

Analiza kliniczna - uzupełnienie

Opis przeglądu systematycznego *Ramzi 2024*

Przegląd systematyczny *Ramzi 2024* został opublikowany w bazie PubMed 28 czerwca 2024 r., a więc po dacie wyszukiwania badań w analizie klinicznej (ostatnia aktualizacja 20 maja 2024 r., data wyszukiwania badań 26 kwietnia 2024 r.). Opracowanie *Ramzi 2024* to przegląd sytematyczny badań klinicznych z metaanalizą prezentujące ocenę immunoglobulin podawanych podskórnie (SCIg) w populacji chorych na CIDP. W przeglądzie włączano wszystkie badania kliniczne włączające pacjentów z CIDP leczonych SCIg z 11 baz danych (do marca 2024). Do przeglądu włączono 50 badań klinicznych, spośród których 22 włączono do metaanalizy. Badania te uwzględniały około 1400 pacjentów z CIDP. W prawie wszystkich oceniano SCIg jako terapię podtrzymującą (podobnie jak w raporcie) i większość wyników wskazuje, że jest to realny substytut, który może oferować porównywalne lub zwiększone korzyści. Badania obejmowały takie aspekty, jak skuteczność, bezpieczeństwo, jakość życia, praktyczność, ocena ekonomiczna i preferencje pacjenta. Metaanaliza wykazała, że terapia SCIg znacząco poprawiała siłę mięśni i funkcje sensoryczne, charakteryzowała się mniejszą częstością i łagodniejszymi AEs, zmniejszeniami częstości nawrotów. Lek ten był silnie preferowany przez pacjentów.

W tabeli poniżej przedstawiono opis przeglądu systematycznego *Ramzi 2024*.

| | |
|---|---|
| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Ramzi 2024; Cel: ocena skuteczności, bezpieczeństwa i dogodności stosowania SCIg w terapii podtrzymującej u pacjentów z CIDP. Źródło finansowania: Finansowanie w ramach otwartego dostępu zapewnione przez Science, Technology & Innovation Funding Authority (STDF) we współpracy z Egyptian Knowledge Bank (EKB). Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów. |
| Metodyka przeglądu | <ul style="list-style-type: none">• <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukane bazy danych: Pubmed/Medline, Web of Science, ScienceDirect, SCOPUS, CLINICALTRIALSGOV, CENTRAL/COCHRANE, ICTRP, Google Scholar, LILACS, Europe PMC, i SpringerLink. Zakres czasowy przeprowadzonego wyszukiwania: do 30 marca 2024 r. Kryteria językowe: nie podano informacji, że zastosowano restrykcje językowe.• <u>Oceniana interwencja</u>: SCIg w jakiegokolwiek dawce, metodzie podania, schemacie, zarówno w monoterapii jak i skojarzeniu z innymi terapiami. Wykluczano badania wyłącznie dla IVIg, lub innych leków bez porównania do SCIg.• <u>Oceniany komparator</u>: IVIg, inna dawka, inna metoda podania lub schemat SCIg, placebo, brak leczenia.• <u>Oceniana populacja</u>: CIDP, bez względu na wiek, płeć, nasilenie choroby, typ i choroby towarzyszące.• <u>Rodzaj badań</u>: wszystkie rodzaje badań klinicznych: interwencyjne RCT i inne, obserwacyjne prospektywne, retrospektywne, przekrojowe, raporty przypadków, serie przypadków, a także badania kosztowe. Wykluczano badania prowadzone na zwierzętach, izolowanych komórkach, <i>in-vitro</i>. Wykluczano również badania wtórne (przeglądy, również systematyczne, metaanalizy), oraz badania nieempiryczne (artykuły opiniotwórcze i hipotezy) oraz nierecenzowane (rozdziały książek, artykuły redakcyjne i streszczenia konferencyjne). |
| Włączone badania | Włączono 50 badań (kryteria włączenia były szersze niż w raporcie). Badania uwzględnione w PS i w raporcie: <i>ADVANCE-CIDP 1 (Bril 2023)</i> , <i>PATH (van Schaik 2018)</i> , <i>Cocito 2014</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> . |
| Najważniejsze wyniki | W przeglądzie analizowano zmianę wyniku w czasie (porównanie wyników <i>post treatment</i> vs <i>pre treatment</i>). Ze względu na fakt, że w PS włączono więcej badań niż w raporcie, poniżej przedstawiono wyniki tylko dla pojedynczych badań (tych, które były włączone również w raporcie). |

Wyniki analizy skuteczności dla danych ciągłych przedstawiono w następujący sposób: N, średnia (SD) post treatment vs pre treatment, MD (95% CI)

Ocena siły mięśniowej za pomocą skali MRC: wykazano znaczącą poprawę siły mięśni po leczeniu SClg.

- *Bril 2023*: N=62, 57,03 (6,81) vs N=62, 56,33 (6,07), MD=0,11 (-0,24; 0,46)
- *Cocito 2014*: N=66, 72,1 (9) vs N=66, 69,9 (10,1), MD=0,23 (-0,11; 0,57)
- *Gingele 2021*: N=17, 72,16 (0,48) vs N=41, 71,41 (0,43), MD=1,66 (1,02; 2,31)
- *Hansen 2023*: N=12, 56,8 (5,33) vs N=12, 56,8 (5,44), MD=0,00 (-0,80; 0,80)
- *Markvardsen 2014*: N=15, 86,875 (3,018) vs N=15, 85,25 (3,727), MD=0,47 (-0,26; 1,19)
- *van Schaik 2018 [SClg 0,2]*: N=57, 73,17 (7,99) vs N=57, 74,33 (6,08), MD=-0,16 (-0,53; 0,21)
- *van Schaik 2018 [SClg 0,4]*: N=58, 74,67 (9,12) vs N=58, 75 (6,84), MD=-0,04 (-0,40; 0,32)

Zmiana wyniku skali oceny niepełnosprawności INCAT: wykazano znaczącą poprawę funkcji sensorycznych mierzoną za pomocą skali sensorycznej INCAT.

- *Hansen 2023*: N=12, 17,33 (12) vs N=12, 22,93 (21,57)

Redukcja częstości nawrotów: u chorych leczonych SClg obserwowano istotną redukcję częstości nawrotów.

Dane przedstawiono jako stosunek częstości (95% CI), ne/N [w pop. leczonej]:

- *Bril 2023*: 0,107 (0,026; 0,188), 6/56
- *van Schaik 2018 [SClg 0,2]*: 0,352 (0,224; 0,479), 19/54
- *van Schaik 2018 [SClg 0,4]*: 0,220 (0,105; 0,335), 11/50
- *Gingele 2021*: 0,073 (0,000; 0,153), 3/41
- *Kapoor 2021*: 0,116 (0,000; 0,271), 2/17

Analiza preferencji: wykazano istotną preferencję dla SClg w porównaniu do alternatywnych metod leczenia.

Dane przedstawiono jako n/N post treatment vs pre treatment, RD (95% CI):

- *Bril 2023*: 33/57 vs 6/57, RD=0,47 (0,32; 0,62)
- *Gingele 2021*: 36/41 vs 7/41, RD=0,71 (0,55; 0,86)
- *van Schaik 2018 [SClg 0,2]*: 30/53 vs 10/53, RD=0,38 (0,21; 0,55)
- *van Schaik 2018 [SClg 0,4]*: 31/52 vs 11/52, RD=0,38 (0,21; 0,56)

Dane przedstawiono jako N, średnia (SD) post treatment vs pre treatment, MD (95% CI):

Ocena jakości życia: poprawa wskaźników jakości życia po leczeniu SClg nie osiągnęła istotności statystycznej.

- *Cocito 2014*: N=264, 83,85 (16,46) vs N=396, 54,23 (22,63), MD=1,45 (1,28; 1,63)

EQ-VAS: Wyniki nie wykazały istotnych zmian w stanie zdrowia zgłaszanym przez pacjentów, mierzonym za pomocą skali EQ-VAS.

- *Bril 2023*: N=57, 72,4 (16,48) vs N=62, 69,3 (18,77), MD=3,10 (-3,24; 9,44)
- *van Schaik 2018 [SClg 0,2]*: N=53, 60,73 (23,93) vs N=57, 67,4 (17,8), MD=-6,67 (-14,60; 1,26)
- *van Schaik 2018 [SClg 0,4]*: N=52, 68,1 (21,52) vs N=55, 68,6 (19,3), MD=-0,50 (-8,26; 7,26)

Test 10, 40 lub 100-MWT (Meter Walking Test): Analiza wpływu SClg na mobilność funkcjonalną pacjentów z CIDP obejmowała oceny czasowe na dystansie 10 metrów, 40 metrów i 100 metrów. Pacjenci wykazali nieznaczne wydłużenie czasu.

40-MWT:

- *Markvardsen 2014*: N=16, 24,1 (7) vs N=16, 24 (5,2), MD=0,10 (-4,17; 4,37)

10-MWT:

- *Gingele 2021*: N=41, 6,46 (0,18) vs N=41, 6,26 (0,16), MD=0,20 (0,13; 0,37)
- *Hansen 2023*: N=12, 6,2 (2,1) vs N=12, 6,4 (2,1)

100-MWT

- *Gingele 2021*: N=41, 77,8 (1,8) vs N=41, 76,4 (1,8), MD=1,40 (0,62; 2,18)

9-HPT: Wyniki 9-HPT nie wykazały statystycznie istotnej poprawy po terapii SClg.

- *Hansen 2023*: N=12, 24,23 (6,25) vs N=12, 25,4 (5,87), MD=-1,17 (-6,02; 3,68)
- *Markvardsen 2014*: N=16, 29,475 (13,427) vs N=16, 25,475 (8,848), MD=4,00 (-3,88; 11,8)

Ocena ogólnej niepełnosprawności (RODS): Analiza nie wykazała statystycznie istotnej różnicy w ODSS po leczeniu SClg.

- *Bril 2023*: N=62, 59,43 (19,83) vs N=59, 60,33 (19,76), MD=-0,90 (-7,96; 6,16)

| | |
|----------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Gingele 2021</i>: N=10, 83,3 (14) vs N=10, 82,3 (15,3), MD=1,00 (-11,85; 13,85) • <i>Kapoor 2021</i>: N=25, 66 (23,6) vs N=36, 61,3 (21,4), MD=4,70 (-6,90; 16,30) • <i>van Schaik 2018</i> [SClg 0,2]: N=57, 61,67 (10,65) vs N=51, 62,33 (16,78), MD=-0,66 (-6,03; 4,71) • <i>van Schaik 2018</i> [SClg 0,4]: N=58, 65,67 (21,29) vs N=55, 67,67 (19,79), MD=-2,00 (-9,57; 5,57) <p><u>Siła chwytu</u>: Poprawa siły chwytu po leczeniu SClg nie osiągnęła istotności statystycznej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Bril 2023</i>: N=62, 61,23 (19,16) vs N=62, 55,33 (21,19), MD=0,29 (-0,06; 0,64) • <i>Hansen 2023</i>: N=12, 34,2 (17,78) vs N=12, 33,02 (17,99), MD=0,06 (-0,74; 0,86) • <i>Kapoor 2021</i>: N=25, 20,8 (12,8) vs N=36, 20,4 (11,8), MD=0,03 (-0,48; 0,54) • <i>Markvardsen 2014</i>: N=16, 31,735 (11,007) vs N=16, 31,05 (9,554), MD=0,06 (-0,63; 0,76) • <i>van Schaik 2018</i> [SClg 0,2]: N=57, 68,83 (23,96) vs N=57, 69,97 (22,44), MD=-0,05 (-0,42; 0,32) • <i>van Schaik 2018</i> [SClg 0,4]: N=58, 66,9 (36,03) vs N=58, 69,23 (35,96), MD=-0,06 (-0,43; 0,30) <p><u>Poziomy immunoglobuliny G (IgG) w surowicy</u>: Poziomy IgG po leczeniu nie różniły się istotnie od poziomów przed leczeniem.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Markvardsen 2014</i>: N=12, 20,75 (4,281) vs N=12, 23,25 (3,731), MD=-2,50 (-5,71; 0,71) • <i>van Schaik 2018</i> [SClg 0,2]: N=53, 15,4 (3,06) vs N=55, 16,3 (2,34), MD=-0,90 (-1,93; 0,13) • <i>van Schaik 2018</i> [SClg 0,4]: N=55, 20,4 (3,24) vs N=58, 16,4 (3,2), MD=4,00 (2,81; 5,19) <p>Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono w następujący sposób: n/N SClg vs IVlg, OR (95% CI) Wykazano mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia AEs u chorych leczonych SClg niż IVlg.</p> <p><u>AEs:</u> Ból głowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Cocito 2014</i>: 0/87 vs 8/87, OR=0,05 (0,00; 0,94) • <i>Gingele 2021</i>: 4/41 vs 13/41, OR=0,23 (0,07; 0,79) <p>Reakcje w miejscu iniekcji</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Cocito 2014</i>: 1/87 vs 0/87, OR=3,03 (0,12; 75,53) <p>Poważne AEs</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Cocito 2014</i>: 0/87 vs 2/87, OR=0,20 (0,01; 4,13) <p>n/N SClg vs PBO, OR (95% CI) Wykazano większe prawdopodobieństwo wystąpienia AEs u chorych leczonych SClg niż PBO</p> <p>Ból głowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Bril 2023</i>: 8/62 vs 8/70, OR=1,15 (0,40; 3,27) • <i>van Schaik 2018</i> [SClg 0,2]: 4/57 vs 2/57, OR=2,08 (0,36; 11,81) • <i>van Schaik 2018</i> [SClg 0,4]: 4/58 vs 2/57, OR=2,04 (0,36; 11,59) <p>Reakcje w miejscu iniekcji</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Bril 2023</i>: 13/62 vs 4/70, OR=4,38 (1,35; 14,25) • <i>van Schaik 2018</i> [SClg 0,2]: 11/57 vs 4/57, OR=3,17 (0,94; 10,63) • <i>van Schaik 2018</i> [SClg 0,4]: 17/58 vs 4/57, OR=5,49 (1,72; 17,28) <p>Poważne AEs</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Bril 2023</i>: 2/62 vs 5/70, OR=0,43 (0,08; 2,32) • <i>van Schaik 2018</i> [SClg 0,2]: 3/57 vs 1/57, OR=3,11 (0,31; 60,84) • <i>van Schaik 2018</i> [SClg 0,4]: 2/58 vs 1/57, OR=2,00 (0,18; 22,69) <p>AEs prowadzące do zakończenia leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Bril 2023</i>: 3/62 vs 1/70, OR=3,51 (0,36; 34,64) • <i>van Schaik 2018</i> [SClg 0,2]: 1/57 vs 0/57, OR=3,05 (0,12; 76,54) • <i>van Schaik 2018</i> [SClg 0,4]: 2/58 vs 0/57, OR=5,09 (0,24; 108,36) • |
| Wnioski | <p>Uzyskane wyniki sugerują, że terapii podtrzymująca SClg u chorych na CIDP zapewnia łatwiejszą do zastosowania alternatywę, korzystną kosztowo, z wyraźnymi preferencjami pacjentów dla tej terapii. Jednocześnie SClg może zapewnić porównywalne lub lepsze wyniki zdrowotne.</p> <p>Skoncentrowana na pacjencie strategia postępowania w CIDP, oparta na solidnych dowodach i rozważaniach ekonomicznych, mająca na celu optymalne wyniki leczenia i zadowolenie pacjenta, podkreśli znaczenie SClg dla osób odpowiadających wskazaniom.</p> |

Ponieważ SClg jest terapią podtrzymującą po ustabilizowaniu się na IVlg, głównym jej celem jest uniknięcie nawrotu i utrzymanie lub podtrzymanie funkcji nerwowo-mięśniowej oraz ogólnej jakości życia. W metaanalizie przeprowadzonej w przeglądzie systematycznym *Ramzi 2024* wykazano pożądaný cel leczenia SClg, wskazując, że wskaźnik nawrotów był akceptowalny, a wszystkie ocenione wyniki skuteczności zostały utrzymane lub poprawione.

Opis badania Hadden 2024

Badanie *Hadden 2024* zostało już bardzo skrótowo opisane w ramach przedłożonej analizy klinicznej w oparciu o doniesienie konferencyjne *Hadden 2024*, w którym przedstawiono wstępne wyniki oceny bezpieczeństwa w fazie wydłużonej próby *ADVANCE-CIDP 1* (NCT02549170), nazwanej *ADVANCE-CIDP 3* (NCT02955355). Przychylając się do prośby Agencji, poniżej zamieszczono bardziej szczegółowy opis tej fazy na podstawie publikacji pełnotekstowej *Hadden 2024a*.

Celem wydłużonej, otwartej fazy badania *ADVANCE-CIDP 1*, czyli próby *ADVANCE-CIDP 3* była długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności produktu HyQvia (fSCIG10). Do wspomnianej fazy kwalifikowano pacjentów, którzy ukończyli 6-miesięczny okres leczenia fSCIG10 lub PBO w badaniu *ADVANCE-CIDP 1* bez nawrotu choroby. Badanie *ADVANCE-CIDP 3* było próbą fazy 3b, którą przeprowadzono w 39 ośrodkach w 18 krajach.

Produkt HyQvia w opisywanym badaniu otrzymali zarówno chorzy stosujący go wcześniej w ramach próby *ADVANCE-CIDP 1*, jak i pacjenci z grupy kontrolnej tego badania w postaci placebo. Pierwsi z nich kontynuowali leczenie w tej samej dawce (średnia miesięczna dawka równoważna 1,1 g/kg z maksymalnym co 4-tygodniowym okresem podawania) do momentu wystąpienia nawrotu (definiowanego jako co najmniej 1-punktowy wzrost punktacji INCAT w porównaniu do wartości wyjściowej) albo zakończenia próby. Mieli oni dodatkowe 6 miesięcy ekspozycji na leczenie fSCIG10. Z kolei chorzy z grupy placebo otrzymali fSCIG10 w tej samej dawce i schemacie dawkowania, co ich poprzednia terapia IVlg. Po pierwszych 12 tygodniach leczenia odstęp między kolejnymi dawkami fSCIG10 można dostosować zgodnie z preferencjami pacjenta, zachowując tę samą miesięczną dawkę i pod warunkiem, że jest to akceptowane przez badacza. Wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej dwa wlewy w ośrodku badawczym, aby ułatwić monitorowanie bezpieczeństwa. Następnie, zgodnie z decyzją badacza, wlewy mogły się odbywać w ośrodku badawczym, centrum infuzyjnym lub w domu pacjenta czy innym odpowiednim miejscu.

Szczegółowe informacje na temat charakterystyki wlewów fSCIG10 (produktu HyQvia) zamieszczono w poniższej tabeli.

| Parametr | N = 85, 3487 wlewów |
|---|--|
| Mediana ekwiwalentu 4-tygodniowej dawki (zakres) | 64,0 (28,0-200,0) g; 0,9 (0,4-2,1) g/kg (w innym miejscu publikacji do badania podano wartość: 0,97 [0,43-2,30] g/kg) |
| Mediana ogólnej objętości wlewu (zakres) [ml/4 tyg.] | IgG 10%: 640,0 (280,0-2000,0) IgG 10% i rHuPH20: 672,0 (294,0-2100,0) |
| Średni czas trwania wlewu (SD) [minuty] | 135,5 (62,8) |
| Dawkowanie co 3 tygodnie, n (%) | 10 (11,8%) |
| Dawkowanie co 4 tygodnie, n (%) | 75 (88,2%) |
| Mediana maksymalnie tolerowanej szybkości wlewu (zakres) [ml/h] | 480 (115; 900) |

| Parametr | N = 85, 3487 wlewów |
|--|---------------------|
| Liczba miejsc wlewu na wlew, n (%) wszystkich wlewów | |
| 1 | 93 (2,7%) |
| 2 | 3218 (92,3%) |
| 3 | 176 (5,0%) |
| Zakończenie wlewów w planowanej objętości i szybkości, n (%) wszystkich wlewów | |
| Objętość | 3458 (99,2%) |
| Szybkość | 3439 (98,6%) |
| Liczba dni do ukończenia dawki, n (%) pacjentów | |
| 1 | 73 (85,9%) |
| 2 | 12 (14,1%) |
| Miejsce podania wlewu, n (%) wszystkich wlewów | |
| Ośrodek badawczy | 3070 (88,0%) |
| Dom pacjenta | 416 (11,9%) |
| Centrum infuzyjne | 1 (0,0%) |
| Długość igły, n (%) wszystkich wlewów | |
| 12 mm | 1304 (37,4%) |
| 14 mm | 2183 (62,6%) |

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była ocena długoterminowego bezpieczeństwa oraz immunogenności fSCIG10. Ocena skuteczności klinicznej stanowiła eksploracyjny punkt końcowy opisywanej próby.

Wśród 94 chorych, którzy ukończyli badanie *ADVANCE-CIDP 1*, 86 (91,5%) pacjentów zgłosiło chęć udziału w próbie *ADVANCE-CIDP 3*. Jeden pacjent został wykluczony z udziału w opisywanej próbie z uwagi na objawy związane z nawrotem CIDP podczas ostatniej wizyty w badaniu *ADVANCE-CIDP 1*, dlatego ostatecznie fSCIG10 w ramach *ADVANCE-CIDP 3* otrzymało 85 (90,4%) chorych.

Przyczyny przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu, z uwzględnieniem podziału na chorych otrzymujących w badaniu *ADVANCE-CIDP 1* PBO lub produkt HyQvia oraz łącznie, zamieszczono w tabeli poniżej.

| Przyczyny zakończenia udziału w badaniu | Otrzymujący PBO w badaniu <i>ADVANCE-CIDP 1</i> , N=42 | Otrzymujący produkt HyQvia w badaniu <i>ADVANCE-CIDP 1</i> , N=43 | łącznie, N=85 |
|---|--|---|---------------|
| AEs | 1 (2,4%) | 3 (7,0%) | 4 (4,7%) |
| Zgon* | 1 (2,4%) | 0 (0%) | 1 (1,2%) |
| Decyzja badacza [^] | 7 (16,7%) | 14 (32,6%) | 21 (24,7%) |
| Badanie zakończone przez sponsora (badanie zostało zakończone po tym, jak ostatni pacjent zakończył 1 rok obserwacji) | 18 (42,9%) | 17 (39,5%) | 35 (41,2%) |
| Wycofanie zgody przez pacjenta ^{^^} | 11 (26,2%) | 8 (18,6%) | 19 (22,4%) |
| Inne [#] | 4 (9,5%) | 1 (2,3%) | 5 (5,9%) |

* z powodu raka dróg żółciowych, zdarzenie uznane za niezwiązane z fSCIG10;

[^] uwzględniały powody związane z: remisją lub poprawą CIDP (n = 6), nawrotem lub pogorszeniem CIDP (n = 6), niezgodnością z protokołem (dozwolona terapia, n = 3), problemami logistycznymi w otrzymaniu leczenia, wynikami próbek lub wizytą w ośrodku badawczym (n = 3); spadkiem siły chwytu dłoni lub wzrostem wyniku INCAT (n = 2) i brakiem korzyści z leczenia podskórnego (n = 1);

- ^^ obejmowały: decyzję pacjenta o nieuczestniczeniu po zniesieniu zaślepienia w badaniu *ADVANCE-CIDP 1* (n = 3), niechęć pacjenta spowodowana AEs lub złym samopoczuciem (n = 3), subiektywny brak korzyści lub skuteczności terapii (n = 3), osobiste powody (n = 3), remisja/poprawa CIDP (n = 2), wyzwania logistyczne związane z otrzymywaniem wlewów (n = 2), niezgodność z protokołem (wycofana zgoda lub zaprzestanie stosowania antykoncepcji, n = 2) oraz preferencję leczenia dożylnego (n = 1);
- # w tym przyczyny związane z COVID-19 i brakiem możliwości przeprowadzenia przez placówkę wizyt/wlewów (n = 4) oraz kryteria nawrotu z powodu wzrostu wyników INCAT, począwszy od 36. Tygodnia (n = 1).

Końcowa analiza uwzględniała 85 pacjentów o średnim wieku 54,3 lata, z których 54,1% było mężczyznami. Okres obserwacji wyniósł 220 pacjento-lat. 42 (49,3%) chorych otrzymywało wcześniej PBO, 43 (50,6%) produkt HyQvia. Mediana czasu leczenia wyniosła 33 miesiące (zakres: 0-77) (choć zaznaczenia wymaga fakt, że w innym miejscu publikacji do tego badania podano, że ekspozycja na leczenie wyniosła 31,1 [zakres: 0-77,3] miesiąca).

Szczegółowe informacje o charakterystyce pacjentów przedstawia poniższa tabela (przedstawiono dane dla populacji oceny bezpieczeństwa).

| Charakterystyka | N = 85 |
|---|--------------------------|
| Średni wiek (SD) [lata] | 54 (13,1) |
| Mężczyźni, n (%) | 46 (54,1%) |
| Rasa, n (%) | |
| Biała | 81 (95,3%) |
| Indianie amerykańscy i rdzenni mieszkańcy Alaski | 1 (1,2%) |
| Inne | 1 (1,2%) |
| bd. | 2 (2,4%) |
| Grupa etniczna, n (%) | |
| Nie Hiszpanie i nie Latynosi | 67 (78,8%) |
| Hiszpanie i Latynosi | 14 (16,5%) |
| bd. | 4 (4,7%) |
| Średnie BMI (SD) [kg/m ²] | 27,4 (5,6) |
| Mediana czasu od pierwszych objawów (zakres) [lata] | 5,0 (0,9-30,8), n = 84 |
| Mediana czasu od pierwszej diagnozy (zakres) [lata] | 2,9 (0,9-16,3), n = 84 |
| Mediana wieku w momencie pierwszej diagnozy (zakres) [lata] | 50,0 (19,0-74,0), n = 84 |
| Dawkowanie co 3 tygodnie, n (%) | 10 (11,8%) |
| Dawkowanie co 4 tygodnie, n (%) | 75 (88,2%) |
| Mediana punktacji skali oceny niepełnosprawności INCAT (zakres) | 2 (0-6) |
| Mediana wyniku skali ogólnej oceny niepełnosprawności R-ODS (IQR) | 60,0 (50,0; 71,0) |
| Mediana wyniku oceny siły chwytu dłoni najbardziej dotkniętej chorobą (IQR) [kPa] | 62,0 (50,0; 86,0) |
| Mediana wyniku ogólnego skali oceny siły mięśniowej MRC (IQR) | 57,0 (53,0; 59,0) |

W analizie bezpieczeństwa podano, że ogółem odnotowano 1406 AEs u 76 (89,4%) pacjentów, z częstością zdarzeń 0,40 na wlew, 16,54 na pacjenta i 6,38 na pacjento-rok. Odnotowano 30 ciężkich (serious) AEs u 20 (23,5%) chorych (najczęstszym z nich była przepuklina pachwinowa – 2 pacjentów) oraz 1376 AEs nie będących ciężkimi, które stwierdzono u 74 (87,1%) pacjentów. Łącznie zaobserwowano 882 ogólnoustrojowe AEs, które wystąpiły u 73 (85,9%) pacjentów i 524 miejscowych zdarzeń niepożądanych u 30 (35,3%) pacjentów. Większość zdarzeń niepożądanych miało łagodne lub umiarkowane nasilenie, ustępowało samoistnie i było zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa fSCIG10.

Jedno AE doprowadziło do zgonu pacjenta – chory zmarł z powodu raka dróg żółciowych, co zostało uznane za niezwiązane z fSCIG10. Trzy z ciężkich AEs uznano za związane z prowadzonym leczeniem: zakażenie w miejscu iniekcji, zaostrzenie migreny i fibromialgii po wlewie oraz zaostrzenie niewydolności serca, które ustąpiło po leczeniu. Wśród najczęściej występujących AEs znalazły się ból głowy (27,1%), COVID-19 (22,4%), gorączka (20,0%), rumień w miejscu wlewu (15,3%), ból stawów (14,1%), zmęczenie (14,1%), biegunka (14,1%) i nudności (12,9%).

Dwóch (2,4%) pacjentów zgłosiło zdarzenia zakrzepowo-zatorowe związane z naczyniami tętniczymi i żylnymi (zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych i udar niedokrwieny) – uznano, że było mało prawdopodobne, aby były związane z produktem HyQvia (*unlikely to be related*). Ogółem 798 AEs (w tym 20 poważnych [*severe*] i 3 ciężkie) uznano za związane z fSCIG10 – odnotowano je u 51 (60,0%) pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z fSCIG10 były: ból głowy (16,5%), rumień w miejscu wlewu (15,3%), gorączka (11,8%), nudności (7,1%), rumień (5,9%), świąd w miejscu wlewu (5,9%), zmęczenie (5,9%) i ból w miejscu wlewu (5,9%)

Spośród 3487 podanych wlewów, 123 (3,5%) miało zmniejszoną szybkość wlewu lub zostało przerwanych bądź zatrzymanych. Te zmiany zostały oceniane przez badaczy jako spowodowane nietolerancją tylko w przypadku 3 wlewów (0,1%).

U 14 z 84 (16,7%) pacjentów odnotowano przynajmniej jedno dodatnie miano przeciwciał anty-rHuPH20 ($\geq 1:160$) w trakcie trwania badania. U dwóch z nich (2,4%) rozwinęły się także niskie miana przeciwciał neutralizujących ($\leq 1:100$). Dodatkowo wyniki przeciwciał anty-rHuPH20 nie były związane ze zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych – częstość zdarzeń niepożądanych na pacjenta wynosiły 7,8 i 6,0, odpowiednio w obecności i nieobecności przeciwciał anty-rHuPH20.

Szczegółowe informacje o zdarzeniach niepożądanych w badaniu *ADVANCE-CIDP 3* podsumowano w tabelach poniżej.

| Kategoria | n/85 (%) | Zdarzenia, n | Zdarzenia na wlew (łącznie 3487 wlewów) |
|---|------------|--------------|---|
| Jakiegokolwiek AEs | 76 (89,4%) | 1406 | 0,40 |
| Związane z fSCIG10 | 51 (60,0%) | 798 | 0,23 |
| Jakiegokolwiek ogólnoustrojowe AEs (raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów) | 73 (58,9%) | 882 | 0,25 |
| Ból głowy | 23 (27,1%) | 123 | 0,04 |
| COVID-19 | 19 (22,4%) | 20 | <0,01 |
| Gorączka ¹ | 17 (20,0%) | 66 | 0,02 |
| Biegunka | 12 (14,1%) | 14 | <0,01 |
| Zmęczenie | 12 (14,1%) | 17 | <0,01 |
| Ból stawów | 12 (14,1%) | 26 | <0,01 |
| Nudności | 11 (12,9%) | 18 | <0,01 |
| Ból brzucha | 8 (9,4%) | 14 | <0,01 |
| Wymioty | 8 (9,4%) | 10 | <0,01 |
| Grypa | 8 (9,4%) | 10 | <0,01 |
| Zakażenie układu moczowego | 8 (9,4%) | 10 | <0,01 |
| Nadciśnienie | 8 (9,4%) | 8 | <0,01 |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | 7 (8,2%) | 10 | <0,01 |

| Kategoria | n/85 (%) | Zdarzenia, n | Zdarzenia na wlew (łącznie 3487 wlewów) |
|---|-------------------------|--------------|---|
| Ból kończyn | 6 (7,1%) | 18 | <0,01 |
| Ból pleców | 6 (7,1%) | 8 | <0,01 |
| Rumień | 5 (5,9%) | 43 | 0,01 |
| Ból mięśni | 5 (5,9%) | 5 | <0,01 |
| Ból gardła i krtani | 5 (5,9%) | 8 | <0,01 |
| Upadek | 5 (5,9%) | 5 | <0,01 |
| <u>Związane z fSCIG10</u> (raportowane u ≥5% pacjentów) | 42 (49,4%) ² | 287 | 0,08 |
| Ból głowy | 14 (16,5%) | 67 | 0,02 |
| Gorączka | 10 (11,8%) | 56 | 0,02 |
| Nudności | 6 (7,1%) | 6 | <0,01 |
| Rumień | 5 (5,9%) | 43 | 0,01 |
| Zmęczenie | 5 (5,9%) | 5 | <0,01 |
| Jakiegokolwiek miejscowe AEs (raportowane u ≥ 5% pacjentów) | 30 (35,3%) | 524 | 0,15 |
| <u>Związane z fSCIG10</u> (miejscowe AEs związane z fSCIG10 przedstawione w tabeli występowały z taką samą częstością jak jakiegokolwiek miejscowe AEs) | 27 (31,8%) | 511 | 0,15 |
| Rumień w miejscu wlewu | 13 (15,3%) | 336 | 0,10 |
| Świąd w wlewu | 5 (5,9%) | 15 | <0,01 |
| Ból w miejscu wlewu | 5 (5,9%) | 11 | <0,01 |
| Jakiegokolwiek ciężkie (<i>serious</i>) AEs | 20 (23,5%) | 30 | 0,01 |
| <u>Związane z fSCIG10</u> | 3 (3,5%) | 3 | <0,01 |
| Niewydolność serca ¹ | 1 (1,2%) | 1 | <0,01 |
| Zakażenia skóry | 1 (1,2%) | 1 | <0,01 |
| Fibromialgia | 1 (1,2%) | 1 | <0,01 |

Poniższa tabela zawiera dodatkowe wyniki bezpieczeństwa w badaniu *ADVANCE-CIDP 3*.

| Kategoria | Zdarzenie na wlew (3487 wlewów łącznie) | Zdarzenie na pacjenta (N = 85) | Zdarzenie na pacjento-rok |
|--|---|--------------------------------|---------------------------|
| Jakiegokolwiek AEs | 0,40 | 16,54 | 6,38 |
| <u>Związane z fSCIG10</u> | 0,23 | 9,39 | 3,62 |
| Jakiegokolwiek ogólnoustrojowe AEs | 0,25 | 10,38 | 4,00 |
| <u>Związane z fSCIG10</u> | 0,08 | 3,38 | 1,30 |
| Jakiegokolwiek miejscowe AEs | 0,15 | 6,16 | 2,38 |
| <u>Związane z fSCIG10</u> | 0,15 | 6,01 | 2,32 |
| Jakiegokolwiek ciężkie AEs | 0,01 | 0,35 | 0,14 |
| <u>Związane z fSCIG10</u> | <0,01 | 0,04 | 0,01 |
| Zdarzenia niepożądane z uwagi na ciężkość | | | |
| Jakiegokolwiek AEs | | | |
| Łagodne | 69 (81,2%) | | |

| Kategoria | Zdarzenie na wlew (3487 wlewów łącznie) | Zdarzenie na pacjenta (N = 85) | Zdarzenie na pacjento-rok |
|---|--|-----------------------------------|------------------------------|
| Umiarkowane | 44 (51,8%) | | |
| Poważne (<i>severe</i>) | 17 (20,0%) | | |
| Jakiegokolwiek AEs związane z fSCIG10 | | | |
| Łagodne | 46 (54,1%) | | |
| Umiarkowane | 22 (25,9%) | | |
| Poważne | 7 (8,2%) | | |
| Liczba wlewów, która zostały przerwane/zatrzymane lub których szybkość została zmniejszona z powodu nietolerancji (%) | | 3/3487 (0,1%) | |

Ponadto autorzy badania przedstawili również wyniki analizy parametrów laboratoryjnych, którą podsumowuje poniższa tabela.

| Parametr | N = 85 |
|---|----------------------|
| <u>Hematologiczny</u> | |
| Średnia liczba bazofili ($10^9/l$) (SD) | |
| Wyjściowo | 0,04 (0,03), n = 85 |
| Na końcu badania | 0,05 (0,03), n = 76 |
| Zmiana od wartości wyjściowej | 0,01 (0,03), n = 76 |
| Średnia liczba eozynofili ($10^9/l$) (SD) | |
| Wyjściowo | 0,16 (0,13), n = 85 |
| Na końcu badania | 0,13 (0,14), n = 76 |
| Zmiana od wartości wyjściowej | -0,04 (0,13), n = 76 |
| Średnia liczba erytrocytów ($10^{12}/l$) (SD) | |
| Wyjściowo | 4,70 (0,44), n = 85 |
| Na końcu badania | 4,62 (0,42), n = 76 |
| Zmiana od wartości wyjściowej | -0,10 (0,29), n = 76 |
| Średnie stężenie hemoglobiny (g/l) (SD) | |
| Wyjściowo | 141 (12,3), n = 85 |
| Na końcu badania | 139 (13,8), n = 77 |
| Zmiana od wartości wyjściowej | -2,90 (9,86), n = 77 |
| Średnia liczba leukocytów ($10^9/l$) (SD) | |
| Wyjściowo | 6,64 (2,23), n = 85 |
| Na końcu badania | 6,37 (2,16), n = 76 |
| Zmiana od wartości wyjściowej | -0,26 (1,59), n = 76 |
| Średnia liczba limfocytów ($10^9/l$) (SD) | |
| Wyjściowo | 1,91 (0,81), n = 85 |
| Na końcu badania | 1,84 (0,77), n = 76 |
| Zmiana od wartości wyjściowej | -0,09 (0,55), n = 76 |
| Średnia liczba monocytów ($10^9/l$) (SD) | |
| Wyjściowo | 0,44 (0,20), n = 85 |

| Parametr | N = 85 |
|--|----------------------|
| Na końcu badania | 0,43 (0,18), n = 76 |
| Zmiana od wartości wyjściowej | -0,01 (0,18), n = 76 |
| Średnia liczba neutrofilii (10 ⁹ /l) (SD) | |
| Wyjściowo | 4,09 (1,64), n = 85 |
| Na końcu badania | 3,93 (1,59), n = 76 |
| Zmiana od wartości wyjściowej | -0,13 (1,30), n = 76 |
| Średnia liczba płytek krwi (10 ⁹ /l) (SD) | |
| Wyjściowo | 246 (59,9), n = 85 |
| Na końcu badania | 248 (61,7), n = 76 |
| Zmiana od wartości wyjściowej | 2,90 (33,7), n = 76 |
| Średnia aktywność aminotransferazy alaninowej (U/l) (SD) | |
| Wyjściowo | 22,7 (12,3), n = 85 |
| Na końcu badania | 27,1 (29,5), n = 77 |
| Zmiana od wartości wyjściowej | 3,9 (28,3), n = 77 |
| Średnia aktywność aminotransferazy asparaginianowej (U/l) (SD) | |
| Wyjściowo | 22,3 (9,04), n = 85 |
| Na końcu badania | 26,3 (18,0), n = 77 |
| Zmiana od wartości wyjściowej | 3,8 (17,2), n = 77 |
| Średnie stężenie bilirubiny (μmol/l) (SD) | |
| Wyjściowo | 7,5 (4,39), n = 85 |
| Na końcu badania | 7,2 (4,39), n = 67 |
| Zmiana od wartości wyjściowej | -0,8 (3,24), n = 67 |

W przypadku analizy skuteczności stwierdzono, że nawrót wystąpił u 10 z 77 (13,0%) pacjentów z danymi na temat nawrotu (w przypadku 8 chorych informacje takie były niedostępne – u 7 nie potwierdzono zmian wyniku INCAT, a 1 pacjent zakończył badanie przedwcześnie bez oceny INCAT po rozpoczęciu próby). Odsetek pacjentów z nawrotem wynosił 10,3% (4/39) w grupie chorych, którzy w badaniu *ADVANCE-CIDP 1* otrzymywali PBO i 15,8% (6/38) w grupie chorych, którzy we wspomnianej próbie przyjmowali fSCIG10. W całej populacji badania roczny wskaźnik nawrotu wyniósł 4,5%, a 6-miesięczny 2,3%. Wśród pacjentów z nawrotem, średni czas do jego wystąpienia wynosił 945,0 (SD: 548,6) dnia. U pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał anty-rHuPH20 ($\geq 1:160$) występowała podobna częstość nawrotów, jak u chorych bez nich, odpowiednio 2 z 12 (16,7%) w porównaniu do 8 z 65 (12,3%). Średnia skorygowana punktacja INCAT, wyniki R-ODS, siła uchwytu dłoni, jak i oceny MRC wahały się nieznacznie, ale ogólnie pozostawały stabilne podczas trwania badania. Podobnie było dla oceny SF-36, jak i EQ-5D-3L oraz oceny satysfakcji TSQM-9. 84,1% pacjentów wyraziło ogólną preferencję dla terapii fSCIG10 w porównaniu z ich poprzednim leczeniem.

Szczegółowe dane na ten temat zamieszczono tabeli poniżej, prezentującej Wyniki eksploracyjnych punktów końcowych w badaniu *ADVANCE-CIDP 3*.

| Punkt końcowy | N = 85 |
|---|----------------------------------|
| Liczba pacjentów z nawrotem (zdefiniowano go jako pogorszenie niepełnosprawności funkcjonalnej w postaci wzrostu o ≥ 1 punkt w | 10/77 (13,0%; 95% CI: 7,2; 22,3) |

| Punkt końcowy | N = 85 |
|--|--|
| dopasowanych wyników INCAT w dwóch kolejnych punktach czasowych w stosunku do wartości wyjściowej, bez imputacji dla brakujących danych) | |
| Roczny wskaźnik nawrotu | 4,5% |
| 6-miesięczny wskaźnik nawrotu | 2,3% |
| Średni czas do nawrotu (zakres) [dni] (obliczone jako datę nawrotu – datę pierwszej dawki leku + 1 dzień) | 945,0 (548,6; zakres: 41-2352); liczba pacjentów cenzorowanych: 67 (87,0%) |
| Średnia wyniku skali ogólnej oceny niepełnosprawności R-ODS (SD) | |
| Wyjściowo | 62,1 (17,9), n = 85 |
| Na końcu badania | 62,4 (18,6), n = 77 |
| Zmiana od wartości wyjściowej | 0,2 (15,6), n = 77 |
| Średnia wyniku oceny siły chwytu dłoni najbardziej dotkniętej chorobą (SD) | |
| Wyjściowo | 67,1 (27,4), n = 85 |
| Na końcu badania | 63,5 (30,5), n = 70 |
| Zmiana od wartości wyjściowej | -1,8 (19,1), n = 70 |
| Średnia wyniku ogólnego skali oceny siły mięśniowej MRC (SD) | |
| Wyjściowo | 55,4 (5,0), n = 85 |
| Na końcu badania | 56,0 (4,9), n = 70 |
| Zmiana od wartości wyjściowej | 0,8 (4,5), n = 70 |
| Średnia punktacja podskali oceny fizycznej skali SF-36 (SD) | |
| Wyjściowo | 43,0 (8,8) |
| Na końcu badania | 42,2 (10,6) |
| Zmiana od wartości wyjściowej | -0,3 (7,2) |
| Średnia punktacja podskali oceny sprawności umysłowej skali SF-36 (SD) | |
| Wyjściowo | 49,2 (8,9) |
| Na końcu badania | 49,1 (9,3) |
| Zmiana od wartości wyjściowej | 0,0 (9,5) |
| Średnia punktacja podskali oceny mobilności skali EQ-5D (SD) | |
| Wyjściowo | 1,7 (0,46) |
| Na końcu badania | 1,7 (0,47) |
| Zmiana od wartości wyjściowej | 0,0 (0,48) |
| Średnia punktacja podskali oceny samoopieki skali EQ-5D (SD) | |
| Wyjściowo | 1,4 (0,48) |
| Na końcu badania | 1,4 (0,55) |
| Zmiana od wartości wyjściowej | 0,0 (0,53) |
| Średnia punktacja podskali oceny codziennych czynności skali EQ-5D (SD) | |
| Wyjściowo | 1,6 (0,51) |
| Na końcu badania | 1,7 (0,56) |
| Zmiana od wartości wyjściowej | 0,0 (0,56) |
| Średnia punktacja podskali oceny bólu/dyskomfortu skali EQ-5D (SD) | |
| Wyjściowo | 1,7 (0,52) |

| Punkt końcowy | N = 85 |
|--|---------------|
| Na końcu badania | 1,6 (0,58) |
| Zmiana od wartości wyjściowej | -0,1 (0,56) |
| Średnia punktacja podskali oceny lęków/depresji skali EQ-5D (SD) | |
| Wyjściowo | 1,4 (0,50) |
| Na końcu badania | 1,4 (0,58) |
| Zmiana od wartości wyjściowej | 0,0 (0,60) |
| Średnia punktacja podskali VAS skali EQ-5D (SD) | |
| Wyjściowo | 74,0 (14,22) |
| Na końcu badania | 66,1 (20,94) |
| Zmiana od wartości wyjściowej | -6,6 (18,27) |
| Średnia punktacja wyrażająca satysfakcję z leczenia wg skali TSQM-9 (SD) | |
| Wyjściowo | 69,6 (19,50) |
| Na końcu badania | 68,1 (23,38) |
| Kwestionariusz preferencji leczenia, n/82 (%) | |
| Wybór stosowanego leczenia | 69 (84,1%) |
| Brak preferencji | 8 (9,8%) |
| Preferencja wcześniejszej terapii | 4 (4,9%) |
| Brak oceny | 1 (1,2%) |

W badaniu *ADVANCE-CIDP 3* wykazano akceptowalne długoterminowe bezpieczeństwo i tolerancję produktu HyQvia, co jest zgodne z jego profilem bezpieczeństwa oraz niski wskaźnik nawrotów, co potwierdza jego stosowanie jako terapii podtrzymującej w CIDP.

| | |
|---------------------|---|
| Hadden 2024 | Hadden RDM, Andersen H, Bril V, Basta I, Rejda 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). <i>Neurology</i> . 2024;102(17_supplement_1):6213. doi:10.1212/WNL.0000000000206323 |
| Hadden 2024a | Hadden, R. D. M., Andersen, H., Bril, V., Basta, I., Rejda, K., Duff, K., Greco, E., Hasan, S., Anderson-Smits, C., & Ay, H. (2024). Long-term safety and tolerability of hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin 10% as maintenance therapy for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Results from the ADVANCE-CIDP 3 trial. <i>J Peripher Nerv Syst</i> . 2024 Dec;29(4):441-452. doi: 10.1111/jns.12672 |