do badań *ICE* oraz *Adrichem 2022*.

Kryteria	<i>ICE</i>	<i>Adrichem 2022</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dorośli (18 lat lub więcej) ▪ rozpoznanie CIDP ▪ postępująca lub nawracająca dysfunkcja ruchowa i czuciowa w zakresie przynajmniej jednej kończyny wynikająca z neuropatii, trwająca od dwóch miesięcy przed badaniem; ▪ istotna niepełnosprawność zdefiniowana za pomocą skali INCAT (2-9 punktów); uzyskanie 2 punktów w skali INCAT musi pochodzić wyłącznie z oceny niepełnosprawności kończyn dolnych ▪ do fazy rozszerzonej badania <i>ICE</i> kwalifikowali się chorzy, którzy ukończyli pierwszą fazę badania lub fazę <i>cross-over</i> z poprawą w zakresie skali INCAT o ≥ 1 punktów w porównaniu z oceną na początku badania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat ▪ prawdopodobna lub definitywna CIDP według kryteriów Europejskiego Towarzystwa Neurologicznego/Stowarzyszenia Nerwów Obwodowych (EFNS/PNS) z 2010 roku ▪ choroba ustabilizowana na leczeniu IVIg przez przynajmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, z dawkowaniem co 2-6 tygodni
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stosowanie steroidów (>10 mg/d prednizolonu lub jego ekwiwalentu), IVIg lub plazmaferezy w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania ▪ stosowanie suplementów zawierających olej rybny (kwasy tłuszczowe omega-3, posiadające działanie przeciwzapalne) ▪ leczenie innymi lekami immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi (np. interferon lub azatiopryna) 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 ▪ niewydolność oddechowa wymagająca wspomagania; ▪ anafilaksja w wywiadzie lub ciężka, ogólnoustrojowa odpowiedź na leczenie immunoglobulinami lub preparatami krwiopochodnymi ▪ niewydolność serca (NYHA III,IV), kardiomiopatia, istotna arytmia serca wymagająca leczenia, niestabilna lub zaawansowana choroba niedokrwienna serca lub zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie, ciężkie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ niewydolność oddechowa spowodowana CIDP w wywiadzie ▪ zmiana dawki lub częstotliwości podawania stosowanych IVIg w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie ▪ zmiana leczenia towarzyszącego (np. kortykosteroidów) w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie ▪ pogorszenie objawów po wycofaniu IVIg w ciągu wcześniejszych 12 miesięcy ▪ okres pogorszenia niepełnosprawności >6 tygodni po wcześniejszej próbie wycofania IVIg

Kryteria	ICE	Adrichem 2022
	<p>nadciśnienie tętnicze (rozkurczowe >120 mmHg lub skurczowe >170 mmHg)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ciężarne, karmiące lub planujące ciążę kobiety, które nie zgadzają się na stosowanie skutecznej antykoncepcji na czas trwania badania ▪ nadmierna lepkość krwi ▪ niewydolność nerek lub poziom kreatyniny >221 μmol/l (2,5 mg/dl) ▪ znany selektywny niedobór immunoglobuliny A ▪ otrzymywanie innego leku w ramach badań klinicznych w przeciągu 30 dni przed zakwalifikowaniem ▪ schorzenia, które mogą odpowiadać za odmienny katabolizm białek i/lub utylizację immunoglobulin G (np. enteropatia z utratą białka, zespół nefrytyczny) ▪ stany nadkrzepliwości ▪ chorzy upośledzeni umysłowo, niezdolni do wyrażenia świadomej zgody ▪ 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 	
INCAT	skala niepełnosprawności (z ang. <i>Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment</i>);	
NYHA	<i>New York Heart Association</i> ;	
TSH	hormon tyreotropowy (z ang. <i>Thyroid-Stimulating Hormone</i>).	

16.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W publikacji dla badania *ICE* nie zamieszczono wyjściowej charakterystyki klinicznej i demograficznej chorych na początku fazy rozszerzonej badania, dlatego poniższy opis 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 ≥ 1 punkt w porównaniu z oceną wyjściową.

W badaniach uczestniczyli chorzy w podobnym wieku – średnia wynosiła około 50-60 lat. W analizowanych próbach mężczyźni stanowili większość ocenianej populacji, a odsetek pacjentów płci męskiej wahał się od 53% do 68% w grupach IVIg – przy czym zaobserwowano znacznie wyższy udział mężczyzn w grupie placebo badania *ICE* (79%, nie wiadomo jednak jak odsetek ten kształtował się po ponownej randomizacji) oraz w grupie placebo badania *Adrichem 2022* (72%). W obu badaniach raportowano wyjściowy wynik skali MRC (medianę w badaniu *Adrichem 2022*, średni wynik w badaniu *ICE*) i ogólnie wartości raportowane w badaniu *Adrichem 2022* były wyższe niż te obserwowane w badaniu *ICE*, 60 i 58

punktów (IVIg vs PBO) w porównaniu do 49 i 60 punktów. W obu badaniach raportowano również wyjściową siłę uchwytu ręki dominującej/bardziej dotkniętej objawami – w tym przypadku siła uchwytu pacjentów biorących udział w badaniu *Adrichem 2022* była średnio niemal dwukrotnie wyższa w porównaniu z pacjentami biorącymi udział w badaniu ICE, i wyniosła w pierwszym z tych badań 79 vs 84 kPa, w porównaniu do 48 vs 52 kPa.

Pozostałe charakterystyki były charakterystyczne dla danego badania – ogółem, wszystkie raportowane charakterystyki wyjściowe podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 106. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach ICE oraz *Adrichem 2022*.

Badanie	IVIg	PBO
Płeć: mężczyźni		
<i>Adrichem 2022</i>	21/31 (67,7%)	21/29 (72,4%)
<i>ICE</i>	31/59 (52,5%)	46/58 (79,3%)
Płeć: kobiety		
<i>Adrichem 2022</i>	10/31 (32,3%)	8/29 (27,6%)
<i>ICE</i>	28/59 (47,5%)	12/58 (20,7%)
Wiek		
<i>Adrichem 2022</i>	średnia (SD) [lata]: 57,7 (15,97)	średnia (SD) [lata]: 60,1 (13,54)
<i>ICE</i>	średnia (SD) [lata]: 50 (17)	średnia (SD) [lata]: 53 (16)
Wyjściowy wynik skali MRC		
<i>Adrichem 2022</i>	mediana (zakres) [punkty]: 60 (49; 60)	mediana (zakres) [punkty]: 58 (38; 60)
<i>ICE</i>	średnia (SD) [punkty]: 49,3 (6,9)	średnia (SD) [punkty]: 50 (7,2)
Wyjściowa siła uchwytu: ręka dominująca		
<i>Adrichem 2022</i>	średnia (SD) [kPa]: 79 (28,29)	średnia (SD) [kPa]: 84 (34,37)
<i>ICE</i>	średnia (SD) [kPa]: 48,2 (23,6) [#]	średnia (SD) [kPa]: 52,1 (23,3)
Charakterystyki raportowane jedynie w badaniu <i>Adrichem 2022</i>		
Rodzaj CIDP: typowa	22/31 (71,0%)	25/29 (86,2%)
Rodzaj CIDP: nietypowa	9/31 (29,0%)	4/29 (13,8%)
Rodzaj CIDP: asymetryczna CIDP	4/31 (12,9%)	2/29 (6,9%)

Badanie	IVlg	PBO
Rodzaj CIDP: CIDP tylko o charakterze motorycznym/czuciowym	5/31 (16,1%)	2/29 (6,9%)
Czas trwania choroby	mediana (zakres) [lata]: 50 (9; 299)	mediana (zakres) [lata]: 64 (7; 586)
Objawy wycieńczenia	9/31 (29,0%)	6/29 (20,7%)
Czas trwania leczenia IVlg: 6-12 miesięcy	16/31 (51,6%)	15/29 (51,7%)
Czas trwania leczenia IVlg: >12 miesięcy	15/31 (48,4%)	14/29 (48,3%)
Częstość podania IVlg: 2 tygodnie	1/31 (3,2%)	3/29 (10,3%)
Częstość podania IVlg: 3 tygodnie	16/31 (51,6%)	16/29 (55,2%)
Częstość podania IVlg: 4 tygodnie	9/31 (29,0%)	9/29 (31,0%)
Częstość podania IVlg: 5 tygodni	3/31 (9,7%)	0/29 (0,0%)
Częstość podania IVlg: 6 tygodni	2/31 (6,5%)	1/29 (3,4%)
Dawki IVlg/infuzję	mediana (zakres) [g]: 40 (10; 80)	mediana (zakres) [g]: 45 (10; 80)
Preparat IVlg: Nanogam	16/31 (51,6%)	18/29 (62,1%)
Preparat IVlg: Kiovig	14/31 (45,2%)	10/29 (34,5%)
Preparat IVlg: Privigen	0/31 (0,0%)	1/29 (3,4%)
Preparat IVlg: Gamunex	1/31 (3,2%)	0/29 (0,0%)
Dodatkowe leczenie immunosupresyjne (prednizon)	0/31 (0,0%)	1/29 (3,4%)
Zmiana stężenia IgG po ostatniej planowej infuzji IVlg	średnia (SD): 12,8 (5,78)	średnia (SD): 13,19 (7,99)
Wynik skali R-ODS	średnia (SD) [logit]: 4,66 (2,29)	średnia (SD) [logit]: 3,8 (2,86)
Wcześniejsza próba wycofania IVlg	15/31 (48,4%)	11/29 (37,9%)
Charakterystyki raportowane jedynie w badaniu ICE		
Pochodzenie etniczne/rasa: Biała	55/59 (93,2%)	52/58 (89,7%)
Pochodzenie etniczne/rasa: Czarna	0/59 (0,0%)	1/58 (1,7%)
Pochodzenie etniczne/rasa: Hiszpańska	3/59 (5,1%)	5/58 (8,6%)
Pochodzenie etniczne/rasa: Inna	1/59 (1,7%)	0/58 (0,0%)
Wcześniejsze leczenie IVlg	20/59 (33,9%)	12/58 (20,7%)
Czas od pierwszych objawów CIDP	średnia (SD) [lata]: 5,8 (7,4)	średnia (SD) [lata]: 4,8 (4,9)
Czas od diagnozy CIDP	średnia (SD) [lata]: 2,4 (3,7)	średnia (SD) [lata]: 1,8 (2,9)

Badanie	IVlg	PBO
Wyjściowy wynik skali INCAT	średnia (SD) [punkty]: 4,2 (1,4) [^]	średnia (SD) [punkty]: 4,1 (1,5) [^]
Wyjściowa amplituda potencjału czynnościowego*	średnia (SD) [mV]: 1,29 (1,39)	średnia (SD) [mV]: 1,82 (1,99)
Wyjściowa siła uchwytu: ręka niedominująca	średnia (SD) [kPa]: 47 (25,1) [§]	średnia (SD) [kPa]: 50,2 (22,8)
Wyjściowy wynik skali ISS	średnia (SD) [punkty]: 7,8 (4,9) [#]	średnia (SD) [punkty]: 7,9 (4,9) [#]
* ^ # § MRC IVlg 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 IVlg oraz 2,7 (SD: 1,6) dla PBO; N=57; N=58; <i>Medical Research Council</i> ; dożylnie immunoglobuliny; <i>INCAT sensory sum score</i> .	

16.2.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W rozszerzonej fazie badania *ICE* pacjentom zakwalifikowanym do grupy IVlg 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 podstawowej badania, w fazie rozszerzonej nie zastosowano większej dawki początkowej, tzw. „loading dose” (2 g/kg mc. przez 2-4 dni przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego). W drugim badaniu porównującym terapię IVlg z placebo (*Adrichem 2022*) przyjęto inne podejście – pacjenci w grupie interwencji kontynuowali indywidualne leczenie stosowane przed badaniem, natomiast pacjenci w grupie placebo mieli stopniowo wycofywane IVlg, które było zastępowane placebo (75% dawki IVlg w pierwszym podaniu, 50% w drugim 25% w trzecim – od czwartego podania stosowano jedynie PBO). Stanowiło to więc pewne ograniczenie, gdyż pacjenci otrzymywali przez pierwsze 8 tygodni 24-tygodniowej fazy badania IVlg, co prawda w malejącej dawce, ale mogło to wpływać na porównanie obu grup i stanowić ograniczenie przy metaanalizie wyników badań *ICE* oraz *Adrichem 2022*. Badania różniły się również rodzajem stosowanego placebo – w próbie *ICE* był to 0,1% roztwór albuminy, natomiast w badaniu *Adrichem 2022* – roztwór fizjologiczny (0,9% roztwór NaCl).

Interwencje zastosowane w obu badaniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 107. Opis interwencji stosowanej w badaniach *ICE* oraz *Adrichem 2022*.

<i>ICE</i>		<i>Adrichem 2022</i>	
IVIg	PBO	IVIg	PBO
<ul style="list-style-type: none"> Immunoglobulina (Gamunex) podawana dożylnie w dawce 1 g/kg mc. 	<ul style="list-style-type: none"> Placebo (0,1% roztwór albuminy) podawane dożylnie 	<ul style="list-style-type: none"> Immunoglobulina podawana dożylnie w dawce i częstotliwości odpowiadającej indywidualnej dawce i częstotliwości przed badaniem (kontynuowano podawanie stosowanej immunoglobuliny) 	<ul style="list-style-type: none"> placebo (0,9% roztwór NaCl) podawane dożylnie immunoglobulina stosowana przed badaniem, podawana dożylnie ze stopniowo ograniczonym dawkowaniem: 75% dawki, 50% dawki oraz 25% dawki przy trzecim podaniu, od czwartego podania stosowano wyłącznie placebo
<ul style="list-style-type: none"> podania wykonywane w 1. lub 2. dniu, co 3 tygodnie, przez 24 tygodnie 		<ul style="list-style-type: none"> ogólnie, porównywano kontynuowanie ustabilizowanego dawkowania IVIg (dawka, częstotliwość, konkretny preparat) ze stopniowym wycofywaniem immunoglobuliny faza porównawcza obu schematów postępowania trwała 24 tygodnie, po czym zaplanowano fazę dodatkowej obserwacji wśród pacjentów otrzymujących IVIg pacjenci z grupy wycofywania IVIg po wystąpieniu nawrotu choroby przechodzili do fazy restabilizacji: otrzymywali rutynowe podanie IVIg w dawce 2 g/kg masy ciała, po czym otrzymywali leczenie w przedostatniej dawce stosowanej przed odnotowaniem nawrotu (np. chorzy otrzymujący 25% wyjściowej dawki po wystąpieniu nawrotu wracali do dawki 75%) 	

16.2.4 Skuteczność kliniczna

W poniższym rozdziale przedstawiono wyniki punktów końcowych analizowanych w badaniach *ICE* oraz *Adrichem 2022*, które pokrywały się z punktami końcowymi uwzględnionymi w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*, a więc mogły zostać potencjalnie wykorzystane w porównaniu pośrednim preparatu HyQvia z dożylnymi immunoglobulinami. W przypadku próby *ICE* były to: ryzyko nawrotu choroby, zmiana wyniku skali INCAT, ocena siły uchwytu dłoni, zmiana wyniku skali MRC oraz bezpieczeństwo. Z kolei, w badaniu *Adrichem 2022* przedstawiono wyniki oceny zmian skali R-ODS, skali MRC, ocenę siły uchwytu dłoni, oraz wyniki oceny jakości życia według skali SF-36.

Definicje poszczególnych punktów końcowych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 108. Definicje punktów końcowych w badaniach *ICE* oraz *Adrichem 2022*.

Punkt końcowy	<i>ICE</i>	<i>Adrichem 2022</i>
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	Nie oceniano

Punkt końcowy	ICE	Adrichem 2022
	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.	
Zmiana siły chwytu	Średnia zmiana siły chwytu (kPa). Siła chwytu mierzona była dla dłoni dominującej i nie-dominującej za pomocą wigorymetru Martina.	Średnia zmiana siły chwytu (kPa). Siła chwytu mierzona była dla dłoni dominującej lub, w przypadku asymetrycznej choroby, w ręce bardziej dotkniętej chorobą, j za pomocą wigorymetru Martina.
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.	Zmiana wyniku sumy siły mięśniowej ocenianej za pomocą skali MRC na końcu badania w porównaniu z wynikiem uzyskanym wyjściowo
Ryzyko nawrotu CIDP	Nawrót CIDP definiowano jako pogorszenie całkowitego wyniku aINCAT o ≥ 1 punkt w czasie leczenia w porównaniu z wartością wyjściową (początek fazy rozszerzonej)	Ryzyko nawrotu było oceniane w badaniu <i>Adrichem 2022</i> , ale zdefiniowano je w kontekście zmian wyniku skali R-ODS, a więc odmiennie do badania <i>ICE</i> oraz badania <i>ADVANCE-CIDP 1</i> , w związku z czym nie wykorzystano wyników tego punktu końcowego w porównaniu pośrednim
Ocena jakości życia	Nie oceniano	Zmiana od wartości wyjściowej wyniku podskali oceniającej funkcjonowanie fizyczne oraz podskali oceniającej funkcjonowanie psychiczne, kwestionariusza SF-36

Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w rozdziałach poniżej. W ramach analizy porównano dożylną immunoglobulinę z placebo, w miarę możliwości prezentując obliczenia własne oraz obliczenia wykonane przez autorów publikacji, co zostało odpowiednio zaznaczone w opisie. W przypadku raportowania danych dla danego punktu końcowego w obu analizowanych badaniach, wyniki metaanalizowano. Z uwagi na fakt, że w badaniu *Adrichem 2022* raportowano porównanie PBO (wycyfowanie IVIg) vs IVIg, na potrzeby niniejszej analizy wynik odwracano, by pokazać porównanie IVIg vs PBO.

16.2.4.1 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 ≥ 1 punkt w porównaniu z wartością wyjściową na początku fazy rozszerzonej. Wyniki przedstawiono w przeliczeniu na całą populację poddaną ponownej randomizacji do fazy rozszerzonej badania (43 vs 31, IVIg vs PBO).

Tabela 109. Ryzyko nawrotu CIDP lub przerwania badania; IVIg vs PBO; badanie ICE.

Punkt końcowy	IVIg n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ryzyko nawrotu CIDP	6/43 (14,0%)	11/31 (35,5%)	0,39 (0,16; 0,95) p = 0,0379	-0,22 (-0,41;-0,02) NNT = 5 (3; 57) p = 0,0328

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko nawrotu CIDP było znamienne mniejsze u chorych otrzymujących IVIg, w porównaniu do PBO: 0,39 (95% CI: 0,16; 0,95), p = 0,0379. Podając 5 chorym IVIg zamiast placebo, unikniemy jednego dodatkowego przypadku nawrotu choroby: NNT = 5 (95% CI: 3; 57).

16.2.4.2 Zmiana wyniku całkowitego INCAT

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

Tabela 110. Zmiana wyniku całkowitego INCAT; IVIg vs PBO; badanie ICE.

Punkt końcowy	Średnia zmiana wyniku aINCAT, (SD)		MD (95% CI)*	Różnica LSM (95% CI) [efekt raportowany w publikacji]
	IVIg, N=31	PBO, N=26		
Zmiana całkowitego wyniku INCAT	0,10 (0,70)	0,40 (1,70)	-0,30 (-1,00; 0,40)	-0,50 (-1,20; 0,20) p = 0,181

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
LSM *least squares mean*.

Średnia zmiana wyniku punktacji w skali INCAT 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). Obliczenia własne na podstawie średnich i ich odchyleń standardowych raportowanych dla każdej z grup wskazywały na podobny wniosek – nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w zmianie wyniku skali INCAT: MD = -0,30 (95% CI: -1,00; 0,40).

16.2.4.3 Zmiana siły uchwytu dłoni

W publikacji ICE przedstawiono wyniki średniej zmiany siły chwytu w fazie rozszerzonej badania. Powyższy parametr oceniał siłę chwytu dłoni dominującej i niedominującej za pomocą wigorymteru Martina. Z kolei, w próbie *Adrichem 2022* również mierzono ten parametr za pomocą wigorymteru Martina, ale w dłoni dominującej z typową postacią choroby, lub w dłoni dotkniętej większym upośledzeniem w przypadku pacjentów z asymetryczną postacią CIDP. Wyniki dla ręki dominującej obu badań poddano

metaanalizie, natomiast wynik dla dłoni niedominującej przedstawiono oddzielnie jedynie dla badania *ICE*. Wyniki pomiarów były podawane w kPa. Dane zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 111. Zmiana wyniku siły uchwytu dłoni; IVIg vs PBO; badania *ICE* oraz *Adrichem 2022*.

Badanie	IVIg średnia (SD), N	PBO średnia (SD), N	MD (95% CI)*	Różnica LSM (95% CI) [efekt raportowany w publikacji]
Dłoń dominująca/bardziej dotknięta objawami choroby				
<i>ICE</i>	-0,80 (11,30) N = 31	-3,90 (20,90) N = 26	3,10 (-5,86; 12,06) p = 0,4979	4,3 (-5,0; 13,6) p = 0,353
<i>Adrichem 2022</i>	-3,50 (17,80) N = 31	-11,80 (14,20) N = 29	8,30 (0,18; 16,42) p = 0,0452	8,30 (-0,20; 16,80)
Dłoń niedominująca				
<i>ICE</i>	-0,30 (11,00) N = 31	-5,60 (22,70) N = 25	5,30 (-4,25; 14,85) p = 0,2765	5,8 (-4,1; 15,7) p = 0,247

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
LSM *least square mean*.

W ramach oceny dłoni niedominującej, prowadzonej w badaniu *ICE*, nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, choć liczbowo obserwowano mniejszy spadek siły uchwytu (-0,3 vs -5,6): MD = 5,8 (95% CI: -4,1; 15,7), p = 0,247.

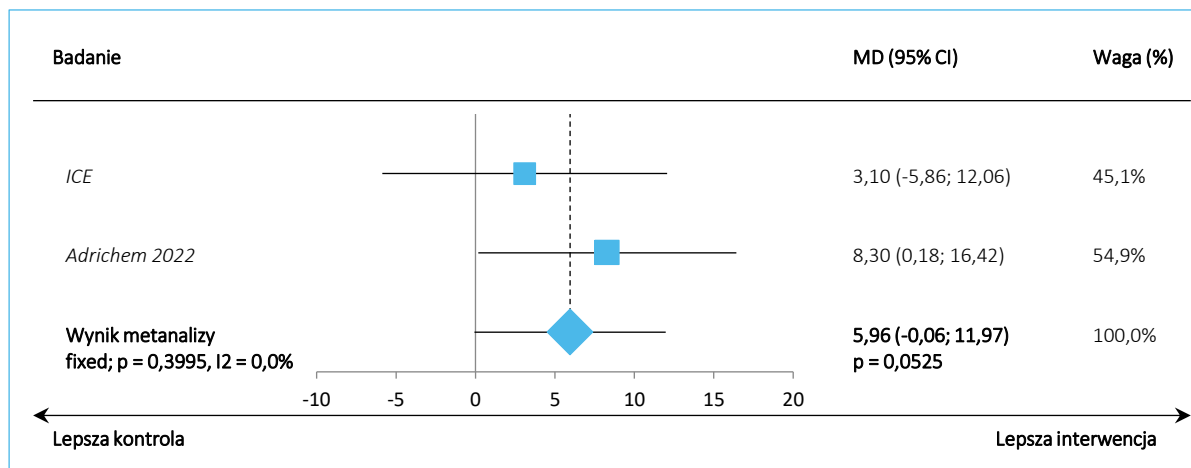
W ocenie ręki dominującej/bardziej dotkniętej objawami, autorzy badań *ICE* oraz *Adrichem 2022* nie odnotowali istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w mianie siły uchwytu, odpowiednio MD = 4,3 (95% CI: -5,0; 13,6), p = 0,353 oraz 8,30 (95% CI: -0,20; 16,80), choć obliczenia własne (bez dopasowania na dodatkowe czynniki) dla badania *Adrichem 2022* wskazywały na istotne różnice (p = 0,0452, więc wynik był na granicy istotności statystycznej).

Metaanaliza danych dla obu tych badań (na podstawie surowych danych -średnich oraz ich odchyłeń standardowych, raportowanych w każdej z badanych grup) nie wskazywała istotnych statystycznie różnic we wpływie leczenia IVIg vs PBO na zmianę siły uchwytu dłoni dominującej/bardziej dotkniętej objawami, MD = 5,96 (95% CI: -0,06; 11,97), p = 0,0525. W obliczeniach, z uwagi na nieistotną heterogeniczność analizowanych danych (p = 0,3995), wykorzystano model efektów stałych (*fixed*).

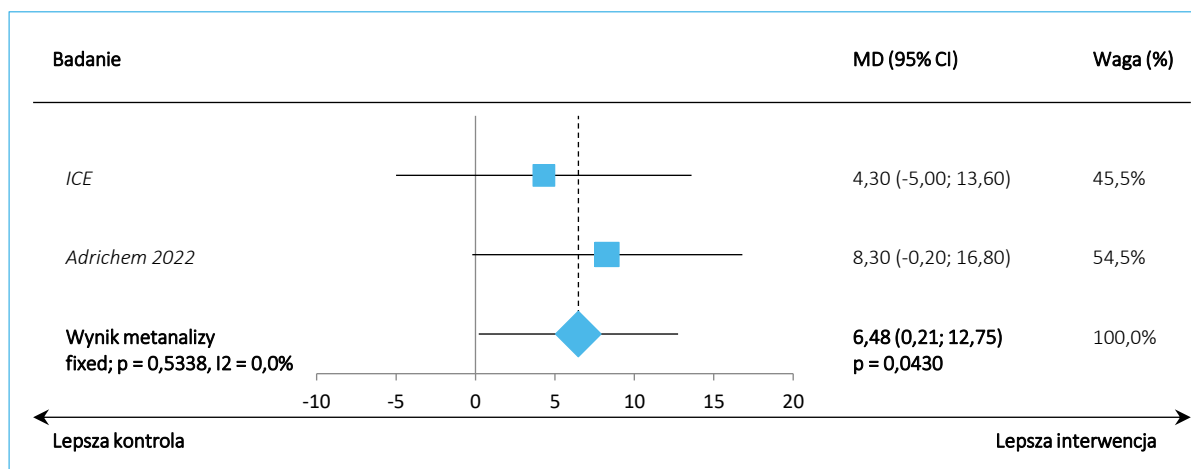
Przeprowadzono również metaanalizę danych wykorzystując różnice pomiędzy grupami raportowane przez autorów obu badań, przy użyciu metody odwrotnych wariacji. W analizie tej odnotowano istotne różnice pomiędzy grupami, wskazujące na istotne zwiększenie siły uchwytu pacjentów po zastosowaniu immunoglobuliny dożylniej, w porównaniu z placebo: MD = 6,48 (95% CI: 0,21; 12,75), p = 0,0430.

Również w tym przypadku nie obserwowano istotnej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,5338$), więc obliczenia przeprowadzono w modelu efektów stałych (*fixed*).

Wykres 30. Zmiana wyniku siły uchwytu dłoni dominującej/bardziej dotkniętej objawami choroby; IVIg vs PBO; metaanaliza (dane surowe) badań *ICE* oraz *Adrichem 2022*.



Wykres 31. Zmiana wyniku siły uchwytu dłoni dominującej/bardziej dotkniętej objawami choroby; IVIg vs PBO; metaanaliza (metoda odwrotnych wariancji) badań *ICE* oraz *Adrichem 2022*.



16.2.4.4 Zmiana wyniku skali MRC

Autorzy publikacji *ICE* przedstawili wyniki dotyczące zmiany punktacji w skali MRC oceniającej siłę mięśniową. Mniejsze wartości w skali MRC świadczą o mniejszej sile mięśniowej, a wyższe wartości o większej sile mięśniowej. W badaniu *Adrichem 2022* również raportowano ten punkt końcowy, jednak przedstawiono wyniki w postaci mediany zmian od wartości wyjściowej wraz z jej zakresem. Raportowano wartości 0 (zakres: -7; -2) w grupie IVIg oraz 0 (zakres: -10; -3) dla grupy PBO – raportowane zakresy nie zawierały raportowanej mediany, więc uznano te wyniki za błędne. Z uwagi na brak możliwości

ustalenia, na czym polegał błąd (błędna mediana, błędny zakres), zrezygnowano z uwzględnienia wyniku dla tego punktu końcowego w obliczeniach prowadzonych w niniejszej analizie.

Szczegółowe wyniki przedstawiające opisywany punkt końcowy w badaniu *ICE* zostały zamieszczone w tabeli poniżej.

Tabela 112. Zmiana wyniku skali MRC; IVIg vs PBO; badania *ICE* oraz *Adrichem 2022*.

Badanie	IVIg średnia (SD), N	PBO średnia (SD), N	MD (95% CI)*	Różnica LSM (95% CI) [efekt raportowany w publikacji]
<i>ICE</i>	0,80 (4,10) N = 31	-1,00 (4,40) N = 26	1,80 (-0,42; 4,02) p = 0,1126	2,0 (-0,3; 4,3) p = 0,081

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
LSM *least square mean*.

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 punktacji 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). Obliczenia własne na podstawie surowych danych (średnich wartości w obu grupach wraz z ich błędami standardowymi) również wskazywały na brak istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami, MD = 1,80 (95% CI: -0,42; 4,02), p = 0,1126.

16.2.4.5 Zmiany wyniku skali R-ODS

Informacje o zmianie wyniku (wyrażonego na skali logit, a nie w postaci centyli jak w badaniu *ADVANCED-CIDP 1* skali R-ODS przedstawiono w badaniu *Adrichem 2022*. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej. Zmiana wyniku tej skali była głównym punktem końcowym badania – założona hipoteza o nie mniejszej efektywności wycofania immunoglobulin w porównaniu do kontynuowania leczenia przez ustabilizowanych pacjentów została spełniona, gdy dolna granica 95% przedziału ufności mieściłaby się powyżej wartości -0,65 (dla różnicy średnich PBO vs IVIg).

Tabela 113. Zmiana wyniku skali R-ODS; IVIg vs PBO; badanie *Adrichem 2022*.

Punkt końcowy	Średnia zmiana (SD)		MD (95% CI)*	Różnica LSM (95% CI) [efekt raportowany w publikacji]
	IVIg średnia (SD), N	PBO średnia (SD), N		
Zmiana wyniku skali R-ODS	-0,53 (1,43) N = 31	-1,00 (1,56) N = 29	0,47 (-0,29; 1,23) p = 0,2247	0,47 (-0,31; 1,24) [^]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

LSM *least squares mean;*

[^] w badaniu oceniano porównanie PBO vs IVlg, aby ocenić założoną nie mniejszą skuteczność grupy PBO (stopniowe wycofywanie IVlg i zastępowanie tej terapii placebo) – na potrzeby niniejszej analizy wynik ten odwrócono, aby pokazać porównanie IVlg vs PBO. Raportowany w badaniu wynik wynosił więc -0,47 (95% CI: -1,24; 0,31), więc dolna granica 95% CI nie była wyższa niż -0,65 i nie wykazano założonej hipotezy *non inferiority*.

Autorzy badania *Adrichem 2022* odnotowali brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zmianie wyniku skali R-ODS – różnica pomiędzy grupami wyniosła 0,47 (95% CI: -0,31; 1,24) i nie była znamienne statystycznie. Ostatecznie, z uwagi na fakt prezentacji wyniku w postaci logitu (a nie procenta), jak w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*), wyniku nie uwzględniono w porównaniu pośrednim.

16.2.4.6 Jakość życia – zmiany wyniku skali SF-36

Ocenę jakości życia, przy wykorzystaniu skal SF-36 przedstawiono w badaniu *Adrichem 2022*. W próbie tej przedstawiono wyniki podskali oceniających fizyczną oraz podskali oceniającej psychiczną kondycję pacjentów otrzymujących oceniane schematy leczenia. Wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 114. Zmiana wyniku skali SF-36; IVlg vs PBO; badanie *Adrichem 2022*.

Punkt końcowy	Średnia zmiana (SD)		MD (95% CI)*	Różnica LSM (95% CI) [efekt raportowany w publikacji]
	IVlg średnia (SD), N	PBO średnia (SD), N		
Jakość życia- SF-36, podskala oceny fizycznej	-4,00 (8,90) N = 29	-4,40 (9,40) N = 27	0,40 (-4,40; 5,20) p = 0,8703	0,40 (-4,50; 5,30)
Jakość życia- SF-36, podskala oceny psychicznej	-1,80 (13,90) N = 29	2,10 (9,40) N = 27	-3,90 (-10,08; 2,28) p = 0,2160	-3,90 (-10,40; 2,40)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

LSM *least squares mean;*

W badaniu odnotowano podobną jakość życia pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej IVlg oraz PBO – nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno w zmianie wyniku oceny fizycznej, MD = 0,40 (95% CI: -4,50; 5,30), jak i w zmianie wyniku podskali oceniającej kondycję psychiczną, MD = -3,90 (95% CI: -10,08; 2,28). Wyniki te potwierdzono również w obliczeniach własnych na podstawie surowych danych (średnie zmiany ocenianych parametrów w danej grupie, wraz z ich błędami standardowymi), które wyniosły MD = 0,40 (95% CI: -4,40; 5,20), p = 0,8703 dla zmiany wyniku podskali oceny fizycznej oraz MD = -3,90 (95% CI: -10,08; 2,28), p = 0,2160.

16.2.5 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 115. 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.

16.3 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

16.3.1 Badanie ADVANCED-CIDP 1

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		ADVANCE-CIDP 1
Oceniane porównanie		HyQvia vs PBO
Oceniane punkty końcowe		Nawrót choroby, jakość życia, bezpieczeństwo
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja przy pomocy komputerowo generowanych kodów randomizacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, przy wykorzystaniu interaktywnego systemu internetowego; pacjenci, pracownicy, badacze oraz personel danego ośrodka nie byli świadomi przydzielonej interwencji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie- pacjenci, badacze oraz pracownicy ośrodków oraz sposora nie byli świadomi przydziału do stosowanej interwencji
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie- pacjenci, badacze oraz pracownicy ośrodków oraz sposora nie byli świadomi przydziału do stosowanej interwencji
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Analizowano wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przydzielone leczenie (mITT)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak (częściowo tak dla oceny jakości życia)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nawrót choroby: dane dla ocenianego punktu końcowego były dostępne dla większości pacjentów (brakujące dane: 9,7% w grupie HyQvia oraz 2,9% w grupie PBO), zastosowano imputację danych (testowano różne warianty imputacji) ▪ Jakość życia: liczba pacjentów z oceną jakości życia różniła się w zależności od narzędzia; najniższe liczby chorych z oceną jakości życia wynosiły 57/62 (91,9%) w grupie HyQvia oraz 58/70 (82,9%) w grupie PBO ▪ Bezpieczeństwo: dane odnośnie bezpieczeństwa dotyczyły wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali leczenie
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nawrót choroby: punkt końcowy zdefiniowano w kontekście zwalidowanej i ustandaryzowanej skali INCAT ▪ Jakość życia: punkt końcowy zdefiniowano w kontekście zwalidowanych i szeroko stosowanych kwestionariuszy oceny jakości życia: SF-36, EQ-5D oraz satysfakcji z leczenia: TSQM-9 ▪ Bezpieczeństwo: raportowano obserwowane zdarzenia niepożądane (metoda pomiaru nie ma zastosowania)
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

16.3.2 Badanie PATH

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	PATH	
Oceniane porównanie	Hizentra vs PBO	
Oceniane punkty końcowe	Nawrót choroby, jakość życia, bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja przy pomocy komputerowo generowanych kodów randomizacji, blokowa (rozmiar 6), ze stratyfikacją pod względem regionu (Japonia vs poza Japonią)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, przy wykorzystaniu interaktywnego systemu internetowego, prowadzona przez niezależny podmiot (firma Parexel), dostęp do kodów randomizacji mieli tylko pracownicy firmy Parexel nie zaangażowani bezpośrednio w prowadzenie badania
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie- pacjenci, badacze oraz pracownicy ośrodków oraz sponsora nie byli świadomi przydziału do stosowanej interwencji
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie- pacjenci, badacze oraz pracownicy ośrodków oraz sponsora nie byli świadomi przydziału do stosowanej interwencji

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Analizowano wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (populacja ITT), dodatkowo prowadzono również ocenę w populacji <i>per-proctocol</i> oraz populacji bezpieczeństwa (pacjenci poddani randomizacji, otrzymujący przynajmniej 1 dawkę leku)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak (częściowo tak dla oceny jakości życia)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nawrót choroby: nawrót choroby oceniono w populacji ITT ▪ Jakość życia: ocenę jakości życia (EQ-VAS) przeprowadzono wśród pacjentów stanowiących większość populacji ITT: 53/57 (93,0%), 52/57 (91,2%) oraz 44/58 (75,7%) odpowiednio dla grup Hizentra 200 mg, Hizentra 400 mg oraz PBO ▪ Bezpieczeństwo: dane odnośnie bezpieczeństwa dotyczyły wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali leczenie (populacja ta była tożsama z populacją ITT)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nawrót choroby: punkt końcowy zdefiniowano w kontekście zwalidowanej i ustandaryzowanej skali INCAT ▪ Jakość życia: punkt końcowy zdefiniowano w kontekście zwalidowanych i szeroko stosowanych kwestionariuszy oceny jakości życia: EQ-5D ▪ Bezpieczeństwo: raportowano obserwowane zdarzenia niepożądane (metoda pomiaru nie ma zastosowania)
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

16.3.3 Badanie ICE

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	ICE	
Oceniane porównanie	IVIg vs PBO	
Oceniane punkty końcowe	Nawrót choroby, bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja przy pomocy komputerowo generowanych kodów randomizacji, przygotowanych przez niezależny podmiot

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, przy wykorzystaniu interaktywnego systemu internetowego; pacjenci, pracownicy, badacze oraz personel danego ośrodka nie byli świadomi przydzielonej interwencji; kody randomizacji były znane osobie odpowiedzialnej za dystrybucję zaślepionego leczenia w danym ośrodku
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie- pacjenci, badacze oraz pracownicy ośrodków nie byli świadomi przydziału do stosowanej interwencji
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie- pacjenci, badacze oraz pracownicy ośrodków nie byli świadomi przydziału do stosowanej interwencji
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Ogółem, w badaniu analizowano wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (populacja ITT), ale w ramach fazy rozszerzonej, do której wykonano ponowną randomizację pacjentów, oceniono pacjentów, którzy nie mieli nawrotu na wcześniejszych etapach badania
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Ryzyko nawrotu choroby oraz bezpieczeństwo analizowano wśród wszystkich pacjentów poddanych ponownej randomizacji, odpowiednio u 43 i 31 chorych
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nawrót choroby: punkt końcowy zdefiniowano w kontekście zwalidowanej i ustandaryzowanej skali INCAT ▪ Bezpieczeństwo: raportowano obserwowane zdarzenia niepożądane (metoda pomiaru nie ma zastosowania)
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

16.3.4 Badanie Adrichem 2022

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	Adrichem 2022	
Oceniane porównanie	IVIg vs PBO	
Oceniane punkty końcowe	Nawrót choroby, jakość życia	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja przy pomocy komputerowo generowanych kodów randomizacji, przy wykorzystaniu niedeterministycznej metody minimalizacji (Pocock and Simon)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, przy wykorzystaniu interaktywnego systemu internetowego; pacjenci oraz osoby bezpośrednio podające lek nie byli świadomi przydzielonej interwencji; farmaceuta przygotowujący zaślepione interwencje oraz osoba dostarczająca je do domów pacjentów nie byli zaślepieni; odślepienie następowało po osiągnięciu przez pacjenta punktów końcowych badania
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepione - pacjenci oraz osoby administrujące lek nie byli świadomi przydziału do stosowanej interwencji
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Częściowo tak	Osoby dostarczające interwencje do danego ośrodka oraz do domów pacjentów były świadome przydziału do grupy leczenia, lekarz sprawujący opiekę medyczną nad pacjentem nie był zaślepiony
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizowano wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (ITT)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak (częściowo tak dla oceny jakości życia)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nawrót choroby: analizę prowadzono w populacji ITT, dane były dostępne dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji ▪ Jakość życia: ocenę jakości życia prowadzono w populacji stanowiącej większość populacji ITT: 27/29 (93,1%) chorych z grupy PBO oraz 29/31 (93,5%) z grupy IVIg

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nawrót choroby: punkt końcowy zdefiniowano w kontekście zwalidowanej i ustandaryzowanej skali R-ODS ▪ Jakość życia: punkt końcowy zdefiniowano w kontekście zwalidowanego i szeroko stosowanego kwestionariusza oceny jakości życia: SF-36
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

16.4 Opis skal wykorzystanych w raporcie

16.4.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2023*).

Tabela 116. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji/</u>
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie</u>
(Jeśli N/PN w 3.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 117. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 118. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwe N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.				
2.6a.		2.7a.		-
T/PT		ND		Niskie
N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
Ostateczna ocena				
Ocena w części pierwszej		Ocena w części drugiej		-
Niskie		Niskie		Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokiej				Pośrednie
		Wysokie w którejkolwiek części		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 119. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna	T/PT	Pośrednie	Pośrednie	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 120. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 121. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 122. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

16.4.2 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 123. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

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

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

16.4.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. 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 2015*).

Tabela 124. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Czy badanie było wielośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

16.4.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 125. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*
- w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak*
- nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
- nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak*
- niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- nie podano

Tabela 126. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

16.4.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/ domenami poddawany ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 127. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\%$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	RCTs	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS?	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>		informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			RCTs
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>		w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej terapii (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

16.4.6 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 128. Skala niepełnosprawności INCAT (*Breiner 2014*).

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

16.4.7 Skala ogólnej oceny niepełnosprawności 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*).

16.4.8 Skala oceny siły mięśniowej 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 129. 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

16.4.9 Skala EQ-5D

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).

Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), codzienna aktywność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie.

Jako następny element oceny chorzy określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób

informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych, jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1.

Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości wyższych oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia (*Brooks 1996*).

16.4.10 Skala SF-36

Kwestionariusz SF-36 (*Short Form-36*) jest jednym z najczęściej stosowanych sposobem oceny jakości życia w chorobie. Składa się on z 11 pytań, zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają na ocenę ośmiu domen: funkcjonowania fizycznego, ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego, odczuwania bólu, ogólnego poczucia zdrowia, witalności, funkcjonowania socjalnego, funkcjonowania emocjonalnego i zdrowia psychicznego. Poszczególne elementy składają się na dwie skale: wymiaru fizycznego jakości życia PCS (z ang. *Physical Component Score*) oraz wymiaru psychicznego MCS (*Mental Component Score*), w których uzyskać można odpowiednio 103 oraz 68 punktów. Łącznie, ocena według kwestionariusza SF-36 pozwala osiągnąć maksymalnie 171 punktów, co oznacza najlepszą ocenę jakości życia. Z kolei wynik minimalny to najgorsza osiągalna jakość życia (*Lillegraven 2007*). Zmiana w kierunku wyższych wartości oznacza poprawę samooceny jakości życia.

16.4.11 Kwestionariusz satysfakcji z leczenia TSQM-9

Kwestionariusz TSQM (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*) to uznane i zwalidowane narzędzie służące ocenie satysfakcji pacjenta z prowadzonego leczenia. W oryginalnej wersji, kwestionariusz składał się z 14 pytań ujęty w 4 skale oceniające zdarzenia niepożądane (5 pytań), skuteczność kliniczną (3 pytania), wygodę stosowania (3 pytania) oraz ogólną satysfakcję z leczenia (3 pytania). Z uwagi na charakter badań RWE, gdzie zastosowanie pełnej skali TSQM mogło skłaniać badaczy do oceny obecności lub braku zdarzeń niepożądanych w sposób odbiegający od standardowej praktyki, opracowano krótszą wersję skali zawierającą 9 pytań (TSQM-9), usuwając domenę oceny zdarzeń niepożądanych (5 pytań). Skrócona wersja została również zwalidowana (*Bharmal 2009*). Wyższy wynik skali oznaczał większą satysfakcję z leczenia (*Bharmal 2009, Bril 2023*).

16.4.12 Skala CAP-PRI

Skala CAP-PRI (z ang. *Chronic Acquired Polyneuropathy Patient-Reported Index*) to narzędzie służące do oceny jakości życia specyficzne dla przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. Składa się z 15

zdań, które podsumowano w tabeli poniżej, a które oceniają m.in. ból, sen, codzienne funkcjonowanie oraz samopoczucie psychiczne. Możliwe odpowiedzi to: wcale (0 punktów), trochę (1 punkt) i bardzo (2 punkty). Wyższy wynik oznacza gorszy stan pacjenta (Gwathmey 2016).

Tabela 130. Skala CAP-PRI (Gwathmey 2016).

Punkty skali CAP-PRI	
1	Jestem sfrustrowany przez występującą u mnie neuropatię.
2	Martwię się występującą u mnie neuropatią.
3	Nie umiem zachować równowagi podczas chodzenia z powodu występującej u mnie neuropatii.
4	Mam problemy z ubraniem się z powodu występującej u mnie neuropatii.
5	Mam problemy ze snem z powodu występującej u mnie neuropatii.
6	Martwię się ograniczeniami w pracy (w tym domowej) z powodu występującej u mnie neuropatii.
7	Mam problemy z prowadzeniem auta z powodu występującej u mnie neuropatii.
8	Jestem zależny od innych z powodu występującej u mnie neuropatii.
9	Odczuwam depresję z powodu występującej u mnie neuropatii.
10	Upadam z powodu występującej u mnie neuropatii.
11	Jestem zajęty z powodu występującej u mnie neuropatii.
12	Jestem niezdolny do aktywnego wypoczynku z powodu występującej u mnie neuropatii.
13	Jestem zmęczony z powodu występującej u mnie neuropatii.
14	Mam trudności z jedzeniem z powodu występującej u mnie neuropatii.
15	Mam problemy z wykonywaniem czynności domowych z powodu występującej u mnie neuropatii.

16.4.13 Test 9-HPT

Test 9-HPT (z ang. *The Nine-Hole Peg Test*) to narzędzie służące do pomiaru zręczności palców u pacjentów z różnymi diagnozami neurologicznymi. Składa się z deski (drewnianej lub plastikowej) z 9 otworami, w których pacjent umieszcza tyle samo kołków, będąc oceniany pod kątem liczby sekund przypadających na całe zadanie (Cutter 1999).

16.4.14 Skala LQI

Skala LQI (z ang. *Life Quality Index*) dotyczy jakości życia i składa się z 15 pozycji oceniających 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. Wyższy wynik oznacza lepszy stan pacjenta (Cocito 2014, Nicolay 2006).

16.4.15 Skala ODSS

Skala ODSS (z ang. *Overall Disability Sum Score*) analizuje poszczególne zaburzenia w funkcjonowaniu kończyn dolnych (0-5 punktów) i górnych (0-7 punktów). 0 oznacza brak objawów niepełnosprawności, a 12 upośledzenie ciężkiego stopnia. Wśród pytań dotyczących kończyn dolnych znalazły się: 1. Czy pacjent ma trudności z chodzeniem? 2. Czy chód pacjenta wygląda normalnie? 3. Mobilność pacjenta na dystansie 10 m: nie wymaga pomocy, wymaga jednej laski lub kuli bądź asysty drugiej osoby, wymaga dwóch lasek lub kuli bądź jednej laski lub kuli oraz asysty drugiej osoby bądź konieczne jest stosowanie wózka inwalidzkiego? 4. W przypadku stosowania wózka inwalidzkiego pacjent jest zdolny do wstania i pokonania samodzielnie 1 m bez asysty drugiej osoby? 5. Czy w przypadku braku możliwości jakiegokolwiek poruszania się pacjent jest w stanie intencjonalnie poruszyć nogami, np. zmienić ich pozycję w łóżku?. Natomiast w ocenie kończyn górnych: 1. Czy pacjent jest w stanie umyć i uczesać włosy? 2. Czy pacjent jest w stanie przekręcić klucz w zamku? 3. Czy pacjent jest w stanie używać noża i widelca naraz? 4. Czy pacjent jest w stanie zapiąć i rozpiąć guziki lub zamek błyskawiczny? 5. Czy pacjent jest w stanie ubrać górną część odzieży, z wyłączeniem guzików lub zamka błyskawicznego? 6. Czy jeśli te funkcje były zaburzone, pacjent mógł wykonać jakieś intencjonalne ruchy ramionami? (*Graham 2006*).

16.4.16 Skala ONLS

Skala ONLS (z ang. *Overall Neuropathy Limitations Scale*) służy do oceny ograniczeń u pacjentów z obwodowymi neuropatiami immunologicznymi i w szczególności zwraca uwagę na problemy z poruszaniem się u chorych z neuropatią. Powstała w oparciu o skalę ODSS. W skali ONLS pozycja dotycząca oceny trudności z poruszaniem się została wzbogacona o pytanie dotyczące problemów z bieganiem i wchodzeniem po schodach. W ramach skali ocenia się upośledzenie funkcjonowania kończyn górnych (0-5 punktów) oraz upośledzenie funkcjonowania kończyn dolnych (0-7 punktów). Mniejszy wynik oznacza mniejszą niepełnosprawność pacjenta (*Graham 2006*).

16.4.17 Skala LMST

Skala LMST (z ang. *Limb Motor Strength Testing*) stanowi sumaryczną ocenę siły następujących mięśni (w oparciu o skalę *Medical Research Council*) po obu stronach ciała: odwodziciela krótkiego kciuka, odwodziciela palca małego, mięśnia grzbietowego międzykostnego palca wskazującego, prostowników palców, zginaczy palców, prostowników nadgarstka, zginaczy nadgarstka, bicepsa, mięśnia naramiennego, mięśnia nadgrzebieniowego, mięśnia podgrzebieniowego, zginaczy bioder, prostowników nóg, zginaczy nóg, mięśnia zgięcia podeszwowego stopy, mięśnie zgięcia grzbietowego stopy, prostowników

palucha, zginaczy palucha, mięśni inwersji stopy i mięśni wywinięcia stopy. Całkowita punktacja to 190 i oznacza ona brak słabości mięśni (Vu 2021).

16.4.18 Skala IKS

Zmiany w skali IKS (z ang. *Isokinetic Muscle Strength*) oceniano metodą dynamometryczną. U każdego pacjenta obserwowano 4 wybrane grupy mięśni – w przypadku różnych grup mięśni analizowanych u poszczególnych pacjentów stosowano te same procedury analizy (Markvardsen 2014).

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

Tabela 131. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.

<i>Racosta 2017</i>	
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
<p>Nie wprowadzono żadnych ograniczeń dotyczących metodyki włączanych badań (RCT, nie-RCT); Włączono wyłącznie nie-RCT bez uzasadnienia czy dostępne są badania RCT.</p>	
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	NIE SPEŁNIONO
<p>Przeszukano następujące bazy danych: Pubmed, Embase i Scopus; dodatkowo: referencje włączonych badań; podano zastosowaną strategię i słowa kluczowe; wprowadzono restrykcje językowe bez ich uzasadnienia.</p>	
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
<p>Odpowiednia technika oceny RoB w każdym z włączonych do PS badaniu pierwotnym, związanych w szczególności z: <u>dla badań bez randomizacji</u> czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]</p>	SPEŁNIONO
<p>Ocenę jakości włączonych prób wykonano z użyciem skali NOS – ocena doboru pacjentów, czynników zakłócających oraz zasadności doboru punktów końcowych (uznana za ogólnie dobrą [<i>overall good rate</i>]).</p>	
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	SPEŁNIONO
<p>W badaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu I². Stosowano następującą ocenę heterogeniczności:</p>	

Racosta 2017I²<25%- heterogeniczność niska (*low*)I²=25-50%- umiarkowana (*modest*)I²>50%- duża (*large*)Model efektów losowych stosowano, gdy heterogeniczność między analizowanymi badaniami była znaczna (I²>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**

16.6 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Ocena produktu HyQvia vs PBO

- Bril 2023** Bril V, Hadden R D M, Brannagan T H, Bar M, Chroni E, Rejdak K, Rivero A, Andersen H, Latov N, Levine T, Pasnoor M, Sacconi S, Souayah N, Anderson-Smits C, Duff K, Greco E, Hasan S, Li Z, Yel L, Ay H. Hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin 10% as maintenance therapy for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: The ADVANCE-CIDP 1 randomized controlled trial. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2023; 28(3):436-449
- Hadden 2024 (doniesienie konferencyjne)** Hadden RDM, Andersen H, Bril V, Basta I, Rejdak K, Djordjevic G, Greco E, Hasan S, French J, Yel L, Ay H. Facilitated Subcutaneous Immunoglobulin 10% for CIDP: Interim Results from a Long-term Safety and Tolerability Study (S15.007). *Neurology*. 2024;102(17_supplement_1):6213. doi:10.1212/WNL.0000000000206323

Ocena produktu Hizentra vs PBO (w celu porównania pośredniego)

- Hartung 2020** Hartung H P, Mallick R, Bril V, Lewis R A, Sobue G, Lawo J P, Mielke O, Durn B L, Cornblath D R, Merkies I S J, van Schaik I N. Patient-reported outcomes with subcutaneous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: the PATH study. *Eur J Neurol* 2020; 27(1):196-203
- van Schaik 2016 (badanie PATH)** 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 (badanie PATH)** 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

Ocena SClg vs IVIg

- Cocito 2011** Cocito D, Serra G, Falcone Y, Paolasso I. The efficacy of subcutaneous immunoglobulin administration in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy responders to intravenous immunoglobulin. *J Peripher Nerv Syst* 2011; 16(2):150-152
- Cocito 2014** 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, Cecconi I, Nobile-Orazio E, Lopiano L. 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
- Gingele 2021** Gingele S, Koch M, Saporilla A C, Körner G M, von Hörsten J, Gingele M, Seeliger T, Konen F F, Hümmert M W, Neyazi A, Stangel M, Skripuletz T. Switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin IgPro20 in CIDP patients: a prospective observational study under real-world conditions. *Ther Adv Neurol Disord* 2021; 14:17562864211009100

Hadden 2015	Hadden RD, Marreno F. Switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: improved tolerability and patient satisfaction. <i>Ther Adv Neurol Disord</i> 2015; 8(1):14-19
Hansen 2023	Hansen P N, Mohammed A A, Markvardsen L K, Andersen H, Tankisi H, Sindrup S H, Krøigård T. Changes in axonal and clinical function during intravenous and subcutaneous immunoglobulin therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. <i>Journal of the Peripheral Nervous System</i> 2023; 28(3):425-435
Kapoor 2021	Kapoor M, Keh R, Compton L, Morrow S, Gosal D, Manji H, Reilly M M, Lunn M P, Lavin T M, Carr A S. Subcutaneous immunoglobulin dose titration to clinical response in inflammatory neuropathy. <i>Journal of Neurology</i> 2021; 268(4):1485-1490
Markvardsen 2014	Markvardsen LH, Harbo T, Sindrup SH, Christiansen I, Andersen H, Jakobsen J. Subcutaneous immunoglobulin preserves muscle strength in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. <i>Eur J Neurol</i> 2014; 21(12):1465-1470
Vu 2021	Vu T, Anthony N, Alsina R, Harvey B, Schleutker A, Farias J, Dang S, Suresh N, Gooch C. Impact of subcutaneous immunoglobulin on quality of life in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy previously treated with intravenous immunoglobulin. <i>Muscle Nerve</i> 2021; 64(3):351-357
Yoon 2015	Yoon MS, Gold R, Kerasnoudis A. Subcutaneous immunoglobulin in treating inflammatory neuromuscular disorders. <i>Ther Adv Neurol Disord</i> 2015; 8(4):153-159

Ocena IVIg vs PBO

Adrichem 2022	Adrichem M E, Lucke I M, Vrancken Afje, Goedee H S, Wieske L, Dijkgraaf M G W, Voermans N C, Notermans N C, Faber C G, Visser L H, Kuitwaard K, van Doorn P A, Merkies I S J, de Haan R J, van Schaik I N, Eftimov F. Withdrawal of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. <i>Brain</i> 2022; 145(5):1641-1652
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. <i>The lancet Neurology</i> 2008; 7(2):136-144
van Veen 2022	van Veen R, Wieske L, Lucke I, Adrichem M E, Merkies I S J, van Schaik I N, Eftimov F. Assessing deterioration using impairment and functional outcome measures in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A post-hoc analysis of the immunoglobulin overtreatment in CIDP trial. <i>Journal of the Peripheral Nervous System</i> 2022; 27(2):144-158

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

Alcantara M, Hartung H P, Lawo J P, Durn B L, Mielke O, Bril V. Electrophysiological predictors of response to subcutaneous immunoglobulin therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. <i>Clinical neurophysiology</i> 2021; 132(9):2184-2190	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza częstości nawrotu choroby w podziale na podgrupy wyróżnione względem stopnia upośledzenia przewodnictwa w nerwach obwodowych w populacji pacjentów z badania <i>PATH</i> (Hi-zentra) - dane te nie były wykorzystywane w prowadzonym porównaniu pośrednim
Alonge P, Di Stefano V, Lupica A, Gangitano M, Torrente A, Pignolo A, Maggio B, Iacono S, Gentile F, Brighina F. Clinical and Neurophysiological Follow-Up of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Patients Treated with Subcutaneous Immunoglobulins: A Real-Life Single Center Study. <i>Brain Sciences</i> 2023; 13(1)	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie określono, jakiego rodzaju preparat SCIG otrzymywali pacjenci, nie przedstawiono więc wyników oceny analizowanego preparatu – HyQvia (w badaniu nie było grupy kontrolnej, więc nie mogło zostać wykorzystane w porównaniu SCIG vs IVIg)

- 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, Hartung H P, Lawo J P, Durn B L, Mielke O. Electrophysiological testing in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients treated with subcutaneous immunoglobulin: The Polyneuropathy And Treatment with Hizentra (PATH) study. *Clinical Neurophysiology* 2021; 132(1):226-231
- 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
- Cirillo G, Todisco V, Ricciardi D, Tedeschi G. Clinical-neurophysiological correlations in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy patients treated with subcutaneous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 2019; 60(6):662-667
- Cirillo G, Todisco V, Tedeschi G. Long-term neurophysiological and clinical response in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy treated with subcutaneous immunoglobulin. *Clin Neurophysiol* 2018; 129(5):967-973
- 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
- Cocito D, Peci E, Rigaldo S, Canavese C, Migliaretti G, Cossa F M. Manual push technique, an alternative route of
- 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*), ponadto ten punkt końcowy nie był uwzględniany w prowadzonym porównaniu pośrednim
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza dodatkowych punktów końcowych (analiza przewodnictwa nerwowego) w populacji pacjentów z badania PATH (Hizentra) - dane te nie były wykorzystywane w prowadzonym porównaniu pośrednim
- 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*), ponadto ten punkt końcowy nie był uwzględniany w prowadzonym porównaniu pośrednim
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania ICE, przedstawiające wyniki oceny przewodnictwa nerwowego wśród chorych uczestniczących w pierwszej oraz drugiej fazie badania ICE; ten punkt końcowy nie był uwzględniany w prowadzonym porównaniu pośrednim
- 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
- Nieodpowiednia interwencja - pacjenci otrzymywali leczenie preparatem Hizentra; z uwagi na fakt, że badanie było prospektywną próbą kliniczną bez grupy kontrolnej, nie wykorzystano jej wyników w porównaniu pośrednim, ani nie uwzględniono go w porównaniu SCIg vs IVIg
- Nieodpowiedni komparator – badanie bez randomizacji, w którym przedstawiono wyniki dotyczące stosowania preparatu Hizentra u pacjentów z CIDP, którzy wcześniej otrzymali tylko 1 cykl terapii IVIg (brak wcześniejszego leczenia podtrzymującego)
- Nieprawidłowa interwencja – w badaniu oceniano immunoglobuliny w stężeniu 10-20%, a więc nie mógł to być preparat HyQvia (immunoglobulina 10%), badanie nie miało grupy kontrolnej więc nie wykorzystano go w porównaniu SCIg vs IVIg
- Nieodpowiedni komparator - wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie preparatem Hizentra; z uwagi na fakt, że badanie

subcutaneous immunoglobulin administration in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a proof-of-concept study. *Clinical neurology and neurosurgery* 2020; 198:106240

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

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 fractioned 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

Gentile L, Mazzeo A, Russo M, Arimatea I, Vita G, Toscano A. Long-term treatment with subcutaneous immunoglobulin in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a follow-up period up to 7 years. *Sci Rep* 2020; 10(1):7910

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

było prospektywną próbą typu *cross-over* oceniającą metodę podania preparatu Hizentra (pompa lub podanie manualne), nie wykorzystano jej wyników w porównaniu pośrednim (nieodpowiedni komparator - poszukiwano porównania preparatu Hizentra z PBO)

Nieodpowiednia interwencja – badanie bez randomizacji i grupę kontrolną, w którym oceniano preparat Hizentra – dane z takiego badania nie mogły zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim, ani w porównaniu SCIg vs IVIg

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

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie określono, jakiego rodzaju preparatu SCIg otrzymywali pacjenci, nie przedstawiono więc wyników oceny analizowanego preparatu – HyQvia, a brak grupy kontrolnej nie pozwalał na wykorzystanie badania w porównaniu SCIg vs IVIg

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 prowadzonym porównaniu pośrednim 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

- option in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2008; 37(3):406-409
- Markvardsen L K, Sindrup S H, Christiansen I, Sheikh A M, Holbech J V, Andersen H. Standardized Tapering off Subcutaneous Immunoglobulin in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *J Neuromuscul Dis* 2023; 10(5):787-796
- 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 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-naive 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
- Markvardsen L K, Bruun-Sørensen S, Christiansen I, Andersen H. Retrospective correlation analysis of plasma Immunoglobulin G and clinical performance in CIDP. *PeerJ* 2019; 7
- chorego dostępna jest informacja o wyniku pomiarów w dniu przejścia na SClg, które można traktować jako referencyjne wartości podczas terapii IVIg
- Nieodpowiedni komparator - w badaniu badano możliwość redukcji dawki stosowanej SClg u ocenianych pacjentów, oceniano preparaty Hizentra oraz Gammanorm, nie przeprowadzono więc porównaniu preparatu Hizentra z PBO, które było wymaganym komparatorem w badaniach RCT wykorzystywanych w porównaniu pośrednim
- Brak poszukiwanych punktów końcowych- badanie oceniało częstość występowania bólu głowy oraz nudności po zastosowaniu SClg 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 SClg (n=17) lub z jednego produktu SClg 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 SClg vs IVIg (pacjenci uczestniczący w badaniu otrzymywali wcześniej IVIg) – szczegółową analizę porównawczą SClg 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 SClg (nie podano danych odnośnie stosowanego produktu), którzy rozpoczęli trening aerobowy w celu wzmocnienia mięśni – przedmiotem oceny badania nie była skuteczność i bezpieczeństwo terapii SClg, 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 SClg, lub odwrotnej kolejności (SClg a następnie IVIg) – wyniki podano ogółem dla chorych otrzymujących SClg, więc dotyczą po części chorych wcześniej nieleczonych rozpoczynających terapię SClg, 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
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie stanowiło retrospektywną analizę wybranych pacjentów z 5 badań (w tym m.in. włączone Markvardsen 2014, wykluczone Markvardsen 2013 i 2017), oceniając korelacje między stężeniem IgG a stanem klinicznym (IKS, siła chwytu, 9HPT, 40-MWT, MRC), wyniki podano zbiorczo dla różnych pacjentów, obejmując także tych rozpoczynających leczenie (naive) lub zmieniających SClg na inny SClg, korelacje oceniano

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 I S J, van Schaik I N, Bril V, Hartung H P, Lewis R A, Sobue G, Lawo J P, Mielke O, Cornblath D R. Analysis of relapse by inflammatory Rasch-built overall disability scale status in the PATH study of subcutaneous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2022; 27(2):159-165

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 Bleecker JL, Sommer C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J, Stelmasiak Z, Tackenberg B, Mielke O. Efficacy and safety of IVIg in CIDP: Combined data of the PRIMA and PATH studies. *J Peripher Nerv Syst* 2019.

Mielke O, Bril 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

Piscitelli E, Massa M, De Martino B M, Serio C S, Guglielmi G, Colacicco G, Tuccillo F, Habetswallner F. Economic evaluation of subcutaneous versus intravenous immunoglobulin therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a real-life study. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2021; 28(e1):E115-E119

w obrębie IVIg (wyniki dla okresu 0-2 tygodni) lub SCIG (okres obserwacji 0-10/12 tyg.), a nie porównywano tych podgrup

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 dożylne leczenie IgG

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza dodatkowych punktów końcowych (analiza nawrotów według definicji opartych o skalę R-ODS) w populacji pacjentów z badania *PATH* (Hizentra) - dane te nie były wykorzystywane w prowadzonym porównaniu pośrednim

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania *ICE*, w której przedstawiono wyniki oceny jakości życia; wynik raportowany dla pacjentów uwzględnionych w fazie z ponowną randomizacją dotyczył zmian od początku badania, dlatego nie mógł zostać wykorzystany w obliczeniach porównania pośredniego

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 etapu ponownej stabilizacji w badaniu *PATH*; w obu przypadkach analizie poddawano IVIg, brak grupy kontrolnej.

Nieodpowiedni komparator - dodatkowa publikacja do badania *PATH* oceniająca skuteczność leczenia IVIg w jednoramiennym etapie ponownej stabilizacji; nie przedstawiono dodatkowych danych oceniających stosowanie SCIG

Nieodpowiednia interwencja – badanie porównujące lek Subcuvia (16% IgG) z placebo – nie podano wyników dla porównania SCIG vs IVIg (pacjenci uczestniczący w badaniu otrzymywali wcześniej IVIg) – publikacja przedstawia wyniki oceny przewodnictwa nerwowego dla chorych z badania *Markvardsen 2013*

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniano pacjentów przechodzących z leczenia IVIg na SCIG, ale zaprezentowano wyniki jedynie ekonomicznych aspektów zmiany terapii, bez prezentacji wyników dla punktów końcowych wybranych w niniejszej analizie

- Ricciardi D, Amitrano F, Coccia A, Todisco V, Troisi F, Tedeschi G, Cirillo G. Neurophysiological Hallmarks of Axonal Degeneration in CIDP Patients: A Pilot Analysis. *Brain Sciences* 2022; 12(11)
- Ryltoft A K, Al-Zuhairy A, Sindrup S H, Andersen H, Markvardsen L K. Quality of life in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients treated with subcutaneous immunoglobulin. *Acta Neurologica Scandinavica* 2020; 142(6):637-640
- 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
- Svačina M K R, Meißner A, Schweitzer F, Ladwig A, Pitarokoili K, Kofler D M, Sprenger-Svačina A, Schneider C, Kohle F, Klein I, Wüstenberg H, Lehmann H C. Immunomodulatory effects of intravenous and subcutaneous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: An observational study. *European Journal of Neurology* 2024; 31(1).
- 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
- Tortorici M A, Yuraszek T, Cornblath D, Bril V, Hartung H P, Sobue G, Lewis R A, Merkies I S J, Lawo J P, Praus M, et al. Pharmacometric Analysis Linking Immunoglobulin Exposure to Clinical Efficacy Outcomes in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology* 2021; 10(8):839-850
- 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
- van Schaik I N, Mielke O, Bril V, van Geloven N, Hartung H P, Lewis R A, Sobue G, Lawo J P, Praus M, Durn B L, Cornblath D R, Merkies I S J. Long-term safety and efficacy of subcutaneous
- Nieodpowiedni komparator – badanie bez randomizacji, w którym przedstawiono wyniki dotyczące stosowania preparatu Hizentra u pacjentów z CIDP, którzy wcześniej otrzymali tylko 1 cykl terapii IVIg (brak wcześniejszego leczenia podtrzymującego)
- Nieodpowiednia interwencja - przekrojowa ocena jakości życia pacjentów leczonych SCIG w populacji duńskiej; w badaniu nie określono, jakiego rodzaju preparat SCIG otrzymywali pacjenci, nie przedstawiono więc wyników oceny analizowanego preparatu – HyQvia; brak grupy kontrolnej nie pozwolił na uwzględnienie tego badania w porównaniu SCIG vs IVIg
- 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 SCIG
- Nieodpowiednia interwencja – badanie rejestrowe oceniające stosowanie immunoglobulin w chorobach neurologicznych (w tym CIDP), nie przedstawiono osobnych wyników dla różnych typów immunoglobulin, badanie *SIGNS*
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie obserwacyjne, w którym zaprezentowano ocenę profilu komórek immunologicznych wśród pacjentów z CIDP, którzy otrzymywali IVIg (1 g/kg m.c. co 4 tygodnie przez co najmniej 3 miesiące w momencie włączenia do badania) lub SCIG (0,4 g/kg m.c./tydzień od co najmniej 1 miesiąca w momencie włączenia do badania) – nie podano średniego czasu trwania leczenia oba rodzajami immunoglobulin; w próbie przeprowadzono też analizę skal INCAT, MRC, I-RODS, jednak po okresie maksymalnie 21 dni (7 dni dla SCIG)
- Nieodpowiednia populacja – w pierwszym etapie badanie uwzględniało 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 metodyce
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie, w którym opracowywano model farmakokinetyczny dla podskórnej postaci IG, na podstawie relacji odpowiedź-dawka obserwowanej w badaniu *PATH* (ocena preparatu Hizentra)
- 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
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki oceny długoterminowej pacjentów z badania *PATH* - wszyscy

immunoglobulin IgPro20 in CIDP: PATH extension study. *Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019; 6(5):e590

Vanhoutte EK, Latov N, Deng C, Hanna K, Hughes RA, Bril 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

van Veen R, Wieske L, Lucke I, Adrichem M E, Merkies I S J, van Schaik I N, Eftimov F. Assessing deterioration using impairment and functional outcome measures in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A post-hoc analysis of the immunoglobulin overtreatment in CIDP trial. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2022; 27(2):144-158

chorzy otrzymywali jedynie preparat Hizentra i w ocenie długoterminowej nie było obecnej grupy kontrolnej

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

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania *Adrichem 2022*, w której starano się wyznaczyć minimalną klinicznie istotną różnicę, optymalną dla każdego z analizowanych punktów końcowych (R-ODS, siła chwytu dłoni, MRC); w publikacji nie przedstawiono nowych lub dodatkowych wyników w stosunku do publikacji *Adrichem 2022*, które można by uwzględnić w prowadzonym porównaniu pośrednim

16.8 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

16.9 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

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; 10(11):919-933.

Berger M. Subcutaneous Administration of IgG. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28(4):779-802

Beydoun S R, Sharma K R, Bassam B A, Pulley M T, Shije J Z, Kafal A. Individualizing Therapy in CIDP: A Mini-Review Comparing the Pharmacokinetics of Ig With SCIg and IVIg. *Front Neurol* 2021; 12:638816

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

Dyck PJB, Tracy JA. History, Diagnosis, and Management of Chronic Inflammatory Demyelinating

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 opracowaniu porównano farmakokinetykę IG po podaniu podskórnym lud dożylnym, ale opracowania nie uznano za przegląd systematyczny - autorzy zaznaczyli jedynie, że przejrano wyniki z bazy Pubmed, nie podając żadnych dodatkowych informacji (brak strategii wyszukiwania, kryteriów itd.)

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji opisano ogólnie podskórne stosowanie IgG w leczeniu chorób immunologicznych, przedstawiając proponowany mechanizm działania takiego podania; nie przedstawiono informacji o zastosowanej strategii wyszukiwania ani nie zaznaczono, że było prowadzone systematycznie

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono zastosowanej strategii wyszukiwania, nie podano baz danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie, ani nie opisano publikacji jako przeglądu

- Polyradiculoneuropathy. *Mayo Clinic Proceedings* 2018; 93(6):777-793
- Eftimov F, van Schaik IN. Immunotherapy of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8(5):643-655
- Goyal N A, Karam C, Sheikh K A, Dimachkie M M. Subcutaneous immunoglobulin treatment for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2021; 64(3):243-254
- 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
- Katzberg H, Lewis R A, Harbo T, Allen J A, Bullock M, Grosse-Kreul D, Smith J B, Bril V. Subcutaneous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy - neurologist, nursing and patient perspectives. *European Neurological Review* 2019; 14(1):44-49
- 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 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 Managed Care* 2012; 18(4 Suppl):S67-78
- Ness S. Differentiating characteristics and evaluating intravenous and subcutaneous immunoglobulin. *Am J Managed Care* 2019; 25(6 Suppl):S98-s104
- 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, który oceniał ogólnie stosowanie immunoterapii w CIPD, nie oceniano osobno, ani nie podano wyników oceny dla leku Hizentra, nie przedstawiono również porównania immunoglobulin podawanych dożylnie z immunoglobulinami podawanymi podskórnymi
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne poświęcone opisowi podskórnego stosowania immunoglobulin w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (nie uwzględniono badań oceniających preparat HyQvia), autorzy nie przedstawili jednak szczegółów odnośnie prowadzonego wyszukiwania badań, które pozwoliłoby zakwalifikować przegląd jako systematyczny
- 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 systematyczny.
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne poświęcone opisowi podskórnego stosowania immunoglobulin w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (nie uwzględniono badań oceniających preparat HyQvia) z perspektywy pracowników służby zdrowia, autorzy nie przedstawili jednak szczegółów odnośnie prowadzonego wyszukiwania badań, które pozwoliłoby zakwalifikować przegląd jako systematyczny
- 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 użytej strategii, nie określono przeglądu jako systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja oceniająca ogólnie stosowanie podskórne IgG w leczeniu chorób o podłożu 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 decyzyjne 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 znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne poświęcone porównaniu podskórnego i dożylnego stosowania immunoglobulin w leczeniu przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (nie uwzględniono badań oceniających preparat HyQvia), autorzy nie przedstawili jednak szczegółów odnośnie prowadzonego

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* 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

wyszukiwania badań, które pozwoliłoby zakwalifikować przegląd jako systematyczny

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 przewlekłą zapalną neuropatię; 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 wykonywania 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

immunotherapy for the treatment of auto-immune neuromuscular diseases. <i>Autoimmun Rev</i> 2018	leczeniu autoimmunologicznych zaburzeń nerwowo-mięśniowych; brak osobnych danych dla CIPD
Salameh JS, Deeb W, Burawski L, Wright S, Souayah N. Safety and efficacy of subcutaneous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders. <i>J Clin Neuromuscular Dis</i> 2016; 17(3):110-119	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
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. <i>Journal of the Neurological Sciences</i> 2018; 388:79-83.	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający efekt nocebo w CIPD; w przeglądzie uwzględniono łącznie 3 RCT, jedno porównujące SCiG z PBO, i dwa porównujące IVIg z PBO; nie przedstawiono porównania SCiG vs IVIg
Chen Y, Wang C, Xu F, Ming F, Zhang H. Efficacy and Tolerability of Intravenous Immunoglobulin and Subcutaneous Immunoglobulin in Neurologic Diseases. <i>Clinical Therapeutics</i> 2019; 41(10):2112-2136	Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd ocenił skuteczność i bezpieczeństwo dożylnych oraz podskórnie podawanych immunoglobulin w szeregu schorzeń neurologicznych, w tym CIPD, ale autorzy nie przeprowadzili porównania obu dróg podania immunoglobulin, a wyniki badań prowadzonych w populacji CIPD odnośnie immunoglobulin podano jedynie w sposób opisowy
Cocito D, Peci E, Torrieri M C, Clerico M. Subcutaneous Immunoglobulin in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: A Historical Perspective. <i>J Clin Med</i> 2023; 12(22)	Brak poszukiwanych punktów końcowych – w przeglądzie podano jedynie w sposób opisowy wyniki badań nad zmianą dożylnych immunoglobulin na podskórne, bez metaanaliz, przy czym sam przegląd opisano jako narracyjny
Overton P M, Shalet N, Somers F, Allen J A. Patient preferences for subcutaneous versus intravenous administration of treatment for chronic immune system disorders: A systematic review. <i>Patient Preference and Adherence</i> 2021; 15:811-834	Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny mający na celu ocenę preferencji pacjenta względem drogi podania immunoglobulin (dożylnie vs podskórne) w różnych jednostkach chorobowych; informacje odnośnie porównania w poszczególnych jednostkach chorobowych nie były osobno dyskutowane, natomiast jedynym badaniem uwzględniającym tylko pacjentów z CIPD była próba <i>PATH</i> (Hizentra vs IVIg)

16.10 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 26 kwietnia 2024 roku.

Tabela 132. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	Hyqvia[all]	14
2	IgPro20[tw]	28
3	hizentra[tw] OR hizentra[nm]	72
4	#1 OR #2 OR #3	93
5	subcutaneous[all]	217227
6	immunoglobulin[all]	1072873
7	immune globulin[all]	1013626
8	IgG[all]	173325
9	#6 OR #7 OR #8	1116104
10	#5 AND #9	17312
11	"Hyaluronidase-facilitated"[all]	28
12	"recombinant human hyaluronidase"[all]	133
13	fSCIg[all]	37
14	sc-Ig[all]	13
15	SCIG[all]	423
16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	563
17	#4 OR #10 OR #16	17455
18	"Polyradiculoneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating"[mh] OR CIDP[tw]	3003
19	chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy[all]	2717
20	chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy[all]	3706
21	#18 OR #19 OR #20	3876
22	#17 AND #21	139
23	intravenous[all]	493093
24	#9 AND #23	51958
25	iv-Ig[all]	75
26	IVIg[all]	22943
27	#24 OR #25 OR #26	53166
28	#21 AND #27	1178
29	randomized controlled trial[pt]	612819
30	random allocation[mh]	107114

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
31	random*[tiab]	1513861
32	controlled[tiab]	1015249
33	#29 OR #30 OR #31 OR #32	2239979
34	#28 AND #33	237
35	#22 OR #34	345

Tabela 133. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	hyqvia AND [embase]/lim	104
2	igpro20 AND [embase]/lim	112
3	hizentra AND [embase]/lim	354
4	#1 OR #2 OR #3	473
5	subcutaneous AND [embase]/lim	445760
6	immunoglobulin AND [embase]/lim	812823
7	immune AND globulin AND [embase]/lim	11316
8	igg AND [embase]/lim	206582
9	#6 OR #7 OR #8	850356
10	#5 AND #9	25711
11	'hyaluronidase-facilitated' AND [embase]/lim	85
12	'recombinant human hyaluronidase' AND [embase]/lim	482
13	fscig AND [embase]/lim	94
14	'sc ig' AND [embase]/lim	33
15	scig AND [embase]/lim	1066
16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1556
17	#4 OR #10 OR #16	26217
18	('chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy'/dm OR cidp) AND [embase]/lim	6711
19	'chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy' AND [embase]/lim	1982
20	'chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy' AND [embase]/lim	5573
21	#18 OR #19 OR #20	7480
22	#17 AND #21	520
23	intravenous AND [embase]/lim	1242878
24	#9 AND #23	106531
25	'iv-ig' AND [embase]/lim	267
26	'ivig' AND [embase]/lim	23629

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
27	#24 OR #25 OR #26	115176
28	#21 AND #27	3330
29	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	674274
30	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1721801
31	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	1071725
32	randomization:de AND [embase]/lim	75325
33	#29 OR #30 OR #31 OR #32	2341030
34	#28 AND #33	450
35	#22 OR #34	839

Tabela 134. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	Hyqvia	14
2	IgPro20	44
3	hizentra	42
4	#1 OR #2 OR #3	69
5	subcutaneous	35102
6	immunoglobulin	15321
7	immune globulin	1124
8	IgG	7298
9	#6 OR #7 OR #8	19654
10	#5 AND #9	1485
11	"Hyaluronidase-facilitated"	8
12	"recombinant human hyaluronidase"	199
13	fSCIg	11
14	sc-Ig	4
15	SCIG	105
16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	298
17	#4 OR #10 OR #16	1673
18	[mh "Polyradiculoneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating"] OR CIDP	332
19	chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	241
20	chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	256
21	#18 OR #19 OR #20	401
22	#17 AND #21	103

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
23	intravenous	108190
24	#9 AND #23	3605
25	iv-Ig	78
26	IVIg	1765
27	#24 OR #25 OR #26	4057
28	#21 AND #27	265
29	#28 in Trials	237
30	#22 OR #29	269

16.11 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

16.11.1 Badanie ADVANCED-CIDP 1

Tabela 135. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *ADVANCE-CIDP 1*.

ADVANCE-CIDP 1 (NCT02549170, publikacja <i>Bril 2023</i> , doniesienie <i>Hadden 2024</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie RCT III fazy, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo		
Zaślepienie	Tak, podwójne		
Skala Jadad	5/5 (R:2,B:2,W:1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	54 (21 krajów)	Sponsor	Takeda
Okres obserwacji	6 miesięcy		
Oszacowanie wielkości próby	Tak, w ostatecznym założeniu przyjęto, że 120 pacjentów poddanych randomizacji (czyli 60 w każdej grupie, zakładając 15% wskaźnik utraty chorych z badania) powinno zapewnić 90% moc statystyczną do wykrycia różnicy pomiędzy grupami w efekcie głównego punktu końcowego (częstość nawrotu CIDP) o 29%, przy dwustronnym poziomie istotności 5%.		
Analiza statystyczna	W analizie statystycznej, stosowano test chi-kwadrat z korektą ciągłości do porównania częstości nawrotów w obu grupach leczenia, z założeniem 5% poziomu istotności statystycznej. Czas do nawrotu porównywano między grupami leczenia za pomocą uogólnionego testu przeżycia Wilcozona (test Gehana), z funkcjami przeżycia szacowanymi metodą Kaplana-Meiera. Zmiana w wynikach skali R-ODS od wartości wyjściowej do końca leczenia była analizowana przy użyciu modelu analizy kowariancji (ANCOVA) z uwzględnieniem wartości wyjściowej jak zmiennej objaśniającej. Zmiany od wartości wyjściowej w wynikach skali INCAT, wynikach siły chwytu ręki oraz w sumie wyników MRC były podsumowywane przy użyciu statystyk opisowych, podobnie jak wyniki skal SF-36, EQ-5D i TSQM-9 oraz odpowiedzi na pytania dotyczące preferencji leczenia.		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskaźnik częstości nawrotów, mierzony jako odsetek pacjentów doświadczających pogorszenia funkcjonalnego, definiowanego jako wzrost o ≥ 1 punkt w porównaniu z wartością wyjściową w dwóch kolejnych ocenach wg skali INCAT (<i>Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment</i>), uzyskanych w odstępie maksymalnie 7 dni. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> pogorszenie funkcjonowania (złożony punkt końcowy), zdefiniowane jako wystąpienie co najmniej jednego z następujących zdarzeń: wzrost o ≥ 1 punkt w dwóch kolejnych ocenach INCAT, spadek siły chwytu (mierzonej wigrametrem Martina w ręce o większej intensywności objawów) o ≥ 8 kPa lub spadek o ≥ 4 punkty w wyniku R-ODS czas do nawrotu choroby średnia zmiana od wartości wyjściowej w skali R-ODS jakość życia (SF-36, EQ-5D) i satysfakcja z leczenia (TSQM-9), oraz preferencje odnośnie stosowanego leczenia średnie zmiany wyniku INCAT, wynik pomiaru siły chwytu ręki, oraz wynik skali MRC (opisane jako „trzeciorzędowe” punkty końcowe) 		
Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> Interwencja (HyQvia): preparat HyQVIA, dostarczany w dwóch fiolkach, z których jedna zawiera ludzką rekombinowaną hialuronidazę (rHuPH20) 80 U/g, natomiast druga 10% roztwór ludzkiej immunoglobuliny (IG); w pierwszej kolejności wykonywano podskórne wstrzyknięcie rHuPH20, a następnie podskórne wstrzyknięcie immunoglobuliny; immunoglobulinę podawano w dawce równoważnej do dawki immunoglobuliny stosowanej u pacjenta dożylnie (IVIg) przed rozpoczęciem badania, 			

ADVANCE-CIDP 1 (NCT02549170, publikacja *Bril 2023*, doniesienie *Hadden 2024*)

rHuPH20 podawano w dawce dopasowanej do ilości stosowanej IG; interwencję stosowano w takim samym odstępie czasu, jak IVIg, co 2, 3 lub 4 tygodnie

- **Kontrola (PBO):** placebo dopasowane objętością do IG stosowanej dożylnie przed rozpoczęciem badania, oraz rHuPH20 80 U/g, również dopasowana objętościowo, podawane tak samo jak w grupie interwencji (najpierw hialuronidaza, następnie wstrzyknięcie placebo)

	Populacja
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mężczyźni lub kobiety w wieku ≥ 18 lat w czasie skryningu. ▪ Udokumentowane rozpoznanie potwierdzonej lub prawdopodobnej przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP; wyłączone zostały atypowe przypadki CIDP o charakterze ogniskowym oraz czysto czuciowym), potwierdzone przez neurologa specjalizującego się w chorobach nerwowo-mięśniowych, zgodnie z kryteriami Europejskiego Towarzystwa Neurologicznego/Stowarzyszenia Nerwów Obwodowych (EFNS/PNS) z 2010 roku. Spełnienie kryteriów elektrodyagnostycznych musiało być potwierdzone centralnie przez niezależnego, wykwalifikowanego/certyfikowanego badacza ▪ W przeszłości odpowiedź na leczenie IgG (częściowa lub całkowita poprawa objawów neurologicznych i deficytów) i obecnie konieczność stosowania stabilnych dawek leczenia IVIg w zakresie dawek odpowiadających skumulowanej miesięcznej dawce od 0,4 do 2,4 g/kg (włącznie), podawanych przez ≥ 12 tygodni przed skryningiem. Interwał dawkowania leczenia IVIg musiał wynosić od 2 do 6 tygodni (włącznie). Dopuszczalne były wahania w interwale dawkowania do ± 7 dni lub w ilości miesięcznej dawki do $\pm 20\%$ pomiędzy infuzjami IgG pacjenta przed badaniem ▪ Wynik w skali niepełnosprawności INCAT od 0 do 7 (włącznie). Pacjenci z wynikami INCAT wynoszącymi 0 lub 1 (czy to z kończyn górnych, czy dolnych) lub 2 (jeśli przynajmniej 1 punkt pochodzi z kończyny górnej) w czasie skryningu i/lub badania wyjściowego musieli mieć w dokumentacji medycznej udokumentowaną historię znaczącej niepełnosprawności, zdefiniowanej jako wynik w skali niepełnosprawności INCAT ≥ 2 (musi pochodzić wyłącznie z kończyn dolnych). Ogólnie, pacjenci byli włączani do badania, jeśli spełnione zostało jedno z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • Wynik w skali niepełnosprawności INCAT od 3 do 7 włącznie w czasie skryningu i/lub badania wyjściowego • Wynik w skali niepełnosprawności INCAT wynoszący 2 (oba punkty pochodzą z kończyn dolnych) • Wynik w skali niepełnosprawności INCAT wynoszący 2 (oba punkty nie pochodzą z kończyn dolnych) w czasie skryningu i/lub badania wyjściowego ORAZ wynik ≥ 2 udokumentowany w dokumentacji medycznej przed skryningiem. Jeśli wynik był większy niż 2 udokumentowany w dokumentacji medycznej przed skryningiem, co najmniej 2 punkty musiały pochodzić z kończyn dolnych • Wynik w skali niepełnosprawności INCAT wynoszący 0 lub 1 w czasie skryningu i/lub badania wyjściowego ORAZ wynik ≥ 2 (oba z kończyn dolnych) udokumentowany w dokumentacji medycznej przed skryningiem, co najmniej 2 punkty muszą pochodzić z kończyn dolnych ▪ Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, musi mieć negatywny test ciąży w czasie skryningu i zobowiązać się do stosowania skutecznych środków antykoncepcyjnych przez cały czas trwania badania i przez co najmniej 30 dni po ostatnim podaniu badanego leku ▪ Pacjent musi wyrazić gotowość i mieć zdolność do podpisania formularza świadomej zgody ▪ Pacjent musi wyrazić gotowość i mieć zdolność do przestrzegania wymagań protokołu
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z atypową przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP) o charakterze ogniskowym lub czysto czuciową. ▪ Jakakolwiek neuropatia z innych przyczyn, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • dziedziczne neuropatie demielinizacyjne, takie jak dziedziczna neuropatia czuciowo-ruchowa, choroba Charcot-Marie-Tooth i dziedziczne neuropatie czuciowe lub autonomiczne • neuropatie wtórne do infekcji, zaburzeń lub chorób ogólnoustrojowych, takich jak zakażenie <i>Borrelia burgdorferi</i> (choroba z Lyme), błonica, toczniowe zapalenie układowe, polineuropatia, powiększenie narządów, endokrynopatie, białko M, zespół zmian skórnych, osteosklerotyczny

ADVANCE-CIDP 1 (NCT02549170, publikacja *Bril 2023*, doniesienie *Hadden 2024*)

- szpiczak, cukrzycowa i niecukrzycowa radikulopleksopatia łędźwiowo-krzyżowa, chłtoniak i amyloidoza
- wieloogniskowa nabyta demielinizacyjna neuropatia czuciowa i ruchowa
 - wieloogniskowa neuropatia ruchowa.
 - neuropatia obwodowa wywołana lekami, czynnikami biologicznymi, chemioterapią lub toksynami.
- IgM paraproteinemia, w tym IgM monoklonalna gammopatia z wysokim mianem przeciwciał dla glikoproteiny mielinowej.
 - Obecność wyraźnych zaburzeń zwieraczy
 - Jakiegokolwiek centralne zaburzenia demielinizacyjne, takie jak stwardnienie rozsiane
 - Jakiegokolwiek przewlekła lub upośledzająca choroba lub zaburzenie układu nerwowego powodujące objawy neurologiczne lub mogące zakłócić ocenę CIDP lub wyników badań, w tym (ale nie ograniczając się do) zapalenie stawów, udar, choroba Parkinsona i cukrzycowa neuropatia obwodowa. Pacjenci z klinicznie zdiagnozowaną cukrzycą, którzy nie mają cukrzycowej neuropatii obwodowej i mają odpowiednią kontrolę glikemii z poziomem hemoglobiny A1C < 7,5% w czasie skryningu, mogli być włączeni do badania, pod warunkiem, że kryteria elektrodiagnostyczne były zgodne z diagnozą potwierdzonej lub prawdopodobnej CIDP zgodnej z kryteriami EFNS/PNS 2010, a pacjent zgłosił gotowość utrzymania kontroli glikemii
 - Zastoinowa niewydolność serca (klasa III/IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego, NYHA), niestabilna dusznica bolesna, niestabilne arytmie serca lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (zdefiniowane jako ciśnienie rozkurczowe > 100 mm Hg i/lub ciśnienie skurczowe > 160 mm Hg)
 - Historia zakrzepicy żył głębokich lub zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (np. udar mózgu, zator tętnicy płucnej) w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem
 - Stan(y), które mogą zmieniać katabolizm białek i/lub metabolizm IgG (np. enteropatie z utratą białka, zespół nerczycowy).
 - Znana historia przewlekłej choroby nerek lub wskaźnik filtracji kłębuszkowej < 60 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała, szacowany na podstawie równania stosowanego przez organizację CKDEC (*chronic kidney disease epidemiology collaboration*) w trakcie skryningu
 - Aktywna choroba nowotworowa wymagająca chemioterapii i/lub radioterapii, lub historia choroby nowotworowej z mniej niż 2 latami czasu trwania pełnej remisji przed skryningiem. Wyjątki od tego wykluczenia to: odpowiednio leczony rak podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, rak in situ szyjki macicy i stabilny rak prostaty nie wymagający leczenia
 - Klinicznie istotna niedokrwistość, która uniemożliwia wielokrotne pobieranie krwi podczas badania, lub poziom hemoglobiny < 10,0 g/dl w czasie skryningu
 - Znana historia nadwrażliwości lub reakcji niepożądanych, takich jak pokrzywka, trudności w oddychaniu, ciężka hipotensja lub anafilaksja po podaniu ludzkich produktów krwiopochodnych, takich jak ludzka IgG, albumina lub inne składniki krwi
 - Znana alergia na hialuronidazę pochodzenia ludzkiego (w tym rekombinowaną ludzką hialuronidazę) lub zwierzęcego, takiego jak jad pszczoł lub os
 - Znana historia lub niedobór IgA (< 8 mg/dL) w czasie skryningu
 - Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych w czasie skryningu spełniające którekolwiek z poniższych kryteriów:
 - aminotransferaza asparaginianowa i aminotransferaza alaninowa w surowicy > 2,5 × GGN
 - liczba płytek krwi < 100 000 komórek/μl
 - bezwzględna liczba neutrofilów < 1000 komórek/μl
 - Trwająca/aktywna infekcja wirusem zapalenia wątroby typu A, B, C lub ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1/2 w czasie skryningu (pacjenci z odpornością na wirus zapalenia wątroby typu B wynikającą z aktywnej szczepionki lub z poprzedniej naturalnej infekcji kwalifikowali się do badania).
 - Otrzymywanie lub obecnie stosowanie leczenia immunomodulującego/immunosupresyjnego w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem

ADVANCE-CIDP 1 (NCT02549170, publikacja *Bril 2023*, doniesienie *Hadden 2024*)

- Otrzymywanie lub obecnie stosowanie leczenia jakimkolwiek kortykosteroidami w ciągu 8 tygodni przed skryningiem, bez względu na wskazanie.
- Przeprowadzenie plazmaferezy w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem
- Jakakolwiek choroba lub stan, który według oceny badacza może utrudniać udział w badaniu, zwiększać ryzyko dla pacjenta lub zaburzać wyniki badania
- Karmienie piersią lub zamiar rozpoczęcia karmienia piersią w trakcie badania.
- Udział w innym badaniu klinicznym związanych z eksperymentalnym produktem lub urządzeniem w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania, lub planowany udział w innym badaniu klinicznym (z wyjątkiem *ADVANCE-CIDP 3*, fazy wydłużonej do badania *ADVANCE-CIDP 1*) związanym z eksperymentalnym produktem lub urządzeniem w trakcie tego badania.
- Członek rodziny lub pracownik firmy prowadzącej badanie
- Nabyte lub dziedziczne zaburzenia trombofiliczne. Obejmują one konkretny rodzaj nabytych lub dziedzicznych zaburzeń trombofilicznych, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowych. Przykłady obejmują:
 - Dziedziczne trombofilie: mutacja czynnika V Leidena, mutacja protrombiny 20210A, niedobór białka C, niedobór białka S, niedobory przeciwtrombiny
 - Nabyte trombofilie: zespół przeciwciał przeciwfosfolipidowych, oporność na aktywne białko C, homocysteinemia

Charakterystyka populacji [^]	Wiek, średnia (SD) [lata]	Mężczyźni, n/N (%)	Dostosowany wynik skali INCAT, mediana (IQR) [punkty]	Wynik oceny skali R-ODS, mediana (IQR) [punkty]	Siła uchwytu dłoni, mediana (IQR) [kPa]
HyQvia (n = 62)	55 (14,3)	36/62 (58,1%)	3 (2; 4)	61 (47; 73)	54 (42; 70)
PBO (n = 70)	53,9 (13,4)	26/62 (41,9%)	3 (2; 4)	55 (46; 67)	54 (38; 70)

Wyjściowe różnice między grupami

Oceniane grupy były zbliżone pod względem wyróżnionych charakterystyk

Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja	Otrzymanie przydzielonego leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia
HyQvia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena możliwości włączenia do badania: n = 184 	67/138 (48,6%)	62/67 (92,5%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 10/62 (16,1%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • z powodu AEs: 3/62 (4,8%) • z powodu decyzji lekarza: 3/62 (4,8%) • z powodu wycofania zgody pacjenta: 4/62 (6,5%)
PBO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykluczenie względem kryteriów włączenia/wykluczenia: n = 46 (25,0%) 	71/138 (51,5%)	70/71 (98,6%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 7/70 (10,0%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • z powodu AEs: 1/70 (1,4%) • z powodu decyzji lekarza: 1/70 (1,4%) • z powodu wycofania zgody pacjenta: 2/70 (2,9%) • inne przyczyny: 3/70 (4,3%)

Wyniki
Analiza skuteczności (HyQvia vs PBO)

- Nawrót choroby: 6/62 (9,7%) [95% CI: 4,5; 19,6] vs 22/70 (31,4%) [95% CI: 21,8; 43], różnica odsetek: **-21,80 (95% CI: -34,50; -7,90), p = 0,0045**

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

ADVANCE-CIDP 1 (NCT02549170, publikacja *Bril 2023*, doniesienie *Hadden 2024*)

- Czas do nawrotu choroby: 7-217 dni vs 20-221 dni, istotne zmniejszenie ryzyka w czasie dla interwencji (**p = 0,002**)
- Pogorszenie funkcjonowania pacjenta (złożony punkt końcowy): 21/56 (37,5%) [95% CI: 26,01; 50,59] vs 37/68 (54,4%) [95% CI: 42,66; 65,70], różnica odsetek:-16,9 (95% CI:-33,02; 0,69), p = 0,09
- Średnia zmiana od wartości wyjściowej wyniku INCAT:-0,20 (SD: 0,90) vs 0,20 (SD: 1,30), **MD = -0,40 (95% CI: -0,78; -0,02), p = 0,0381**
- Zmiana od wartości wyjściowej wyniku MRC: 0,70 (SD: 3,10) vs -0,70 (SD: 5,10), MD = 1,40 (95% CI: -0,02; 2,82), p = 0,0537
- Zmiana siły uchwytu dłoni bardziej dotkniętej objawami: 5,90 (SD: 18,60) vs 1,60 (SD: 17,60), MD = 4,30 (95% CI: -1,90; 10,50), p = 0,1740
- Zmiana siły uchwytu dłoni mniej dotkniętej objawami: 5,20 (SD: 18,40) vs -0,60 (SD: 17,40), MD = 5,80 (95% CI: -0,33; 11,93), p = 0,0637
- Zamiana od wartości wyjściowej wyniku R-ODS:-0,9 (SE: 1,69) vs -6,1 (SE: 1,64), **MD = 5,2 (95% CI: 0,5; 9,9), p = 0,03**
- 36-SF, podskala oceny fizycznej: 1,10 (SD: 6,60) [n = 57] vs -0,80 (SD: 9,00) [n = 58], MD = 1,90 (95% CI: -0,98; 4,78), p = 0,1962
- 36-SF, podskala oceny sprawności umysłowej:-0,70 (SD: 9,20) [n = 57] vs -2,40 (SD: 7,10) [n = 58]: MD = 1,70 (95% CI: -1,31; 4,71), p = 0,2679
- EQ-5D, podskala oceny mobilności:-0,10 (SD: 0,49) [n = 57] vs 0,10 (SD: 0,53) [n = 58]: **MD = -0,20 (95% CI: -0,39; -0,01), p = 0,0347**
- EQ-5D, podskala oceny samoopieki:-0,10 (SD: 0,50) [n = 57] vs 0,20 (SD: 0,53) [n = 59]: **MD = -0,30 (95% CI: -0,49; -0,11), p = 0,0017**
- EQ-5D, podskala oceny codziennych czynności: 0,00 (SD: 0,60) [n = 57] vs 0,10 (SD: 0,63) [n = 59], MD = -0,10 (95% CI: -0,32; 0,12), p = 0,3812
- EQ-5D, podskala oceny bólu/dyskomfortu: 0,00 (SD: 0,55) [n = 57] vs 0,20 (SD: 0,67) [n = 59], MD = -0,20 (95% CI: -0,42; 0,02), p = 0,0784
- EQ-5D, podskala oceny lęków/depresji: 0,00 (SD: 0,40) [n = 57] vs 0,10 (SD: 0,57) [n = 59], MD = -0,10 (95% CI: -0,28; 0,08), p = 0,2728
- EQ-5D, podskala VAS: 3,10 (SD: 17,73) [n = 57] vs 0,60 (SD: 20,01) [n = 59], MD = 2,50 (95% CI: -4,37; 9,37), p = 0,4760
- TSQM-9: 65,30 (SD: 25,27) [n = 57] vs 55,70 (26,56) [n = 61], **MD = 9,60 (95% CI: 0,25; 18,95), p = 0,0442**
- Preferowany oceniany lek: 36/54 (66,7%) vs 36/51 (70,6%)
- Preferowane wcześniejsze leczenie: 6/54 (11,1%) vs 5/51 (9,8%)

Analiza bezpieczeństwa

- Jakiegokolwiek AEs: 49 (79,0%) vs 40 (57,1%)
- Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: 12 (19,4%) vs 14 (20,0%)
- Nudności: 7 (11,3%) vs 2 (2,9%)
- Biegunka: 0 (0,0%) vs 5 (7,1%)
- Wymioty: 1 (1,6%) vs 4 (5,7%)
- Ogólne zaburzenia i stany w miejscu podania: 19 (30,6%) vs 4 (5,7%)
- Zmęczenie: 6 (9,7%) vs 2 (2,9%)
- Gorączka: 7 (11,3%) vs 1 (1,4%)
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: 12 (19,4%) vs 12 (17,1%)
- Ból pleców: 4 (6,5%) vs 2 (2,9%)
- Bóle stawów: 3 (4,8%) vs 3 (4,3%)
- Zaburzenia układu nerwowego: 19 (30,6%) vs 18 (25,7%)
- Ból głowy: 8 (12,9%) vs 8 (11,4%)
- Zawroty głowy: 4 (6,5%) vs 1 (1,4%)
- CIDP (wznowa): 0 (0,0%) vs 4 (5,7%)
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: 8 (12,9%) vs 4 (5,7%)

ADVANCE-CIDP 1 (NCT02549170, publikacja *Bril 2023*, doniesienie *Hadden 2024*)

- Świąd: 5 (8,1%) vs 1 (1,4%)
- Zaburzenia naczyniowe: 5 (8,1%) vs 4 (5,7%)
- Nadciśnienie: 4 (6,5%) vs 1 (1,4%)
- Miejscowe AE: 24 (38,7%) vs 3 (4,3%)
- Ból w miejscu wstrzyknięcia/infuzji: 10 (16,1%) vs 4 (5,7%)
- Zaczernienie w miejscu wstrzyknięcia/infuzji: 13 (21,0%) vs 0 (0,0%)
- Świąd w miejscu wstrzyknięcia/infuzji: 8 (12,9%) vs 0 (0,0%)
- Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia/infuzji: 2 (3,2%) vs 1 (1,4%)
- Jakiegokolwiek ciężkie AEs (SAEs): 2 (3,2%) vs 5 (7,1%)
- Zaburzenia sercowe: 0 (0,0%) vs 1 (1,4%)
- Arytmia: 0 (0,0%) vs 1 (1,4%)
- Zakażenia i zarażenia: 1 (1,6%) vs 0 (0,0%)
- Przewlekłe zapalenie ucha środkowego: 1 (1,6%) vs 0 (0,0%)
- AEs związane z układem nerwowym: 1 (1,6%) vs 4 (5,7%)
- CIDP (wznowa): 0 (0,0%) vs 4 (5,7%)
- Zdarzenie mózgowo-naczyniowe: 1 (1,6%) vs 0 (0,0%)
- W doniesieniu konferencyjnym *Hadden 2024* przedstawiono wstępne wyniki oceny bezpieczeństwa w fazie wydłużonej badania (*ADVANCE-CIDP 3*). W analizie uwzględniono 79 pacjentów (54,4% tej grupy stanowili mężczyźni, mediana wieku wynosiła 53,9 lat dla całej grupy), natomiast całkowity okres obserwacji wynosił 169 pacjento-lat. W momencie przeprowadzenia analizy, pacjenci otrzymali łącznie 2595 infuzji ocenianego leku, a mediana czasu ekspozycji na leczenie wynosiła 23 (zakres: 0-61) miesięcy. Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego, przeważnie były to ograniczone zdarzenia miejscowe mieszczące się w zakresie znanego profilu bezpieczeństwa dla immunoglobuliny ludzkiej podawanej podskórnie. Odnotowano 1166 zdarzeń niepożądanych (18 SAEs, 40 o poważnym nasileniu) u 70 (88,6%) pacjentów. Wśród tych zdarzeń, 661 (2 SAEs, 19 o poważnym nasileniu) uznano za związane z podaniem preparatu HyQvia. Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane nie były częste. Ogółem nawrót choroby obserwowano u 5 (6,3%) chorych, 6-miesięczna częstość nawrotów wynosiła 1,5%.

Uwagi

- Badanie składało się z fazy skryningu oraz okresu wyjściowego (≤8 tygodni), po których następowały fazy badań określano jako część I oraz część II (w publikacji nazwane „Epoch 1” oraz „Epoch 2”). Część pierwszą, obejmującą fazę z randomizacją i podwójnym zaślepieniem określano jako *ADVANCE-CIDP 1* i jej wyniki przedstawiono w publikacji *Bril 2023*. Część II obejmowała pacjentów, którzy doświadczyli nawrotu w trakcie leczenia HyQvia i PBO w części I, i otrzymali ratunkowe leczenie dożylną immunoglobuliną. Fazę wydłużoną badania *ADVANCE-CIDP* nazwano *ADVANCE-CIDP 3* – jej wstępne wyniki (ocena bezpieczeństwa) przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Hadden 2024*.
- Pandemia COVID-19 miała wpływ na przebieg badania, które zostało zakończone wcześniej z powodu wolnej rekrutacji i zgodnie z wytycznymi amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA) dotyczącymi prowadzenia badań klinicznych w tym okresie. W związku z zagrożeniem i niepewnością przyszłości spowodowaną pandemią, wprowadzono dodatkowe zmiany protokołu. Badanie napotkało trudności w rekrutacji, głównie z powodu pandemii, co skutkowało zakończeniem randomizacji do części I badania (określanej jako „Epoch 1”) przez sponsora przed osiągnięciem pierwotnie planowanej liczby 174 pacjentów (przy założeniu, że 148 pacjentów ukończy tą część badania). Wszyscy zrandomizowani pacjenci mogli ukończyć część I i przystąpić do części II, jeśli spełniali wymagania. Pacjent (lub jego przedstawiciel prawny w jego imieniu) mógł wycofać się z badania w dowolnym momencie.

16.11.2 Badanie PATH (SClg vs PBO)

Tabela 136. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania PATH.

PATH (publikacje van Schaik 2016, van Schaik 2018, Hartung 2020; NCT01545076)			
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 ICE (Hughes 2008) oszacowano odsetki pacjentów osiągających pierwszorzędowy 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>Pierwszorzędowe: odsetek pacjentów z nawrotem CIDP lub wykluczonych z badania</p> <p>Drugorzędowe i dodatkowe: zmiana wyniku INCAT, zmiana wyniku R-ODS, 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>SClg 0,2 g/kg mc.: 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>SClg 0,4 g/kg mc.: immunoglobulina IgPro20 w dawce 0,4 g/kg mc.</p> <p>PBO: 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>Dodatkowe leczenie: bd.</p> <p>Leczenie ratunkowe: 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>Modyfikacja lub zakończenie leczenia z powodu AEs: bd.</p>			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorośli (18 lat lub więcej) ▪ Pewna lub prawdopodobna diagnoza CIDP według kryteriów EFNS/PNS z 2010 r. ▪ Dobra odpowiedź na leczenie IVIg w ocenie lekarza, na 8 tygodni przed rozpoczęciem badania 		

PATH (publikacje van Schaik 2016, van Schaik 2018, Hartung 2020; NCT01545076)

Kryteria wykluczenia

- 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
- Inne schorzenia mogące dawać objawy neurologiczne, które mogą wpływać na przebieg leczenia lub wyniki badania
- 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, nieustabilizowana 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
- 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
- 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
- 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 < 200 mg/dzień prednizonu) lub jeśli prawdopodobne jest zmniejszenie dawkowania w czasie trwania badania; pacjenci stosujący IgG > 1,6 g/kg co 4 tygodnie
- Pacjenci z następującymi wynikami badań laboratoryjnych: stężenie IgA w osoczu < 5% DGN, dodatni wynik na obecność HIV1 lub HIV2 lub żółtaczka typu B lub C w czasie skryningu, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: stężenie kreatyniny 1,5 × GGN, stężenie azotu mocznikowego we krwi > 3 × GGN jeżeli wzrost jest prawdopodobnie związany z chorobą nerek lub stężenie hemoglobiny < 10 g/dl
- 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

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)
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)

PATH (publikacje van Schaik 2016, van Schaik 2018, Hartung 2020; NCT01545076)

Wyjściowe różnice między grupami 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.

Liczba chorych:	Chorzy włączeni do badania ¹	Chorzy poddani randomizacji (ITT)	Analiza skuteczności (ITT)	Analiza bezpieczeństwa	Ukończenie badania (52 tyg.)
SCiG 0,2 g/kg mc.	57	57	57	57	36 (63,2%)
SCiG 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 (SCiG)

Wyniki

Skuteczność kliniczna, SCiG 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
- 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 R-ODS, 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 siły mięśniowej wg skali 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
- jakość życia wg EQ-5D VAS: N = 53 vs N = 44, mediana zmiany -5,0 (IQR:-15,0; 6,0) vs-10 (IQR:-25,0; 0,0), p ≤0,005
- 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, SCiG 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

PATH (publikacje van Schaik 2016, van Schaik 2018, Hartung 2020; NCT01545076)

- 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
- 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 R-ODS, 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 siły mięśniowej wg skali 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
- jakość życia wg EQ-5D VAS: N = 52 vs N = 44, mediana zmiany 0,0 (IQR: -7,5; 5,5) vs -10 (IQR: -25,0; 0,0), p ≤ 0,005
- 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:
 - preferują leczenie SC: 31 (53%) vs 22 (39%)
 - preferują 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

- Jakiegokolwiek AEs: 33 (58%) vs 21 (37%)
- Jakiegokolwiek ciężkie AEs: 3 (5,3%) vs 1 (1,8%)
- Miejscowe reakcje: 11 (19,3%) vs 4 (7,0%)

Bezpieczeństwo, SClg 0,04 g/kg mc. vs PBO

- Jakiegokolwiek AEs: 30 (52%) vs 21 (37%)
- Jakiegokolwiek ciężkie AEs: 2 (3,4%) vs 1 (1,8%)
- Miejscowe reakcje: 17 (29,3%) vs 4 (7,0%)

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 odślepienie badania, polegającą na zatrudnieniu 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

PATH (publikacje van Schaik 2016, van Schaik 2018, Hartung 2020; NCT01545076)

- populacja oceny bezpieczeństwa: wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku w badaniu

16.11.3 Badanie ICE (IVIg vs PBO)

Tabela 137. 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	5 (R2; B2; W1) Klasyfikacja AOTMiT IIA
Liczba ośrodków	33 (Europa w tym Polska, Ameryka Północna i Południowa, Izrael) Sponsor Grifols Therapeutics LLC
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	pierwszorzędowe: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie mierzona za pomocą <i>adjusted-INCAT</i> (aINCAT) pierwszorzędowe i dodatkowe: zmiana siły uścisku, zmiana siły mięśniowej MRC, nawrót CIDP, prawdopodobieństwo nawrotu bezpieczeństwo
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"> ▪ dorośli (18 lat lub więcej); ▪ rozpoznanie CIDP; ▪ postępująca lub nawracająca dysfunkcja ruchowa i czuciowa w zakresie przynajmniej jednej kończyny wynikająca z neuropatii, trwająca od dwóch miesięcy przed badaniem; ▪ istotna niepełnosprawność zdefiniowana za pomocą skali INCAT (2-9 punktów); uzyskanie 2 punktów w skali INCAT musi pochodzić wyłącznie z oceny niepełnosprawności kończyn dolnych;

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

ICE (publikacje Hughes 2008; NCT00220740)

Kryteria
wykluczenia

- do fazy rozszerzonej badania ICE kwalifikowali się chorzy, którzy ukończyli pierwszą fazę badania lub fazę crossover z poprawą w zakresie skali INCAT utrzymującą się na poziomie ≥ 1 w porównaniu z oceną na początku badania.
- stosowanie steroidów ($>10\text{mg/d}$ prednizonu lub jego ekwiwalentu), IVIg lub plazmaferezy w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- stosowanie suplementów zawierających olej rybny (kwasy tłuszczowe omega-3, posiadające działanie przeciwzapalne);
- leczenie innymi preparatami immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi (interferon lub azatiopryna) 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 ^A	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)

^A 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 ukończyli rozszerzoną fazę badania	Analiza bezpieczeństwa ^A
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

^A 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 INCAT, 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 wg skali MRC, średnia (SD): 0,8 (4,1) vs -1,0 (4,4), różnica LSM: 2,0 (95% CI: -0,3; 4,3), $p = 0,081$;
- ryzyko nawrotu choroby: 6 (14,0%) vs 11 (35,5%)

Analiza bezpieczeństwa, IVIg vs PBO

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

ICE (publikacje Hughes 2008; NCT00220740)

- AE prowadzące do wycofania z badania: 0/43 (0,0%) vs 1/31 (3,2%)

* 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 centrum wymagało dodatkowych liczb losowych, otrzymywało zestaw ośmiu liczb
- zaślepienie: podwójne, w celu podtrzymania zaślepienia do placebo dodawano roztwór albumin, aby wyglądem przypominała IVIg

16.11.4 Badanie Adrichem 2022

Tabela 138. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Adrichem 2022.

Adrichem 2022 (publikacja Adrichem 2022)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1) Klasyfikacja AOTMiT IIA
Liczba ośrodków	7 (Holandia) Sponsor Grant rządu holenderskiego
Okres obserwacji	24 tygodnie
Oszacowanie wielkości próby	oszacowano, że uwzględnienie w każdej z grup około 27 pacjentów pozwoli z mocą statystyczną 80% odrzucić hipotezę zerową (różnica średnich grup PBO vs IVIg < -0,65), przy jednostronnym poziomie istotności 0,025, przy założeniu że wspomniana różnica wynosi w rzeczywistości 0 z odchyleniem standardowym 0,84. Zakładając utratę pacjentów na poziomie 10%, przyjęto że należy poddać randomizacji około 30 pacjentów do każdej z grup. Ostatecznie uwzględniono 31 chorych w grupie IVIg, oraz 29 chorych w grupie placebo.
Analiza statystyczna	W badaniu przyjęto podejście <i>non-inferiority</i> - oceniano nie mniejszą efektywność stopniowego wycofywania immunoglobulin (grupa placebo) względem kontynuacji leczenia immunoglobulinami ustabilizowanych pacjentów, założono próg <i>non-inferiority</i> – początkowo wartość -0,65 (granica dolnego przedziału ufności dla różnic wyniku R-ODS pomiędzy grupą wycofywania a grupą ciągłego podania), następnie po poprawce protokołu indywidualnie ustalana wartość. Punkty końcowe podsumowano w sposób opisowy, natomiast różnice pomiędzy grupami obliczano prezentując wyniki w postaci średnich wraz z 95% przedziałem ufności. Z uwagi na fakt, że dane dla oceny MRC nie miały rozkładu normalnego, podsumowano je w postaci median, a różnice wraz z przedziałem ufności wyznaczano metodą Hodges-Lehmana.
Punkty końcowe	Głównym punktem końcowym badania była zmiana od wartości wyjściowej wyniku skali R-ODS. Najważniejszym z dodatkowych ocenianych punktów końcowych był odsetek pacjentów bez nawrotu choroby po 24 tygodniach leczenia. Wśród dodatkowych punktów końcowych oceniano również zmiany siły uchwytu dłoni (dominującej lub w przypadku asymetrycznej choroby – bardziej dotkniętej objawami), zmiany wyniku skali MRC, upośledzenie czuciowe w ocenie podskali INCAT-SS, ocenę nasilenia bólu według skali PI-NRS, ocenę zmęczenia przy pomocy skali FSS, ocenę stopnia upośledzenia ogólnego według skali ALDS, subiektywną ocenę pogorszenia stanu klinicznego pacjenta (5-stopniowa skala PGIC), oraz ocenę jakości życia przy wykorzystaniu skali SF-36.

Adrichem 2022 (publikacja Adrichem 2022)

Interwencja i komparatory

IVIg: immunoglobulina podawana dożylnie w dawce i częstotliwości odpowiadającej indywidualnej dawce i częstotliwości przed badaniem (kontynuowano podawanie stosowanej immunoglobuliny)

PBO: placebo (0,9% roztwór NaCl) podawane dożylnie oraz immunoglobulina stosowana przed badaniem, podawana dożylnie ze stopniowo ograniczonym dawkowaniem: 75% dawki, 50% dawki oraz 25% dawki przy trzecim podaniu, od czwartego podania stosowano wyłącznie placebo

- ogólnie, porównywano kontynuowanie ustabilizowanego dawkowania IVIg (dawka, częstotliwość, konkretny preparat) ze stopniowym wycofywaniem immunoglobuliny
- faza porównawcza obu schematów postępowania trwała 24 tygodnie, po czym zaplanowano fazę dodatkowej obserwacji wśród pacjentów otrzymujących IVIg
- pacjenci z grupy wycofywania IVIg po wystąpieniu nawrotu choroby przechodzili do fazy restabilizacji: otrzymywali ratunkowe podanie IVIg w dawce 2 g/kg masy ciała, po czym otrzymywali leczenie w przedostatniej dawce stosowanej przed odnotowaniem nawrotu (np. chorzy otrzymujący 25% wyjściowej dawki po wystąpieniu nawrotu wracali do dawki 75%)

Populacja

Kryteria włączenia

- wiek ≥ 18 lat
- prawdopodobna lub definitywna CIDP według kryteriów Europejskiego Towarzystwa Neurologicznego/Stowarzyszenia Nerwów Obwodowych (EFNS/PNS) z 2010 roku
- choroba ustabilizowana na leczeniu IVIg przez przynajmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, z dawkowaniem co 2-6 tygodni

Kryteria wykluczenia

- niewydolność oddechowa spowodowana CIDP w wywiadzie
- zmiana dawki lub częstotliwości podawania stosowanych IVIg w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie
- zmiana leczenia towarzyszącego (np. kortykosteroidów) w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie
- pogorszenie objawów po wycofaniu IVIg w ciągu wcześniejszych 12 miesięcy
- okres pogorszenia niepełnosprawności > 6 tygodni po wcześniejszej próbie wycofania IVIg

Charakterystyka populacji ^A	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Wyjściowy wynik skali R-ODS, średnia (SD) [logit]	Wyjściowa siła uchwytu: ręka dominująca/bardziej dotknięta objawami, średnia (SD) [kPa]	Czas trwania choroby, mediana (zakres) [lata]
IVIg	31	57,7 (15,97)	21 (67,7%)	4,66 (2,29)	79 (28,29)	50 (9; 299)
PBO	29	60,1 (13,54)	21 (72,4%)	3,80 (2,86)	84 (34,37)	64 (7; 586)

Wyjściowe różnice między grupami W większości przypadków charakterystyki wyjściowe pacjentów były zbliżone. W grupie placebo odnotowano większy odsetek mężczyzn, natomiast w grupie IVIg obserwowano wyższy wyjściowy wynik skali R-ODS

Liczba chorych:	Skryning	Randomizacja	wycofanie z badania ogółem	Nawrót wg zmian skali R-ODS	wycofanie zgodny na udział w badaniu	decyzja badaczy
IVIg	96	31	13 (41,9%)	7 (22,6%)	3 (9,7%)	3 (9,7%)
PBO		29	17 (58,6%)	8 (27,6%)	5 (17,2%)	4 (13,8%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna, IVIg vs PBO (n = 31 vs n = 29)

- zmiana siły uchwytu ręki dominującej, średnia (SD) [kPa]: -3,50 (17,80) vs -11,80 (14,20), LSM = 8,30 (95% CI: -0,20; 16,80)
- zmiana wyniku skali R-ODS, średnia (SD): -0,53 (1,43) vs -1,00 (1,56), LSM = 0,47 (95% CI: -0,31; 1,24)

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Adrichem 2022 (publikacja Adrichem 2022)

- zmiana wyniku oceny jakości życia (skala SF-36), podskala oceny fizycznej, średnia (SD):-4,00 (8,90), n = 29 vs -4,40 (9,40), n = 27, LSM = 0,40 (95% CI:-4,50; 5,30)
- zmiana wyniku oceny jakości życia (skala SF-36), podskala oceny psychicznej, średnia (SD):-1,80 (13,90), n = 29 vs 2,10 (9,40), n = 27, LSM = -3,90 (95% CI:-10,40; 2,40)

Uwagi

- w opisie przedstawiono jedynie te punkty końcowe, których wyniki zostały wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego
- w badaniu raportowano wyniki dla porównania PBO vs IVIg (wycyfywanie IVIg vs kontynuacja leczenia) – w celu porównania pośredniego z preparatem HyQvia, prezentowano wyniki odwrócone – porównanie IVIg vs PBO
- w badaniu nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa

16.11.5 Badania porównania SCIg vs IVIgTabela 139. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Cocito 2011.

Cocito 2011			
Metodyka			
Rodzaj badania	opis przypadków		
Zaślepienie	-		
Skala NICE	nie oceniano	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1 (Włochy)	Sponsor	Compagnia di San Paolo
Okres obserwacji	6 miesięcy		
Oszacowanie wielkości próby	bd.		
Analiza statystyczna	zastosowano test t studenta i Wilcozona		
	<ul style="list-style-type: none"> • ocena niepełnosprawności za pomocą skali ONLS (z ang. Overall Neuropathy Limitation Scale) • ocena siły mięśniowej w skali MRC (z ang. Medical Research Council) • INCAT 		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • siła chwytu • ocena satysfakcji z leczenia i preferencji • ocena jakości życia • bezpieczeństwo 		
Interwencja i komparatory			
Terapia SCIg	SCIg (Vivaglobin) – całkowita miesięczna dawka dla każdego pacjenta była równoważna wcześniejszej dawce otrzymywanych IVIg. Pierwsze podanie SCIg rozpoczynano 7-15 dni od ostatniej dawki IVIg. Miesięczna dawka SCIg była dzielona na 3-6 dawek/tydzień i dzienna dawka wyniosła 3,2 g w 20 ml podawanych przez 90 min.		
Terapia IVIg	IVIg przez ≥ 12 miesięcy.		
Populacja			

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Cocito 2011					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • diagnoza CIDP (na podstawie kryteriów <i>European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society</i>) • wcześniejsza terapia IVIg trwająca ≥ 12 miesięcy • poprawa kliniczna obserwowana podczas terapii IVIg oraz stabilizacja trwająca ≥ 3 miesiące 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • 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	5	64 (11,4)	bd.	8 (6,4)	≥ 12 miesięcy
Wyniki					

Analiza skuteczności; IVIg vs SClg:

- ocena siły mięśniowej MRC, średnia (SD): 75 (22,3) vs 75 (23), NS
- ocena niepełnosprawności ruchowej ONLS, średnia (SD): 4,4 (2,5) vs 4,4 (2,5), NS
- ocena niepełnosprawności INCAT, średnia (SD): 3,6 (1,3) vs 3,6 (1,3), NS
- ocena siły uchwytu, średnia (SD): 45,5 (55) vs 43 (51), NS
- podano, że po 6 miesiącach leczenie terapią SClg wybrałoby 4/5 (80%) chorych, choć część z nich wyraziła wątpliwość czy przeniesienia terapii ze szpitala do domu nie spowodowałoby odbioru ich choroby jako mniej poważnej
- ocena jakości życia w skali LQI, średnia (SD): 66,4 (10) vs 80 (9), NS
- ocena jakości życia, skala SF-36 (stan fizyczny), średnia (SD): 31,8 (5,9) vs 35,4 (6), NS
- ocena jakości życia, skala SF-36 (stan psychiczny), średnia (SD): 48,4 (14,3) vs 47,6 (9), NS

Analiza bezpieczeństwa:

- nie zaobserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych podczas leczenia SClg. Wskazano też, że decyzja o podawaniu takiej terapii mogła mieć wpływ na ustąpienie obserwowanych wcześniej bólów głowy i nadciśnienia, które występowały najprawdopodobniej z uwagi na zbyt małą dawkę dzienną. Choć pacjenci nie otrzymywali jak przy podawaniu IVIg chlorowodoru centryzyny, nie stwierdzono u nich reakcji alergicznych

Uwagi	
•	brak

Tabela 140. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Cocito 2014.

Cocito 2014 (publikacje: Cocito 2014, Cocito 2016)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie obserwacyjne		
Zaślepienie	brak		
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IID
Liczba ośrodków	12 (Włochy)	Sponsor	Stowarzyszenie „Associazione Neuropatie Croniche Piemonte ONLUS”
Okres obserwacji	4 miesiące (Cocito 2014); 2 lata (Cocito 2016)		
Oszacowanie wielkości próby	Nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby.		

Cocito 2014 (publikacje: Cocito 2014, Cocito 2016)

Analiza statystyczna Zmienne ciągle przedstawiano w postaci średnich \pm SD, zakres, zmienne dichotomiczne w postaci %. Przyjęto próg istotności statystycznej $p < 0,05$.
W analizie wyników wykorzystano nieparametryczny test Wilcozona. Test Mann-Whitney, test Friedmana, model regresji proporcjonalnego hazardu Coxa i krzywe przeżycia Kaplan-Meier.

- Punkty końcowe**
- MRC
 - ONLS
 - LQI
 - *adherence*
 - bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

Terapia IVIg: IVIg w dawce 1-2 g/kg mc. miesięcznie

Terapia SCIg: 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 (SD: 32,7) g (zakres: 55-200).

W publikacji *Cocito 2016* podano, że 4,4% (2/45) pacjentów wymagało zwiększenia dawki SCIg o 20% odpowiednio po 6 i 38 miesiącach terapii.

Populacja

- Kryteria włączenia**
- diagnoza CIDP lub wieloogniskowej neuropatii ruchowej (MMN)
 - terapia podtrzymująca IVIg; podanie w dwóch kolejnych dniach z wyjątkiem jednego pacjenta leczonego podaniem raz dziennie co 2 tygodnie (1 g/kg mc./ 2 tygodnie)
 - utrzymująca się odpowiedź na terapię IVIg ≥ 6 miesięcy
 - występowanie efektu „*wear off*” pomiędzy kolejnymi infuzjami (wystąpienie pomiędzy kolejnymi infuzjami jednego z objawów: pogorszenie zmęczenia, wzrost o ≥ 1 punkt wyniku skali ONLS, zmniejszenie o ≥ 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)	≥ 6 miesięcy

Przebieg chorych Do badania włączono 66 pacjentów.
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), $p = 0,021$

Cocito 2014 (publikacje: *Cocito 2014*, *Cocito 2016*)

- o LQI III, średnia (SD): 96,6 (4,5) vs 65,6 (24,0), $p = 0,044$
- o LQI IV, średnia (SD): 59,6 (10,2) vs 34,8 (20,3), $p = 0,071$
- o W publikacji *Cocito 2016* podano, że obserwowano poprawę wyniku ogólnego skali LQI wśród chorych zmieniających leczenie z IVIg na SClg, a także pacjentów wymagających zwiększenia dawki SClg ($p = 0,048$ 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 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: SClg 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 SClg 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 SClg 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
- Badania otrzymało 7 na 8 punktów w skali NICE (nie przyznano punktu z powodu braku informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do próby)

Tabela 141. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Cocito 2016a*.

<i>Cocito 2016a</i>	
Metodyka	
Rodzaj badania	Opis przypadków
Zaślepienie	brak
Skala NICE	4/8
Liczba ośrodków	bd.
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 Wilcoxa i Friedmanna, test ANOVA z pomiarami powtarzanymi, test korelacji Pearsona.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • MRC • INCAT • siła chwytu • stężenie IgG w osoczu
Interwencja i komparatory	

Cocito 2016a

Terapia IVIg: 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

Terapia SClg: SClg 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"> • diagnoza CIDP • terapia podtrzymująca IVIg ≥ 6 miesięcy • występowanie efektu „wear-off” pomiędzy kolejnymi infuzjami (zwiększenie o ≥ 1 wyniku skali INCAT i/lub zmniejszenie ≥ 1 punkt wyniku skali MRC) 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono 				
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)	≥ 6 miesięcy
Przebieg choroby	Do badania włączono 8 pacjentów. Nie przedstawiono danych o utracie chorych z badania.				

Wyniki**Skuteczność:**

- **Stężenie IgG:** w czasie terapii IVIg średnie stężenie IgG w osoczu mieściło się w przedziale od 10,4 mg/ml (SD:3,7; zakres: 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 142. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Gingele 2021*.

Gingele 2021					
Metodyka					
Rodzaj badania	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej				
Zaślepienie	-				
Skala NICE	NICE: 6/8	Klasyfikacja AOTMIT	IID		
Liczba ośrodków	1 (Niemcy)	Sponsor	Po części <i>Else Kröner Fresenius Stiftung</i>		

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Gingele 2021

Okres obserwacji	3-6 miesięcy
Oszacowanie wielkości próby	bd.
Analiza statystyczna	zastosowano niesparowany test t, test Mann-Whitney'a, test dokładny Fishera, jednostronną analizę wariancji z testem <i>post-hoc</i> Bonferroniego i test Kruskal-Wallisa, przyjęto poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • ocena siły mięśniowej w skali MRC (z ang. Medical Research Council) • INCAT • I-RODS • siła chwytu • ocena satysfakcji z leczenia i preferencji • Testy 100-MWT i T25-FW • <i>adherence</i> • bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

Terapia SCIg

SCIg (IgPro20, w dawce równoważnej [*equivalent*, 1:1] dawce stosowanej wcześniej terapii IVIg). Zmiana terapii następowała tydzień po ostatniej dawce IVIg – dlatego też wcześniejsza dawka leczenia IVIg była podzielona przez tygodnie pomiędzy powtarzanymi podaniami IVIg w celu otrzymania tygodniowej dawki immunoglobulin, która następnie była podawana jako tygodniowa dawka SCIg.

Terapia IVIg

IVIg (dla N = 41 średnia dawki wynosiła 21,5 [SD: 7,7]).

Populacja					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • diagnoza CIDP (spełnienie kryteriów pewnego lub prawdopodobnego CIDP w oparciu o <i>European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society</i> z 2010 r.) • terapia podtrzymująca IVIg stosowana w <i>Department of Neurology of Hannover Medical School</i>, zapewniająca stabilny stan kliniczny 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono 				
Charakterystyka populacji	N	Wiek, mediana (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Mediana czasu trwania choroby (IQR) [lata]	Mediana czasu trwania terapii IVIg (IQR) [lata]
SCIg	41	60 (51; 67)	32 (78%)	2,5 (0,9; 5,0)	1,7 (0,5; 4,5)

Wyniki

Analiza skuteczności; IVIg vs SCIg:

- ocena siły mięśniowej MRC, średnia (SD): 71,5 (8,96) vs 72,2 (7,68), NS
- ocena niepełnosprawności INCAT, średnia (SD): 3,1 (1,28) vs 2,8 (1,92), NS
- ocena ogólnej niepełnosprawności I-RODS (skala centylowa), średnia (SD) [s]: 69,7 (19,21) vs 69,5 (17,29), NS
- ocena siły uchwytu – prawa dłoń, 6 miesięcy SCIg, średnia (SD): 84,5 (36,5) vs 82,5 (35,22), NS
- ocena siły uchwytu – lewa dłoń, 6 miesięcy SCIg, średnia (SD): 82,3 (35,86) vs 82,3 (35,86), NS
- ocena sprawności testem T25-FW, 6 miesięcy SCIg, średnia (SD) [s]: 6,2 (3,2) vs 6,4 (3,2), NS
- ocena sprawności testem 100-MWT, 6 miesięcy SCIg, średnia (SD) [s]: 76,6 (37,78) vs 77,6 (40,98), NS

Gingele 2021

- w 6 miesiącu terapii leczenie podskórnymi immunoglobulinami preferowało 88% (36/41) pacjentów, natomiast 7% (3/41) chorych wolałoby otrzymywać IVIg (2 [5%] pacjentów pozostało niezdecydowanych w tym zakresie). Ocena satysfakcji z leczenia w zakresie 0-10 wyniosła 8,1 (SD: 1,8) dla terapii IVIg, 8,1 (SD: 1,5) dla 3-miesięcznego leczenia SCIg oraz 7,7 (SD: 2,0) po 6 miesiącach stosowania podskórnych immunoglobulin
- w porównaniu do dawki wyjściowej w 6 miesięcy terapii u 75% (31/41) chorych obserwowano brak zmian, u 5% (2/41) $\geq 10\%$ redukcję, a u 20% $\geq 10\%$ zwiększenie dawki

Analiza bezpieczeństwa, IVIg vs SCIg (6 miesiąc):

- miejscowe zdarzenia niepożądane miały łagodny i przejściowy charakter oraz żadne z nich nie doprowadziło do zakończenia stosowania SCIg
- ogólnoustrojowe AEs:
 - Jakiegokolwiek: 23 (56%) vs 12 (29%)
 - Ból głowy: 13 (32%) vs 4 (10%)
 - Wykwity: 9 (22%) vs 4 (10%)
 - Uogólniony świąd: 6 (15%) vs 1 (2,4%)
 - Objawy grypopodobne: 4 (10%) vs 1 (2,4%)
 - Zmęczenie: 2 (5%) vs 3 (7%)
 - Inne: 5 (12%) vs 2 (5%)
- miejscowe AEs:
 - Jakiegokolwiek: 5 (12%) vs 11 (27%)
 - Świąd w miejscu iniekcji:- vs 8 (20%)
 - Obrzęk w miejscu iniekcji: 2 (5%) vs 3 (7%)
 - Stwardnienie w miejscu iniekcji:- vs 3 (7%)
 - Rumień w miejscu iniekcji: 1 (2,4%) vs 2 (5%)
 - Ból w miejscu iniekcji: 2 (5%) vs 1 (2,4%)
 - Zakrzepica/zapalenie żył w miejscu iniekcji: 2 (5%) vs-

Uwagi

- badanie otrzymało 6 na 8 punktów w skali NICE (nie przyznano punktu z uwagi na jego przeprowadzenie w jednym ośrodku oraz z powodu braku informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do próby)

Tabela 143. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Hadden 2015.

Hadden 2015			
Metodyka			
Rodzaj badania	opis przypadków		
Zaślepienie	brak		
Skala NICE	nie oceniano	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1 (King's College Hospital, London)	Sponsor	badanie nie było sponsorowane ze źródeł zewnętrznych
Okres obserwacji	20-64 miesięcy		
Oszacowanie wielkości próby	nd.		
Analiza statystyczna	ocena opisowa, wyniki przedstawione w postaci średnich i różnicy średnich pomiędzy grupami		

Hadden 2015

- Punkty końcowe**
- ocena niepełnosprawności za pomocą skali ONLS (z ang. *Overall Neuropathy Limitation Scale*)
 - ocena siły mięśniowej w skali MRC (z ang. *Medical Research Council*)
 - satysfakcja z leczenia SCIG – kwestionariusz stworzony na potrzeby badania
 - bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

SCIG: 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 SCIG była podawana przez pacjentów samodzielnie, zazwyczaj raz w tygodniu przy użyciu specjalnej pompy Crono. Jednorazowo podawano 20-25 ml przez 1 godzinę. Pierwsza dawka SCIG była podawana tydzień po ostatniej dawce IVIg i była obliczana na podstawie dawki IVIg podzielonej przez przedział czasowy leczenia IVIg w tygodniach, zaokrąglana w górę 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 mały 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.^; 5 (-)

Hadden 2015**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

^ 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 144. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Hansen 2023.

Hansen 2023**Metodyka**

Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną		
Zaślepienie	-		
Skala NOS	NOS: 9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)	Klasyfikacja AOTMIT	IIIB
Liczba ośrodków	2 (Dania)	Sponsor	Novo Nordisk Foundation (grant nr NNF 18OC0053006)
Okres obserwacji	1 rok (dla punktów końcowych uwzględnionych w niniejszej analizie)		
Oszacowanie wielkości próby	bd.		
Analiza statystyczna	zastosowano test ANOVA		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • MRC • ODSS • Test 10-WMT 		

Interwencja i komparatory**Terapia SCIg**

SCIg. Mediana dawki wynosiła 0,33 (zakres: 0,30-0,39) g/kg/tydzień.

Terapia IVIg

IVIg przez co najmniej 3 cykle leczenia. Mediana dawki wynosiła 0,33 (zakres: 0,30-0,39) g/kg/tydzień.

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • diagnoza CIDP lub MMN (na podstawie kryteriów <i>European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society</i>) • leczenie IVIg lub SCIg • wiek ≥ 18 lat i ≤ 80 lat
---------------------------	--

Hansen 2023

- Kryteria wykluczenia**
- jednoczesne leczenie kortykosteroidami
 - ciężka choroba ogólnoustrojowa
 - patologie wpływające na korzenie kręgosłupa lub rdzeń kręgowy
 - inne choroby zaburzające zdolność chodzenia

Charakterystyka populacji	N	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Średnia czasu trwania choroby (SD) [lata]	Średnia czasu trwania terapii IVIg (SD) [lata]
IVIg	24	65 (47,5-70,5)	15 (62,5%)	bd.	1 rok
SCIg	12	66 (49-71)	6 (50%)	bd.	1 rok

Wyniki

Analiza skuteczności; IVIg vs SCIg:

- w badaniu podano punktację skali MRC na początku i po roku leczenia dla chorych leczonych terapią podtrzymującą IVIg i SCIg; jej mediana wyniosła odpowiednio 163 (zakres: 150-167) i 168 (zakres: 166-170) oraz 158 (zakres: 150-166) i 166 (zakres: 164-168)
- ocenę ODSS przedstawiono na początku i po roku dla chorych leczonych terapią podtrzymującą IVIg i SCIg; jej mediana wyniosła odpowiednio: dla ramion 2 (zakres: 1-2) i 1 (zakres: 1-2) oraz 2 (zakres: 1,5-2,5) i 1 (zakres: 1-2), dla nóg 2 (zakres: 1-2) i 1 (zakres: 1-1) oraz 1,5 (zakres: 1-2) i 1 (zakres: 0-1) i dla oceny ogółem 3 (zakres: 2-4) i 2 (zakres: 1-3) oraz 3 (zakres: 2,5-4,5) i 2 (zakres: 1-3)
- wyniki testu 10-WMT podano na początku i po roku terapii podtrzymującej IVIg i SCIg; ich mediany wyniosły odpowiednio 6,2 (zakres: 5,2-6,9) i 6 (zakres: 5,6-7,0) oraz 6,7 (zakres: 5,3-9,9) i 5,6 (zakres: 5,2-7,4)

Uwagi

- w badaniu uwzględniono jeszcze jedną grupę pacjentów IVIg, ale byli to pacjenci nowozdiagnozowani, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia – w niniejszym rozdziale zaprezentowano dane dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 3 cykle terapii IVIg

Tabela 145. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Kapoor 2021.

Kapoor 2021

Metodyka

Rodzaj badania	częściowo (<i>partially</i>) prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej		
Zaślepienie	-		
Skala NICE	NICE: 7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IID
Liczba ośrodków	2 (Wielka Brytania)	Sponsor	bd.
Okres obserwacji	średnia: 20,1 miesiąca (SD: 14,5; zakres: 12,8-49,2)		
Oszacowanie wielkości próby	bd.		

Analiza statystyczna zastosowano test t, przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$

- Punkty końcowe**
- I-RODS
 - ocena siły uchwytu
 - bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSCIg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Kapoor 2021

Terapia SClg

SClg (rozpoczynany w dawce równoważnej wcześniejszej miesięcznej dawce IVlg, podzielonej na tygodniowe podania) w średniej dawce/miesiąc wynoszącej: 100,2 (SD: 40,3; zakres: 32-224) g. Średni czas trwania terapii wynosił 20,1 (SD: 14,5; zakres: 12,8-49,2) miesiąca. Średnia częstość podania na tydzień wynosiła 1,0 (SD: 0,1; zakres: 0,5-1,0). Średnia dawka na tydzień wynosiła 1,7 (SD: 0,7; zakres: 0,7-2,8) g/kg.

W czasie terapii u dwóch chorych konieczna była zmiana podawania do 2 razy w tydzień, a u kolejnych dwóch do co 2 tygodnie dla lepszej tolerancji i wygody.

U pacjentów z londyńskiego ośrodka terapię kontynuowano do ponownego wystąpienia objawów.

Terapia IVlg

IVlg w średniej dawce/miesiąc wynoszącej: 93,1 (SD: 43,8; zakres: 30-126) g. Średni czas trwania terapii wynosił 54,3 (SD: 38,4; zakres: 11-152) miesiąca. Średnia częstość podania na tydzień wynosiła 3,8 (SD: 0,7; zakres: 1-4). Średnia dawka na tydzień wynosiła 1,3 (SD: 0,4; zakres: 0,5-1,7) g/kg.

Populacja					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci dwóch ośrodków specjalizujących się w terapii nerwów obwodowych w Manchesterze i Londynie diagnoza CIDP lub MMN (na podstawie kryteriów <i>European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society</i>) 				
	<ul style="list-style-type: none"> udokumentowana odpowiedź na wcześniejszą terapię IVlg stabilność kliniczna podczas terapii IVlg, trwającej ≥ 3 miesiące (monitorowanie ≥ 3 punktów końcowych zgodnie z brytyjskimi wytycznymi dotyczącymi terapii immunoglobulinami) miesięczna dawka IVlg < 120 g (maksymalna więc dla SClg 30 g/tydzień) 				
	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 				
Kryteria wykluczenia	nie przedstawiono				
Charakterystyka populacji	N	Wiek, średnia (SD) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Średnia czasu trwania choroby (SD) [lata]	Średnia czasu trwania terapii IVlg (SD) [lata]
SClg	36	55,8 (14,9)/n = 25	11 (44%)/n = 25	bd.	4,5 (3,2)
Wyniki					

Analiza skuteczności; IVlg vs SClg:

- ocena ogólnej niepełnosprawności I-RODS (skala centylowa), średnia (SD): 69,7 (19,21) vs 69,5 (17,29), NS
- wynik oceny siły uchwytu, prawa dłoń (kg/m²), średnia (SD; zakres), IVlg vs SClg – ostatnia wizyta (n = 36 vs n = 25): 20,4 (11,8; 5-55) vs 20,8 (12,8; 6-52)
- wynik oceny siły uchwytu, lewa dłoń (kg/m²), średnia (SD; zakres), IVlg vs SClg – ostatnia wizyta (n = 36 vs n = 25): 16,3 (8,2; 5-26) vs 15,8 (8,0; 4-26)

Analiza bezpieczeństwa; IVlg vs SClg:

- u dwóch osób zaobserwowano skórne zdarzenia niepożądane – długotrwały świąt i wysypka w miejscu iniekcji. Wymagały one zmiany schematu leczenia, wydłużenia cyklu, przepisania doustnych leków przeciwhistaminowych i podzielenia dawki

Uwagi
<ul style="list-style-type: none"> badanie otrzymało 7 na 8 punktów w skali NICE (nie przyznano punktu z powodu braku informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do próby)

Tabela 146. 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"> zmiana izokinetycznej siły mięśniowej (IKS, z ang. <i>isokinetic muscle strength</i>) – ocena za pomocą dynamometru ocena siły uścisku – trzykrotny pomiar dla każdej z kończyn górnych przy użyciu dynamometru JAMAR 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 9-HPT (z ang. <i>nine-hole peg test</i>) 40-MWT (z ang. <i>40-m walking test</i>) stężenie IgG w osoczu 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
Interwencja i komparatory	
<p>SCiG: 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>IVIg: Lek Kiovig, nie przedstawiono informacji odnośnie dawkowania (dane z publikacji <i>Markvardsen 2013</i>).</p>	
Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> diagnoza CIDP postawiona na podstawie kryteriów EFNS/PNS uczestnictwo w badaniu oceniającym SCiG vs placebo (<i>Markvardsen 2013</i>) pacjenci odpowiadający na leczenie IVIg ze zjawiskiem „końca dawki” (z ang. <i>end-of-dose</i>) utrzymująca się poprawa w zakresie siły mięśniowej podczas 12-tygodniowego leczenia SCiG lub pogorszenie podczas leczenia placebo (w badaniu <i>Markvardsen 2013</i>)
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> reakcje alergiczne względem IgG ciąża lub karmienie piersią wydłużony czas krzepnięcia krwi

Markvardsen 2014

- 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 [^]	56 (36-72)	12 (70,6%*)	3 (1-18)	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych

[^] 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
- badanie otrzymało 6 na 8 punktów w skali NICE (nie przyznano punktu z uwagi na jego przeprowadzenie w jednym ośrodku oraz z powodu braku informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do próby)

Tabela 147. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Vu 2021*.**Vu 2021****Metodyka**

Rodzaj badania	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej		
Zaślepienie	-		
Skala NICE	NICE: 6/8	Klasyfikacja AOTMIT	IID
Liczba ośrodków	1 (USA)	Sponsor	<i>Meridian HealthComms, Ltd, funded by CSL Behring</i>
Okres obserwacji	5,5 miesiąca (24 tygodnie)		
Oszacowanie wielkości próby	bd.		
Analiza statystyczna	zastosowano test t i test sparowany Wilcoxon, stosowano LOCF, przyjęto poziom istotności statystycznej p < 0,05		

Vu 2021

- I-RODS
- stężenie IgG w osoczu
- ocena satysfakcji z leczenia i preferencji
- ocena jakości życia
- LMST
- ocena dynamometryczna poszczególnych części ciała
- ocena sprawności testem T25-FW
- bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

Terapia SCIg

Stosowanie SCIg (IgPro20 20% solution [CSL Behring AG]) rozpoczęto w ciągu 2 tygodni od ostatniej dawki IVIg, z wyjątkiem jednego chorego, w stosunku 1:1 do poprzedniej dawki IVIg.

Maksymalna objętość każdej iniekcji wynosiła 35 ml i podawano ją za pomocą pompy z prędkością 20-25 ml/h lub zgodnie z toleracją. Po tygodniu terapii SCIg chorzy mogli ją kontynuować, powrócić do terapii IVIg lub przerwać leczenie całkowicie.

Średnia dawka SCIg wyniosła 0,35 g/kg/tydzień w momencie rozpoczęcia leczenia, a na jego końcu 0,38 g/kg/tydzień. 6 chorych otrzymywało dawkę w zakresie 0,4-0,5 g/kg/tydzień.

Zdefiniowano także protokół ratunkowy dla chorych, u których stwierdzono nawrót w postaci 20% spadku siły wykrytego za pomocą dynamometrii w ponad 50% ocenianych mięśni w porównaniu do wartości wyjściowych. Takim chorym podawano bolusowo IVIg w dawce 1g/kg na tydzień, a następnie SCIg w dawce 0,5 g/kg/tydzień (całkowita dawka miesięczna wynosiła 2g/kg). Jeśli chory już otrzymał taką terapię, musiał wrócić do leczenia IVIg lub otrzymał inne opcje terapeutyczne.

Cześć pacjentów (33%) celem stabilizacji klinicznej otrzymała także inną terapię przed podaniem SCIg: metotreksat, metotretksat + prednizon, rytuksymab + prednizon, prednizon i mykofenolan.

Terapia IVIg

Średni czas trwania terapii IVIg w stabilnej dawce była znana tylko w przypadku kilku pacjentów (odpowiednio 5, 56, 72, 3, 2, 1 i 5 miesięcy – w przypadku pozostałych u 7 chorych ten okres wynosił > 3 miesiące, a dla jednego > 6 miesięcy).

Średni czas między ostatnią dawką IVIg, a pierwszą SCIg wynosił 11,7 (SD: 3,1) dnia.

Populacja

- Kryteria włączenia**
- diagnoza CIDP (na podstawie kryteriów *European Federation of Neurological Societies*)
 - otrzymywanie IVIg w celu kontroli objawów (zależność od tej terapii zdefiniowano jako zanikanie objawów pod koniec dawki [*end-of-dose wearing-off*] lub zmniejszenie kontroli objawów w momencie wycofania tego leczenia)
 - wiek \geq 18 lat

- 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	15	54,5 (9,7)	8 (53,3%)	4,4 (3,9)	bd.

Wyniki

Vu 2021

Analiza skuteczności; IVIg vs SClg:

- ocena ogólnej niepełnosprawności I-RODS (surowe wartości [raw values]), średnia (SD) [s]: 38,2 (7,1) vs 36,7 (10,4), p = 0,32
- podano, że w trakcie trwania badania stężenie IgG utrzymywało się powyżej górnej granicy normy, wynosząc średnio 2288 mg/dl
- wśród 12 osób, które ukończyły badanie, 8 pacjentów zdecydowało się kontynuować terapię SClg, 2 chorych powróciło do leczenia IVIg (jeden z uwagi na brak ubezpieczenia, drugi z powodu preferencji), a 2 pacjentów zdecydowało się przerwać terapię Ig w celu zbadania zależności IgG (u jednego z nich następnie wdrożono ponownie terapię SClg). Wszyscy pacjenci potwierdzili, że są w stanie nauczyć się samodzielnego podawania SClg w ciągu dwóch sesji szkoleniowych
- istotne różnice po zmianie terapii z IVIg na SClg (produkt Hizentra) odnotowano w przypadku kwestionariusza TSQM (p = 0,003), skali CAP-PRI (p = 0,02) i domeny kwestionariusza SF-36 oceniającej wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (p = 0,03); w przypadku pozostałych domen SF-36 nie stwierdzono istotnych różnic
- ocena siły motorycznej w skali LMST, średnia (SD): 138,2 (12,2) vs 132,5 (11,4), p = 0,003
- ocena dynamometryczna:

Giętkość barku lewego, N = 14	36,8 (10,9)	35,4 (12,6)	1,4 (-4,0; 6,9), p = 0,58
Giętkość barku prawego, N = 14	37,1 (14,1)	37,2 (15,0)	-0,1 (-5,2; 5,0), p = 0,98
Giętkość łokcia lewego, N = 14	39,5 (12,0)	43,4 (15,3)	-3,9 (-9,4; 1,7), p = 0,16
Giętkość łokcie prawego, N = 14	40,3 (11,6)	42,1 (12,5)	-1,8 (-6,1; 2,5), p = 0,38
Wyprost nadgarstka lewego, N = 13	23,2 (0,9)	23,0 (12,3)	0,2 (-4,7; 5,1), p = 0,92
Wyprost nadgarstka prawego, N = 14	27,2 (11,7)	24,2 (11,5)	3,0 (-2,6; 8,6), p = 0,26
Pierwszy miesiąc międzykostny grzbietowy lewy, N = 13	mediana: 7,7 (IQR: 4,1; 10,0)	mediana: 6,6 (IQR: 4,5; 10,3)	0,5 (-2,2; 1,6), p = 0,92
Pierwszy miesiąc międzykostny grzbietowy lewy, N = 14	mediana: 8,2 (IQR: 5,7; 10,7)	mediana: 9,2 (IQR: 5,1; 11,4)	-0,1 (-1,6; 1,3), p = 0,43
Giętkość stawu biodrowego lewego, N = 14	40,1 (14,2)	41,1 (15,6)	-1,0 (-6,8; 4,8), p = 0,71
Giętkość stawu biodrowego prawego, N = 14	40,5 (15,3)	40,8 (16,0)	-0,4 (-5,1; 4,3), p = 0,86
Wyprost kolana lewego, N = 14	47,5 (11,1)	50,1 (19,1)	-2,6 (-12,1; 7,0), p = 0,57
Wyprost kolana prawego, N = 14	43,6 (13,7)	45,5 (18,8)	-1,9 (-9,6; 5,8), p = 0,60
Giętkość kolana lewego, N = 14	42,9 (11,8)	41,9 (14,7)	1,1 (-5,1; 7,2), p = 0,72
Giętkość kolana prawego, N = 14	42,8 (10,3)	41,2 (13,6)	1,6 (-3,4; 6,7), p = 0,50
Giętkość grzbietowa kostki lewej, N = 11	50,5 (23,2)	45,4 (22,2)	5,0 (-5,9; 16,0), p = 0,33
Giętkość grzbietowa kostki prawej, N = 11	39,2 (27,3)	38,8 (27,7)	0,5 (-12,2; 13,2), p = 0,93

- ocena sprawności testem T25-FW, 6 miesięcy SClg, średnia (SD) [s]: 9,2 (6,0) vs 8,1 (8,2), p = 0,24

Analiza bezpieczeństwa, IVIg vs SClg (6 miesiąc):

- najczęstszymi AEs związanymi z miejscem podania leku były: ból (87%), obrzęk (80%), rumień (73%), stwardnienie (47%) i świąd (46%). Obserwowane zdarzenia niepożądane miały charakter przemijający i łagodny – były rzadsze po

pierwszym miesiącu terapii. U większości chorych nie stwierdzono żadnych zaburzeń w ocenie parametrów laboratoryjnych, z wyjątkiem jednego pacjenta z nasileniem neutropenii, które doprowadziło do przerwania leczenia

Uwagi

- badanie otrzymało 6 na 8 punktów w skali NICE (nie przyznano punktu z uwagi na jego przeprowadzenie w jednym ośrodku oraz z powodu braku informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do próby)

Tabela 148. 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				
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • ocena siły mięśniowej w skali MRC (z ang. <i>Medical Research Council</i>) – 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 • bezpieczeństwo 				
Interwencja i komparatory					
Terapia SClg					
<u>Pacjent nr 1:</u> 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;					
<u>Pacjent nr 2:</u> 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)					
<u>Pacjent nr 3:</u> 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					
<u>Pacjent nr 1:</u> IVIg początkowo 2 g/kg mc. przez 3 dni, następnie 0,5 g/kg mc./4 tygodnie co 6 tygodni przez 6 lat					
<u>Pacjent nr 2:</u> IVIg początkowo 2 g/kg mc. przez 3 dni, następnie 0,3 g/kg mc./4 tygodnie co 12 tygodni przez 1 rok					
<u>Pacjent nr 3:</u> 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]

HyQvia
immunoglobulina ludzka normalna (fSClg)

w leczeniu podtrzymującym przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP)

Yoon 2015

SCIg	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 SCIg:**

- 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.

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[OCENA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[PRZEGLĄD]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badania <i>ADVANCE-CIDP 1</i> , opis porównania pośredniego HyQvia vs Hizentra oraz HyQvia vs IVIg, opis badań z randomizacją wykorzystanych w porównaniu pośrednim, dyskusja, ograniczania, wnioski, wyniki, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa, skróty i piśmiennictwo
[PRZEGLĄD]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań SCIg vs IVIg, dyskusja, ograniczania, wnioski, wyniki, dodatkowa ocena bezpieczeństwa, skróty i piśmiennictwo
[KONSULTACJE]	bieżące konsultacje statystyczne

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed...	26
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	27
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	28
Tabela 4. Kryteria PICOS.	29
Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądu systematycznego z metanalizą <i>Racosta 2017</i>	35
Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych, ocena SClg vs IVlg w populacji CIDP.	37
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania <i>ADVANCE-CIDP 1</i> , HyQvia vs PBO.	41
Tabela 8. Wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>ADVANCE-CIDP 1</i> , narzędzie RoB2.	44
Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniu <i>ADVANCE-CIDP 1</i> , HyQvia vs PBO.	46
Tabela 10. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów stosowane w badaniu <i>ADVANCE-CIDP 1</i>	47
Tabela 11. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniu <i>ADVANCE-CIDP 1</i>	50
Tabela 12. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu <i>ADVANCE-CIDP 1</i>	53
Tabela 13. Ryzyko nawrotu choroby, HyQvia vs PBO, badanie <i>ADVANCE-CIDP 1</i>	55
Tabela 14. Czas do nawrotu choroby, HyQvia vs PBO, badanie <i>ADVANCE-CIDP 1</i>	56
Tabela 15. Pogorszenie funkcjonowania pacjenta (złożony punkt końcowy), HyQvia vs PBO, badanie <i>ADVANCE-CIDP 1</i>	57
Tabela 16. Zmiany wyniku skali INCAT, HyQvia vs PBO, badanie <i>ADVANCE-CIDP 1</i>	58
Tabela 17. Zmiany wyniku skali MRC, HyQvia vs PBO, badanie <i>ADVANCE-CIDP 1</i>	58
Tabela 18. Zmiany wyniku oceny siły chwytu dłoni, HyQvia vs PBO, badanie <i>ADVANCE-CIDP 1</i>	59
Tabela 19. Zmiany wyniku skali R-ODS, HyQvia vs PBO, badanie <i>ADVANCE-CIDP 1</i>	59
Tabela 20. Zmiany wyniku skal oceniających jakość życia i satysfakcję z leczenia, HyQvia vs PBO, badanie <i>ADVANCE-CIDP 1</i>	60
Tabela 21. Ocena preferencji pacjenta odnośnie leczenia, HyQvia vs PBO, badanie <i>ADVANCE-CIDP 1</i>	61
Tabela 22. Ocena bezpieczeństwa, HyQvia vs PBO, badanie <i>ADVANCE-CIDP 1</i>	62
Tabela 23. Porównanie metodyki badań <i>ADVANCE-CIDP 1</i> i <i>PATH</i>	67
Tabela 24. Przepływ chorych w badaniach <i>ADVANCE-CIDP</i> i <i>PATH</i>	68
Tabela 25. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego, <i>ADVANCE-CIDP 1</i> oraz <i>PATH</i> , narzędzie RoB2.	69
Tabela 26. Porównanie kryteriów selekcji do badań <i>ADVANCE-CIDP 1</i> i <i>PATH</i>	71
Tabela 27. Porównanie wyjściowej charakterystyki klinicznej i demograficznej włączonej populacji do badań <i>ADVANCE-CIDP 1</i> i <i>PATH</i>	76
Tabela 28. Porównanie interwencji stosowanej w badaniach <i>ADVANCE-CIDP 1</i> i <i>PATH</i>	77
Tabela 29. Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.	79

Tabela 30. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali INCAT; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.	81
Tabela 31. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali R-ODS; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.	82
Tabela 32. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali MRC; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.	84
Tabela 33. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku oceny siły chwytu dłoni; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.	86
Tabela 34. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku oceny skali EQ-VAS; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.	89
Tabela 35. Prawdopodobieństwo wskazania określonej terapii jako preferowanej; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.	90
Tabela 36. Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek AEs; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.	93
Tabela 37. Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek SAEs; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.	94
Tabela 38. Ryzyko wystąpienia reakcji miejscowych; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.	96
Tabela 39. Porównanie metodyki badań <i>ADVANCE-CIDP 1, ICE</i> oraz <i>Adrichem 2022</i>	99
Tabela 40. Przepływ chorych w badaniach <i>ADVANCE-CIDP 1, ICE</i> oraz <i>Adrichem 2022</i>	100
Tabela 41. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego, <i>ADVANCE-CIDP 1, ICE</i> oraz <i>Adrichem 2022</i> , narzędzie RoB2.	101
Tabela 42. Porównanie kryteriów selekcji do badań <i>ADVANCE-CIDP 1, ICE</i> oraz <i>Adrichem 2022</i>	104
Tabela 43. Porównanie wyjściowej charakterystyki klinicznej i demograficznej włączonej populacji do badań <i>ADVANCE-CIDP 1, ICE</i> oraz <i>Adrichem 2022</i>	112
Tabela 44. Porównanie interwencji stosowanej w badaniach <i>ADVANCE-CIDP 1, ICE</i> oraz <i>Adrichem 2022</i>	113
Tabela 45. Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.	115
Tabela 46. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali INCAT; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.	116
Tabela 47. Zmiany od wartości wyjściowej siły chwytu dłoni bardziej dotkniętej objawami/dominującej; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.	118
Tabela 48. Zmiany od wartości wyjściowej siły chwytu dłoni mniej dotkniętej objawami/niedominującej; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.	119
Tabela 49. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali MRC; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.	121
Tabela 50. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali SF-36: podskala objawów fizycznych; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.	123
Tabela 51. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali SF-36: podskala objawów psychicznych; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.	123
Tabela 52. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia badania; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.	126
Tabela 53. Metodyka badań uwzględnionych w porównaniu SCIg z IVIg.	129
Tabela 54. Zestawienie punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu SCIg z IVIg.	131
Tabela 55. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach oceniających porównanie SCIg z IVIg.	134

Tabela 56. Zestawienie wyjściowej charakterystyki chorych uwzględnionych w porównaniu SClg z IVlg.	136
Tabela 57. Opis interwencji w badaniach uwzględnionych w porównaniu SClg z IVlg.	137
Tabela 58. Punkty końcowe uwzględnione w porównaniu SClg z IVlg.	140
Tabela 59. Oceny siły mięśniowej w skali MRC; badanie <i>Gingele 2021, Cocito 2011, Cocito 2014, Cocito 2016a, Hadden 2015 i Yoon 2015</i>	143
Tabela 60. Wyniki oceny siły mięśniowej w skali MRC; SClg vs IVlg, publikacja <i>Markvardsen 2014</i>	144
Tabela 61. Wynik oceny ONLS; SClg vs IVlg; badania <i>Cocito 2011, Cocito 2014 i Hadden 2015</i>	146
Tabela 62. Zmiana wyniku całkowitego INCAT; SClg vs IVlg; badanie <i>Cocito 2011, Cocito 2016a i Gingele 2021</i>	147
Tabela 63. Wyniki oceny I-RODS (skala centylowa); SClg vs IVlg; badanie <i>Gingele 2021 i Kapoor 2021</i>	149
Tabela 64. Wyniki oceny I-RODS (surowe wartości); SClg vs IVlg; badanie <i>Gingele 2021 i Vu 2021</i>	150
Tabela 65. Wyniki oceny siły chwytu; SClg vs IVlg; publikacja <i>Gingele 2021</i>	151
Tabela 66. Wyniki oceny siły chwytu; SClg vs IVlg; publikacja <i>Kapoor 2021</i>	151
Tabela 67. Wyniki oceny siły chwytu; SClg vs IVlg; publikacja <i>Markvardsen 2014</i>	151
Tabela 68. Wyniki oceny siły chwytu; SClg vs IVlg; <i>Cocito 2011</i>	152
Tabela 69. Ocena ogólnej niepełnosprawności; SClg vs IVlg; badanie <i>Markvardsen 2014</i>	153
Tabela 70. Wyniki oceny stężenia IgG w osoczu; SClg vs IVlg; publikacja <i>Markvardsen 2014</i>	153
Tabela 71. Ocena jakości życia; SClg vs IVlg; badanie <i>Vu 2021</i>	155
Tabela 72. Ocena punktacji w skali LQI; SClg vs IVlg; badanie <i>Cocito 2014</i>	156
Tabela 73. Analiza jakości życia w skali LQI; SClg vs IVlg; badanie <i>Cocito 2011</i>	157
Tabela 74. Analiza jakości życia w skali SF-36; SClg vs IVlg; badanie <i>Cocito 2011</i>	157
Tabela 75. Wyniki oceny sprawności testem T25-FW; SClg vs IVlg; badania <i>Gingele 2021 i Vu 2021</i>	157
Tabela 76. Wyniki oceny <i>adherence</i> ; badanie <i>Cocito 2016</i>	158
Tabela 77. Wyniki oceny sprawności testem 9-HPT; SClg vs IVlg; publikacja <i>Markvardsen 2014</i>	160
Tabela 78. Wyniki oceny LMST; SClg vs IVlg; badanie <i>Vu 2021</i>	161
Tabela 79. Wyniki oceny dynamometrycznej poszczególnych części ciała; SClg vs IVlg; badanie <i>Vu 2021</i>	161
Tabela 80. Wyniki oceny sprawności testem 40-MWT; SClg vs IVlg; publikacja <i>Markvardsen 2014</i>	162
Tabela 81. Wyniki oceny sprawności testem 100-MWT; SClg vs IVlg; badanie <i>Gingele 2021</i>	162
Tabela 82. Wzrost izokinetycznej siły mięśniowej; SClg vs IVlg; badanie <i>Markvardsen 2014</i>	163
Tabela 83. Ocena bezpieczeństwa; badanie <i>Gingele 2021</i>	164
Tabela 84. Częstość występowania działań niepożądanych (ADR) na wlew zaobserwowana u pacjentów leczonych produktem HyQvia w badaniach klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, częstość zgłaszania na pacjenta lub na infuzję (<i>ChPL HyQvia 2024</i>).	169
Tabela 85. Badania w toku oceniające preparat HyQvia.	175
Tabela 86. Definicja pierwszej i ostatniej wizyty oraz wizyty referencyjnej w ramach poszczególnych etapów badania <i>PATH (van Schaik 2016)</i>	197
Tabela 87. Charakterystyka metodyki badania <i>PATH</i>	200

Tabela 88. Przepływ chorych w badaniu <i>PATH</i> (<i>van Schaik 2018</i>).....	201
Tabela 89. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>PATH</i> , narzędzie RoB2.	203
Tabela 90. Kryteria selekcji chorych do badania <i>PATH</i> (<i>van Schaik 2016, van Schaik 2018</i>).	205
Tabela 91. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu <i>PATH</i>	207
Tabela 92. Opis interwencji stosowanej w badaniu <i>PATH</i>	209
Tabela 93. Definicje punktów końcowych w badaniu <i>PATH</i>	210
Tabela 94. 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>	212
Tabela 95. Zmiana wyniku całkowitego INCAT; SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie <i>PATH</i>	213
Tabela 96. Zmiana wyniku R-ODS; SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie <i>PATH</i>	214
Tabela 97. Zmiana siły chwytu; SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie <i>PATH</i>	214
Tabela 98. Zmiana siły mięśniowej MRC; SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie <i>PATH</i>	215
Tabela 99. Zmiana wyniku oceny jakości życia według skali EQ-VAS; SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie <i>PATH</i> (<i>Hartung 2020</i>).	215
Tabela 100. 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>	217
Tabela 101. Zdarzenia niepożądane; SClg 0,2 g/kg mc. lub SClg 0,4 g/kg mc. vs PBO; badanie <i>PATH</i>	220
Tabela 102. Charakterystyka metodyki badań <i>ICE</i> oraz <i>Adrichem 2022</i>	222
Tabela 103. Przepływ chorych w badaniach <i>ICE</i> oraz <i>Adrichem 2022</i>	225
Tabela 104. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach <i>ICE</i> oraz <i>Adrichem 2022</i> , narzędzie RoB2.	226
Tabela 105. Kryteria selekcji chorych do badań <i>ICE</i> oraz <i>Adrichem 2022</i>	229
Tabela 106. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach <i>ICE</i> oraz <i>Adrichem 2022</i>	231
Tabela 107. Opis interwencji stosowanej w badaniach <i>ICE</i> oraz <i>Adrichem 2022</i>	234
Tabela 108. Definicje punktów końcowych w badaniach <i>ICE</i> oraz <i>Adrichem 2022</i>	234
Tabela 109. Ryzyko nawrotu CIDP lub przerwania badania; IVlg vs PBO; badanie <i>ICE</i>	236
Tabela 110. Zmiana wyniku całkowitego INCAT; IVlg vs PBO; badanie <i>ICE</i>	236
Tabela 111. Zmiana wyniku siły uchwytu dłoni; IVlg vs PBO; badania <i>ICE</i> oraz <i>Adrichem 2022</i>	237
Tabela 112. Zmiana wyniku skali MRC; IVlg vs PBO; badania <i>ICE</i> oraz <i>Adrichem 2022</i>	239
Tabela 113. Zmiana wyniku skali R-ODS; IVlg vs PBO; badanie <i>Adrichem 2022</i>	239
Tabela 114. Zmiana wyniku skali SF-36; IVlg vs PBO; badanie <i>Adrichem 2022</i>	240
Tabela 115. AE prowadzące do wycofania z badania; IVlg vs PBO; badanie <i>ICE</i>	241
Tabela 116. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.	251
Tabela 117. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.	253

Tabela 118. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	253
Tabela 119. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	254
Tabela 120. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.	255
Tabela 121. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.	255
Tabela 122. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	255
Tabela 123. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	256
Tabela 124. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	256
Tabela 125. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).	257
Tabela 126. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).	259
Tabela 127. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	262
Tabela 128. Skala niepełnosprawności INCAT (<i>Breiner 2014</i>).	267
Tabela 129. Skala siły mięśniowej MRC (<i>Schinwelski 2016</i>).	268
Tabela 130. Skala CAP-PRI (<i>Gwathmey 2016</i>).	270
Tabela 131. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.	273
Tabela 132. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	286
Tabela 133. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	287
Tabela 134. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	288
Tabela 135. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>ADVANCE-CIDP 1</i>	290
Tabela 136. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>PATH</i>	296
Tabela 137. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>ICE</i>	300
Tabela 138. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Adrichem 2022</i>	302
Tabela 139. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Cocito 2011</i>	304
Tabela 140. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Cocito 2014</i>	305
Tabela 141. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Cocito 2016a</i>	307
Tabela 142. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Gingele 2021</i>	308
Tabela 143. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Hadden 2015</i>	310
Tabela 144. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Hansen 2023</i>	312
Tabela 145. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Kapoor 2021</i>	313

Tabela 146. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Markvardsen 2014</i>	315
Tabela 147. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Vu 2021</i>	316
Tabela 148. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Yoon 2015</i>	319

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania badań pierwotnych.....	40
Wykres 2. Ryzyko pojawienia się błędu systematycznego w badaniu <i>ADVANCE-CIDP 1</i> , narzędzie RoB2.....	45
Wykres 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego, <i>ADVANCE-CIDP 1</i> oraz <i>PATH</i> , narzędzie RoB2.....	69
Wykres 4. Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.	80
Wykres 5. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali INCAT; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.....	82
Wykres 6. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali R-ODS; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.	83
Wykres 7. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali MRC; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.	85
Wykres 8. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku oceny siły chwytu dłoni; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.....	88
Wykres 9. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku oceny skali EQ-VAS; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.	90
Wykres 10. Prawdopodobieństwo wskazania określonej terapii jako preferowanej; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.	92
Wykres 11. Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek AEs; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.....	94
Wykres 12. Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek SAEs; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.	95
Wykres 13. Ryzyko wystąpienia reakcji miejscowych; porównanie pośrednie HyQvia vs Hizentra.....	97
Wykres 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego, <i>ADVANCE-CIDP 1</i> , <i>ICE</i> oraz <i>Adrichem 2022</i> , narzędzie RoB2.	102
Wykres 15. Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.	116
Wykres 16. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali INCAT; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.	117
Wykres 17. Zmiany od wartości wyjściowej siły chwytu dłoni; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.....	120
Wykres 18. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali MRC; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.....	122
Wykres 19. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku skali SF-36: podskala objawów fizycznych oraz psychicznych; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.....	125
Wykres 20. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia badania; porównanie pośrednie HyQvia vs IVIg.....	127
Wykres 21. Metaanaliza oceny punktacji w skali MRC; SClg vs IVIg; badania <i>Gingele 2021</i> , <i>Cocito 2011</i> , <i>Cocito 2014</i> , <i>Cocito 2016a</i> , <i>Hadden 2015</i> i <i>Yoon 2015</i>	145
Wykres 22. Metaanaliza oceny punktacji w skali ONLS; SClg vs IVIg; badania <i>Cocito 2011</i> , <i>Cocito 2014</i> i <i>Hadden 2015</i>	147
Wykres 23. Metaanaliza zmiany wyniku całkowitego INCAT; SClg vs IVIg; badanie <i>Cocito 2011</i> , <i>Cocito 2016a</i> i <i>Gingele 2021</i>	148
Wykres 24. Metaanaliza zmiany wyniku I-RODS (skala centylowa); SClg vs IVIg; badanie <i>Gingele 2021</i> i <i>Kapoor 2021</i>	149

Wykres 25. Metaanaliza zmiany wyniku I-RODS (surowe wartości); SClg vs IVIg; badanie <i>Gingele 2021</i> i <i>Vu 2021</i>	150
Wykres 26. Metaanaliza zmiany wyniku oceny sprawności testem T25-FW; SClg vs IVIg; badania <i>Gingele 2021</i> i <i>Vu 2021</i>	158
Wykres 27. Schemat badania <i>PATH</i>	198
Wykres 28. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>PATH</i>	203
Wykres 29. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach <i>ICE</i> oraz <i>Adrichem 2022</i> , narzędzie RoB2.	227
Wykres 30. Zmiana wyniku siły uchwytu dłoni dominującej/bardziej dotkniętej objawami choroby; IVIg vs PBO; metaanaliza (dane surowe) badań <i>ICE</i> oraz <i>Adrichem 2022</i>	238
Wykres 31. Zmiana wyniku siły uchwytu dłoni dominującej/bardziej dotkniętej objawami choroby; IVIg vs PBO; metaanaliza (metoda odwrotnych wariancji) badań <i>ICE</i> oraz <i>Adrichem 2022</i>	238

Piśmiennictwo

- Adrichem 2022** Adrichem M E, Lucke I M, Vrancken Afje, Goedee H S, Wieske L, Dijkgraaf M G W, Voermans N C, Notermans N C, Faber C G, Visser L H, Kuitwaard K, van Doorn P A, Merckies I S J, de Haan R J, van Schaik I N, Eftimov F. Withdrawal of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Brain* 2022; 145(5):1641-1652
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD HyQvia 2024** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: HyQvia: immunoglobulina ludzka normalna (SClg) w leczeniu przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii. Kraków 2024
- Bharmal 2009** Bharmal M, Payne K, Atkinson MJ, Desrosiers MP, Morisky DE, Gemmen E. Validation of an abbreviated Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:36. doi:10.1186/1477-7525-7-36
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Breiner 2014** Breiner A, Barnett C, Bril C. Incat disability score: a critical analysis of its measurement properties. *Muscle Nerve*. 2014 Aug;50(2):164-9.
- Bril 2023** Bril V, Hadden R D M, Brannagan T H, Bar M, Chroni E, Rejdak K, Rivero A, Andersen H, Latov N, Levine T, Pasnoor M, Sacconi S, Souayah N, Anderson-Smits C, Duff K, Greco E, Hasan S, Li Z, Yel L, Ay H. Hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin 10% as maintenance therapy for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: The ADVANCE-CIDP 1 randomized controlled trial. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2023; 28(3):436-449
- Brill 2023** Bril V, Hadden RDM, Brannagan TH 3rd, Bar M, Chroni E, Rejdak K, Rivero A, Andersen H, Latov N, Levine T, Pasnoor M, Sacconi S, Souayah N, Anderson-Smits C, Duff K, Greco E, Hasan S, Li Z, Yel L, Ay H. Hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin 10% as maintenance therapy for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy:

- The ADVANCE-CIDP 1 randomized controlled trial. *J Peripher Nerv Syst.* 2023 Sep;28(3):436-449.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996;37(1):53-72.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50(6): 683-91.
- ChPL HyQvia 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego HyQvia z dnia 25.01.2024 r. - EMEA/H/C/002491/II/0078
Dostępne -on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h840.htm>
Data ostatniego dostępu: 31.01.2024
- Cirillo 2018** Cirillo G, Todisco V, Tedeschi G. Long-term neurophysiological and clinical response in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy treated with subcutaneous immunoglobulin. *Clin Neurophysiol* 2018; 129(5):967-973
- Cocito 2011** Cocito D, Serra G, Falcone Y, Paolasso I. The efficacy of subcutaneous immunoglobulin administration in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy responders to intravenous immunoglobulin. *J Peripher Nerv Syst* 2011; 16(2):150-152
- Cocito 2014** 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, Cecconi I, Nobile-Orazio E, Lopiano L. 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 2023** Cocito D, Peci E, Torrieri M C, Clerico M. Subcutaneous Immunoglobulin in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: A Historical Perspective. *J Clin Med* 2023; 12(22)
- 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 2024** 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: 31.01.2024
- Cutter 1999** Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999;122(5):871-882
- 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
- EMA 2024** European Medicines Agency. HyQvia (*human normal immunoglobulin*)
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hyqvia>
Data ostatniego dostępu: 18.04.2024 r.

- EudraVigilance 2024** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 18.04.2024 r.
- FDA 2024** Highlights of prescribing information Hyqvia.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/media/89844/download?attachment>
Data ostatniego dostępu: 18.04.2024 r.
- FDA 2024a** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 18.04.2024 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
- Gingele 2021** Gingele S, Koch M, Saporilla A C, Körner G M, von Hörsten J, Gingele M, Seeliger T, Konen F F, Hümmert M W, Neyazi A, Stangel M, Skripuletz T. Switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin IgPro20 in CIDP patients: a prospective observational study under real-world conditions. *Ther Adv Neurol Disord* 2021; 14:17562864211009100
- 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.
- Graham 2006** Graham RC, Hughes RAC. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(8):973-976
- Gwathmey 2016** Gwathmey KG, Conaway MR, Sadjadi R. Construction and validation of the chronic acquired polyneuropathy patient-reported index (CAP-PRi): a disease-specific, health-related quality-of-life instrument. *Muscle Nerve* 54(1):9-17
- 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
- Hadden 2024** Hadden RDM, Andersen H, Bril V, Basta I, Rejdak K, Djordjevic G, Greco E, Hasan S, French J, Yel L, Ay H. Facilitated Subcutaneous Immunoglobulin 10% for CIDP: Interim Results from a Long-term Safety and Tolerability Study (S15.007). *Neurology*. 2024;102(17_supplement_1):6213. doi:10.1212/WNL.0000000000206323
- Hansen 2023** Hansen P N, Mohammed A A, Markvardsen L K, Andersen H, Tankisi H, Sindrup S H, Krøigård T. Changes in axonal and clinical function during intravenous and subcutaneous immunoglobulin therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2023; 28(3):425-435
- Hartung 2020** Hartung H P, Mallick R, Bril V, Lewis R A, Sobue G, Lawo J P, Mielke O, Durn B L, Cornblath D R, Merkies I S J, van Schaik I N. Patient-reported outcomes with subcutaneous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: the PATH study. *Eur J Neurol* 2020; 27(1):196-203
- Higgins 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- 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

- 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.
- Joles 2013** Jolles S. Hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin in primary immunodeficiency. *Immunotargets Ther*. 2013 Sep 18;2:125-33.
- Kapoor 2021** Kapoor M, Keh R, Compton L, Morrow S, Gosal D, Manji H, Reilly M M, Lunn M P, Lavin T M, Carr A S. Subcutaneous immunoglobulin dose titration to clinical response in inflammatory neuropathy. *Journal of Neurology* 2021; 268(4):1485-1490
- 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:W-65–W-94.
- Lillegraven 2007** Lillegraven S, Kvien TK. Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(5):827-840.
- Luo 2018** Luo D, Wan X, Liu J, Tong T. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. *Stat Methods Med Res*. 2018;27(6):1785-1805. doi:10.1177/0962280216669183
- 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, Sindrup SH, Christiansen I, Olsen NK, Jakobsen J, Andersen H. Subcutaneous immunoglobulin as first-line therapy in treatment-naive patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: randomized controlled trial study. *Eur J Neurol* 2017; 24(2):412-418
- Mirasol 2024** Mirasol F. Takeda's Subcutaneous Immunoglobulin Receives FDA Approval for Maintenance Therapy of Rare Neuromuscular Disorder. Published on: January 24, 2024. Dostępne online pod adresem: <https://www.pharmtech.com/view/takeda-s-subcutaneous-immunoglobulin-receives-fda-approval-for-maintenance-therapy-of-rare-neuromuscular-disorder>
Data ostatniego dostępu: 17.04.2024 r.
- 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 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Nicolay 2006** Nicolay U, Kiessling P, Berger M, Gupta S, Yel L, Roifman CM et al. mHealth-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Clin Immunol* 2006;26:65-72

- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Orphanet 2024** Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs. Results of search for CIDP. Dostępne online pod adresem: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=877&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=CIDP&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Chronic-inflammatory-demyelinating-polyneuropathy&title=Chronic%20inflammatory%20demyelinating%20polyneuropathy&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=877&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=CIDP&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Chronic-inflammatory-demyelinating-polyneuropathy&title=Chronic%20inflammatory%20demyelinating%20polyneuropathy&search=Disease_Search_Simple)
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- 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. Gdańsk 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>
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Takeda HyQvia 2024** Takeda's HYQVIA® Approved by European Commission as Maintenance Therapy in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). January 29, 2024. Dostępne online pod adresem: <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2024/Takedas-HYQVIA-Approved-by-European-Commission-as-Maintenance-Therapy-in-Patients-with-Chronic-Inflammatory-Demyelinating-Polyneuropathy-CIDP/>
Data ostatniego dostępu: 17.04.2024 r.
- URPL 2024** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0?page=14%2C0>
Data ostatniego dostępu: 18.04.2024 r.
- 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
- van Veen 2022** van Veen R, Wieske L, Lucke I, Adrichem M E, Merkies I S J, van Schaik I N, Eftimov F. Assessing deterioration using impairment and functional outcome measures in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A post-hoc analysis of the immunoglobulin overtreatment in CIDP trial. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2022; 27(2):144-158
- VigiAccess 2024** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 18.04.2024 r.
- Vu 2021** Vu T, Anthony N, Alsina R, Harvey B, Schleutker A, Farias J, Dang S, Suresh N, Gooch C. Impact of subcutaneous immunoglobulin on quality of life in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy previously treated with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 2021; 64(3):351-357
- Wan 2014** Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14(1):1-13. doi:10.1186/1471-2288-14-135
- Wells 2015** 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.
- Yoon 2015** Yoon MS, Gold R, Kerasnoudis A. Subcutaneous immunoglobulin in treating inflammatory neuromuscular disorders. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8(4):153-159