

Sandoglobulin P[®]
(immunoglobulina ludzka normalna)

Analiza kliniczna

Wersja 1.0

Kraków 2014

Wykonawca:

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

Autorzy:

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

* - autor do korespondencji: [Redacted]

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 03 czerwca 2014 r.

Spis treści

Wykaz skrótów	6
Streszczenie	8
1. Analiza kliniczna	14
1.1. Cel opracowania	15
1.2. Metodyka	15
1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	15
1.2.2. Ocena bezpieczeństwa	24
1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	24
1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych.....	24
1.2.5. Analiza statystyczna.....	25
1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	26
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	37
1.4.1. Aktualizacja wyszukiwania	39
1.5. Zespół Guillaina-Barrégo – badania z randomizacją	40
1.5.1. Opis metodyki włączonych badań.....	40
1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji	43
1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	45
1.5.4. Skuteczność kliniczna	46
1.5.5. Bezpieczeństwo	52
1.6. Zespół Guillaina-Barrégo – badania bez randomizacji	54
1.6.1. Opis metodyki włączonych badań.....	54
1.6.2. Charakterystyka włączonej populacji	55
1.6.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	57
1.6.4. Skuteczność kliniczna	58
1.6.5. Bezpieczeństwo	63
1.7. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna – badania z randomizacją.....	65
1.7.1. Opis metodyki włączonych badań.....	65
1.7.2. Charakterystyka włączonej populacji	68
1.7.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	71
1.7.4. Skuteczność kliniczna	73
1.7.5. Bezpieczeństwo	80

1.8.	Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna – badania bez randomizacji.....	82
1.8.1.	Opis metodyki włączonych badań	82
1.8.2.	Charakterystyka włączonej populacji	83
1.8.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	84
1.8.4.	Skuteczność kliniczna	85
1.8.5.	Bezpieczeństwo	87
1.9.	Miastenia – badania bez randomizacji	88
1.9.1.	Opis metodyki włączonych badań	88
1.9.2.	Charakterystyka włączonej populacji	90
1.9.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	92
1.9.4.	Skuteczność kliniczna	94
1.9.5.	Bezpieczeństwo	98
1.10.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego...	99
1.11.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	101
1.12.	Badania w toku	102
1.13.	Wyniki	103
1.14.	Dyskusja	115
1.15.	Ograniczenia przeprowadzonej analizie	119
1.16.	Wnioski	121
2.	Piśmiennictwo	122
3.	Załączniki	127
3.1.	Opis skal wykorzystanych w raporcie	128
3.1.1.	Skala Jadad	128
3.1.2.	Skala NICE	128
3.1.3.	Skala NOS (<i>New Ottawa Scale</i>)	128
3.1.4.	Skala niepełnosprawności INCAT	131
3.1.5.	Dopasowana skala oceny siły mięśni MRC	132
3.1.6.	Skala nasilenia objawów GBS	132
3.1.7.	Skala Rankin’a	133
3.1.8.	Skala <i>the Hammersmith Motor Ability Score</i> (HMAS)	133
3.1.9.	Wskaźnik poruszania się (<i>Ambulation Index</i>)	134
3.2.	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	135

3.3.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	136
3.4.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń – aktualizacja wyszukiwania	145
3.5.	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów	145
3.6.	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	147
3.7.	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu	151
3.7.1.	GBS – badania RCT.....	151
3.7.2.	GBS – badania bez randomizacji.....	156
3.7.3.	CIDP – badania RCT	161
3.7.4.	CIDP – badania bez randomizacji	167
3.7.5.	MG – badania bez randomizacji	169
3.8.	Wkład autorów w opracowanie raportu	174
3.9.	Spis tabel	175
3.10.	Spis wykresów	178

Wykaz skrótów

AchR	receptor acetylocholin, białko złącza nerwowo-mięśniowego
AEs	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
anty-AchR	przeciwciała przeciw receptorom acetylocholin
anty-MUSK	przeciwciała przeciw receptorom kinazy tyrozynowej swoistej dla mięśni (z ang. <i>Antibodies to Muscle, Skeletal, receptor Tyrosinase Kinase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CIDP	przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (z ang. <i>Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy</i>)
CSF	płyn mózgowo-rdzeniowy (z ang. <i>Cerebrospinal fluid</i>)
DGN	dolna granica normy
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EKG	elektrokardiografia
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMG	elektromiografia
FDA	<i>Food And Drug Administration</i>
FiO ₂	frakcja wdychanego tlenu
GBS	zespół Guillaina-Barrégo (z ang. <i>Guillain-Barré syndrome</i>)
GGN	górną granicę normy
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICUs	jednostki intensywnej opieki medycznej (z ang. <i>intensive care units</i>)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy, odstęp międzykwartyłowy, zakres międzykwartyłowy (z ang. <i>Interquartile Range, 25%-75% quantile</i>)
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
IVIG	immunoglobulina podawana dożylnie (z ang. <i>Intravenous Immunoglobulin</i>)
komórki NK	grupa komórek układu odpornościowego odpowiedzialna za zjawisko naturalnej cytotoxyczności (z ang. <i>Natural Killer Cells</i>)
mc.	masa ciała
MD	ważona różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MG	miastenia (z ang. <i>Myasthenia gravis</i>)
MGUS	gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (z ang. <i>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance</i>)
MMN	wielogniskowa neuropatia ruchowa (z ang. <i>Multifocal Motor Neuropathy</i>)
MV	mechaniczna wentylacja (z ang. <i>Mechanical Ventilation</i>)
ND	nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)

NOS	<i>the Newcastle-Ottawa Scale</i>
NS	nieistotne statystycznie
OR	iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
PaCO ₂	ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi tętniczej
PaO ₂	ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej, mierzone na podstawie analizy krwi
PE	plazmafereza (z ang. <i>Plasma Exchange</i>)
PICOS	<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</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>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RTG	rentgenografia, technika obrazowania wykorzystująca promieniowanie rentgenowskie
SAEs	poważne działania niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SaO ₂	nasycenie tlenem krwi, mierzone na podstawie analizy krwi
SBT	spontaniczny proces oddychania (z ang. <i>Spontaneous Breathing Trial</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SIMV	wentylacja mechaniczna przerywana synchronicznie (z ang. <i>Synchronised Intermittent Mechanical Ventilation</i>)
SpO ₂	nasycenie tlenem krwi wg pomiarów oksymetrem
TNF	czynnik martwicy nowotworu (ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)
WOB	wzrost pracy oddychania (z ang. <i>Work of Breathing</i>)

Streszczenie

Cel

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

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wersja 2.1, Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0.

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

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

Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją oraz badania bez randomizacji i obserwacyjne, z grupą kontrolną i bez, opublikowane w postaci pełnych tekstów, oceniające efektywność kliniczną produktu Sandoglobulin P® w docelowych populacjach (w przypadku badań oceniających kilka preparatów warunkiem było wyróżnienie wyników dla ocenianej interwencji). Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.

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. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 12 badań wtórnych, w których wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dożylnych immunoglobulin w analizowanej populacji docelowej (CIDP, GBS lub MG): *Dalakas 2004, Eftimov 2008, Eftimov 2013, Fergusson 2005, Gaebel 2009, Gaebel 2010, Gürcan 2007, Hughes 2007, Hughes 2012, Kivity 2010, Kumar 2006 i McDaneld 2010*. Badania te potwierdziły także trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie oraz prezentowane wnioski.

GBS – badania RCT

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy badania z randomizacją oceniające stosowanie ludzkiej dożylniej immunoglobuliny (IVIG), produktu Sandoglobulin P®, u chorych z zespołem Guillaina-Barrégo (GBS): *El-Bayoumi 2011* (IVIG vs PE [plazmafereza], dzieci wentylowane mechanicznie), *Gürses 1995* (IVIG vs brak leczenia, dzieci) i *Hughes 1997* (IVIG vs PE, dorośli). Łącznie w badaniach terapii IVIG zostało poddanych 159 chorych, PE wykonano u 142 pacjentów, a u 9 w ogóle nie stosowano żadnego leczenia.

Produkt Sandoglobulin P® w porównaniu do plazmaferezy w populacji dzieci z GBS z koniecznością stosowania mechanicznej wentylacji charakteryzuje się:

- brakiem istotnych różnic w częstości uzyskiwania pozytywnej odpowiedzi na leczenie, RB = 0,95 (95% CI: 0,73; 1,18), p = 0,606;
- podobnym czasem trwania hospitalizacji, odpowiednio mediana 16,5 dnia vs 15,0 dnia, p = 0,094;

- istotnie dłuższym czasem trwania mechanicznej wentylacji, odpowiednio mediana 13 dni vs 11 dni, $p = 0,037$;
- podobnym wnioskowaniem na temat braku istotnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem analizowanych terapii.

Produkt Sandoglobulin P® w porównaniu do plazmaferezy w populacji dorosłych z GBS charakteryzuje się:

- podobną częstością nawrotów choroby, 3% vs 6%, $RR = 0,53$ (95% CI: 0,17; 1,66);
- brakiem różnic w zmianie stopnia niepełnosprawności po 4 tygodniach leczenia, $MD = 0,09$ (95% CI: -0,23; 0,42);
- podobnym odsetkiem chorych niezdolnych do samodzielnego poruszania się po 48 tygodniach, $RR = 0,98$ (95% CI: 0,56; 1,71);
- brakiem istotnych różnic w medianie liczby dni do uzyskania zdolności do samodzielnego poruszania się (51 vs 49), medianie liczby dni do powrotu do pracy (371 vs 290), czasie trwania hospitalizacji i mechanicznej wentylacji (odpowiednio 53 vs 63 i 26 vs 29), a także odsetku chorych jej wymagającej (22,3% vs 23,1%);
- podobnym odsetkiem chorych z działaniami niepożądanymi związanymi z prowadzonym leczeniem (4,6% vs 6,6%), przerwaniem leczenia z powodu działań niepożądanych (1,5% vs 2,4%) oraz ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych (16,3% vs 16,7%), a także podobną częstością zgonów (4,6% vs 4,1%).

Produkt Sandoglobulin P® w porównaniu do braku leczenia w populacji dzieci z GBS charakteryzuje się:

- istotnie mniejszą średnią liczbą dni od maksymalnego nasilenia objawów do uzyskania poprawy, odpowiednio 7,5 dnia vs 11,8 dnia, $p < 0,05$;
- znamienne krótszą medianą czasu hospitalizacji, odpowiednio 16,5 dnia vs 23,8 dnia, $p < 0,05$;
- brakiem znamienych różnic w czasie trwania mechanicznej wentylacji, odpowiednio mediana 3 dni vs 4,5 dnia;
- brakiem istotnych różnic w odsetku chorych wymagających mechanicznej wentylacji, $RR = 1,00$ (95% CI: 0,21; 4,87);

- niższym odsetkiem zgonów (0% vs 11%), choć różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej, $RR = 0,33$ (95% CI: 0,03; 3,62).

GBS – badania bez randomizacji

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 4 badania bez randomizacji oceniające stosowanie ludzkiej dożylniej immunoglobuliny (produktu Sandoglobulin P®) w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo. Trzy z nich były badaniami bez grupy kontrolnej (*Abd-Allah 1997, Fasanaro 1996, Gücüyener 1995*), zaś w próbie *Singhi 1999* wyróżniono historyczną grupę kontrolną (brak leczenia IVIG). Tylko w badaniu *Fasanaro 1996* ocenę wykonano w populacji osób dorosłych, w pozostałych próbach ocenie poddano dzieci. Łącznie IVIG w badaniach stosowano u 52 chorych.

W populacji dorosłych z GBS, leczonych produktem Sandoglobulin P®, odnotowano, że:

- całkowite ustąpienie objawów po 6 miesiącach wystąpiło u 87% chorych;
- średni czas od rozpoczęcia leczenia do poprawy o 1 punkt w ocenie nasilenia GBS wyniósł 10,50 (SD: 7,01) dnia;
- średni czas od rozpoczęcia leczenia IVIG do uzyskania 2. stopnia nasilenia GBS wyniósł 13,67 (SD: 7,51) dnia;
- jedynym opisywanym działaniem niepożądanym była ciężka hipotensja, która doprowadziła do przerwania terapii u jednego chorego (*Fasanaro 1996*).

W populacji dzieci z GBS, otrzymujących produkt Sandoglobulin P®, zaobserwowano, że:

- odpowiedź na leczenie wystąpiła u 62,5% chorych, a leczenie było skuteczniejsze, jeśli rozpoczęto go w czasie do 3 dni od wystąpienia objawów (*Gücüyener 1995*);
- poprawa objawów występowała średnio do 3 dni od rozpoczęcia leczenia (*Abd-Allah 1997* i *Gücüyener 1995*);
- u 73% pacjentów wystąpiła poprawa o ≥ 1 punkt w ocenie nasilenia GBS, taki sam odsetek dzieci był także zdolny do samodzielnego poruszania się po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia IVIG (*Singhi 1999*);
- w trakcie terapii IVIG mechaniczna wentylacja była konieczna u 1 (14%) lub 6 dzieci (27%), odpowiednio w próbach *Abd-Allah 1997* i *Singhi 1999*; w drugim badaniu trwała ona średnio 13,7 (SD: 11,4) dnia;

- w próbie *Abd-Allah 1997* średni czas trwania hospitalizacji wynosił 10,6 (SD: 6,9) dnia, zaś w badaniu *Güçüyener 1995* 20,5 (SD: 11,4) dnia;
- pobyt chorych na dziecięcym oddziale intensywnej terapii w badaniu *Abd-Allah 1997* średnio trwał 1,4 (SD: 2,7) dnia, z kolei w próbie *Singhi 1999*, w którym wszyscy chorzy wyjściowo byli przyjmowani na ten oddział, wynosił 20,5 (SD: 13,0) dnia;
- nawroty choroby były rzadkie i wystąpiły u jednego chorego, zarówno w badaniu *Abd-Allah 1997*, jak i *Singhi 1999* (odpowiednio 14% i 4,5%);
- jedynym działaniem niepożądanym związanym z podawaniem IVIG była łagodna hipotensja u jednego chorego.

Produkt Sandoglobulin P® w porównaniu do braku leczenia immunoglobulinami w populacji dzieci z GBS charakteryzuje się:

- istotnie mniejszym ryzykiem konieczności rozpoczęcia mechanicznej wentylacji oraz intubacji, odpowiednio RR = 0,33 (95% CI: 0,16; 0,68), NNT = 2 (95% CI: 2; 6), p < 0,05 i RR = 0,39 (95% CI: 0,19; 0,76), NNT = 2 (95% CI: 2,8), p < 0,05;
- znamienne krótszym czasem trwania mechanicznej wentylacji, odpowiednio 13,7 vs 25,6 dnia, MD = -11,9 (95% CI: -21,5; -2,25) dnia, p < 0,01;
- istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia poprawy o ≥ 1 punkt w ocenie nasilenia GBS oraz uzyskania zdolności samodzielnego poruszania się po 3 miesiącach leczenia, odpowiednio 73% vs 18%, RB = 4,00 (95% CI: 1,43; 14,42), NNT = 2 (95% CI: 2; 6), p < 0,05 i 73% vs 36%, RB = 2,00 (95% CI: 1,02; 4,93), NNT = 3 (95% CI: 2; 232), p < 0,01 ;
- brakiem istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych: zapalenia płuc, niedodmy, więcej niż jednego powikłania oraz zgonów.

CIDP – badania RCT

Odnaleziono 2 badania z randomizacją oceniające w układzie naprzemiennym (*cross-over*) IVIG u chorych na CIDP w porównaniu do prednizolonu (*Hughes 2001*) i placebo (*Thompson 1996*). W pierwszej próbie uczestniczyło 32 chorych, jednak tylko 24 (75% populacji) ukończyło po 2 tygodnie obu interwencji i dla tej grupy wykonano analizę skuteczności. Autorzy badania stwierdzili,

że wycofanie 8 chorych z analizy mogło być przyczyną nie wykazania istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami, dla których obserwowano trend wskazujący na wyższą skuteczność IVIG w porównaniu do prednizolonu (autorzy przypuszczali, że większa próba umożliwiłaby potwierdzenie tej tezy z wystarczającą mocą statystyczną). Z kolei do badania *Thompson 1996* włączono jedynie 7 chorych – spowodowane to było faktem opublikowania wyników innego badania porównującego IVIG z placebo u chorych na CIDP, w którym wykazano większą skuteczność immunoglobuliny, kontynuowanie próby *Thompson 1996* było więc nieetyczne i zakończono ją przedwcześnie. W związku ze zbyt małą liczbą populacji w badaniu nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy IVIG a placebo, jednak autorzy zaznaczają, że u żadnego chorego w trakcie podawania placebo odpowiedź nie była lepsza niż w trakcie IVIG.

Obydwie próby charakteryzowały poważne ograniczenia metodyczne, które znacząco zmniejszały ich jakość i wiarygodność oraz nie miały wystarczającej mocy do wykazania założonej hipotezy (istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami). Uzyskane w nich wyniki należy więc traktować z ostrożnością.

Produkt Sandoglobulin P® w porównaniu do prednizolonu u chorych na CIDP charakteryzuje się:

- brakiem istotnych różnic w średniej różnicy zmian stopnia niepełnosprawności w skali INCAT, MD = -0,16 (95% CI: -0,66; 0,35); NS; w czasie 2 tygodni stosowania zarówno IVIG jak i prednizolonu uzyskano istotne statystycznie zmniejszenie niepełnosprawności, średnia zmiana wyniku po terapii IVIG wyniosła -0,71 (SD: 1,27) punktów, p = 0,012, a po terapii prednizolonem -0,58 (SD: 0,93), p = 0,005;
- brakiem znamienych różnic w średniej różnicy zmian szybkości przejścia 10-metrowego odcinka MD = 0,00 (95% CI: -0,01; 0,01), p = 0,75; w czasie 2 tygodni terapii obydwojema interwencjami nie uzyskano znaczącej poprawy wyniku, średnie zmiany wyniosły 0,01 s przy SD równym 0,01 i 0,02;
- brakiem istotnych różnic w średniej różnicy zmian w czasie ukończenia 9-dokłowego testu manualnego, MD = 0,76 (95% CI: -2,24; 3,76), p = 0,70; po 2 tygodniach terapii średnie zmiany wyniosły -1,64 (SD: 3,87) i -2,40 (SD: 6,45) sekundy odpowiednio dla IVIG i prednizolonu;

- podobną częstością występowania działań niepożądanych ogółem, 60,0% vs 40,7%;
- brakiem istotnych różnic w ryzyku wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia, 3,3% vs 3,7%, i poważnych (*serious*) AEs, 3,3% vs 7,4%;
- istotnie większym ryzykiem wystąpienia gorączki, 17% vs 0%, RR = 9,92 (95% CI: 1,05; 100,51), NNH = 7 (95% CI: 3; 16); ale brakiem znamienych różnic w częstości pozostałych AEs, z których najczęstszymi są ból głowy (33% vs 26%) i niestrawność (20% vs 20%).

Produkt Sandoglobulin P® vs placebo u chorych na CIDP:

- stosowanie IVIG w porównaniu do placebo wiąże się z większym (ale nieistotnym statystycznie) odsetkiem chorych uzyskujących istotną klinicznie odpowiedź na leczenie, 42,9% (3/7) vs 0, RB = 7,0 (95% CI: 0,85; 70,57);
- stosowanie IVIG wiąże się z poprawą czasu przejścia 10 metrów średnio o 2,6 (SD: 6,0) sekund, zakres zmiany od -16 s do +1 s, w porównaniu do średniej zmiany 0,9 (SD: 1,5) sekund, zakres: 0-4 s dla placebo (pogorszenie);
- średnie zmiany w szybkości ukończenia 9-dolkowego testu manualnego dla IVIG i placebo po 2 tygodniach stosowania wyniosły odpowiednio 0,9 (SD: 10,5) i 0,3 (SD: 4,1) sekund;
- po 2 tygodniach terapii poprawę o 1 stopień wyniku wskaźnika poruszania się stwierdzono u 1 chorego stosującego IVIG, u pozostałych chorych nie zaobserwowano żadnych zmian;
- po 2 tygodniach leczenia średnie zmiany wyniku skali MRC wyniosły 1,9 (SD: 3,0) punktów w grupie IVIG i 0 (SD: 1,7) dla placebo, a mediany odpowiednio 3 (zakres: -1 do 5) i 0 (zakres: -2 do 2);
- po 2 tygodniach terapii średnia zmiana wyniku skali HMAS w grupie IVIG wyniosła 1,3 (SD: 2,2), mediana 0 (zakres: 0-5), natomiast dla placebo średnia zmiana wyniosła 0,1 (SD: 0,4), mediana 0 (zakres: 0-1);
- po 2 tygodniach terapii IVIG średnia liczba grup mięśni z > 10% poprawą siły wyniosła 1,6 (SD: 1,7), mediana 1 (zakres: 0-4), natomiast dla placebo średnia 0,4 (SD: 0,5), mediana 0 (zakres: 0-1).

CIDP – badania bez randomizacji i grupy kontrolnej

Do niniejszego raportu włączono dwa prospektywne badania (*Grehl 1997* i *Nemni 1994*) bez randomizacji i grupy kontrolnej oceniające skuteczność i bezpieczeństwo produktu Sandoglobulin P® w populacji chorych na CIDP. Obydwa próby były małymi, jednoosobkowymi, europejskimi badaniami oceniającymi odpowiednio 11 i 9 pacjentów.

W obydwu badaniach podano oddzielnie wyniki dla poszczególnych chorych, z tego powodu wartości dla populacji obliczane były samodzielnie przez autorów raportu.

Podawanie produktu Sandoglobulin P® chorym na CIDP charakteryzuje się:

- uzyskaniem odpowiedzi na leczenie u większości pacjentów – 9/11 (81,8%) średnio po 6,6 dniach w *Grehl 1997* i 7/9 (77,8%) po pierwszym cyklu IVIG w *Nemni 1994*;
- uzyskaniem zmniejszenia nasilenia objawów i niepełnosprawności górnych kończyn, raportowanym poprzez zmniejszenie wyniku skali Rankin'a po podaniu IVIG – z 5,1 punktów (SD: 1,8, zakres: 2-9) przed podaniem IVIG do 1,4 punktów (SD: 1,8, zakres: 0-4) po terapii w próbie *Grehl 1997*; a w badaniu *Nemni 1994* z 4,0 (SD: 0,9), do 2,6 (SD: 1,9) po 1. cyklu, i do 2,2 (SD: 1,3) po 8 miesiącach terapii;
- poprawą siły mięśni ocenianej w skali MRC – w badaniu *Grehl 1997* zmiana (wartości średnie) z 81,0 punktów (SD: 10,9, zakres: 61-94) przed leczeniem, do 92,2 punktów (SD: 7,5, zakres: 81-100) po terapii IVIG; najlepszy wynik: średnia 93,3 punktów (SD: 6,3, zakres: 84-100);
- uzyskaniem obiektywnej poprawy kondycji klinicznej u 66,7% (6/9) chorych (*Nemni 1994*).

Analiza bezpieczeństwa stosowania produktu Sandoglobulin P® u chorych na CIDP:

- w badaniu *Grehl 1997* nie zaobserwowano żadnych ciężkich (*severe*) działań niepożądanych w trakcie 529 miesięcy terapii IVIG (bez względu na chorobę);
- nie stwierdzono przypadków zapalenia wątroby w próbie *Grehl 1997*;

- u jednej pacjentki (9,1%) kilka godzin po wlewie IVIG raportowano ból głowy i nudności, które nie były one powiązane z reakcjami anafilaktycznymi i pacjentka odmówiła zakończenia terapii;
- w próbie *Nemni 1994* nie przedstawiono opisu analizy bezpieczeństwa.

MG – badania bez randomizacji i grupy kontrolnej

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 3 prospektywne badania spełniające kryteria włączenia – *Arsura 1986* i *Arsura 1988* prowadzone w populacji chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia miastonii oraz *Cosi 1991* oceniające pacjentów z uogólnioną miastenią (w stabilnej fazie choroby oraz w trakcie nawrotu lub w ostrej fazie). Wszystkie próby prowadzone były w pojedynczych ośrodkach i oceniały ogółem 58 chorych. W próbie *Cosi 1991* podano wyniki dla 37 pacjentów po jednym cyklu IVIG, w *Arsura 1986* dla 12 chorych po 1. cyklu IVIG i dodatkowe dane dla chorych, u których podano drugi cykl leku, a w *Arsura 1988* zaprezentowano wyniki dla 23 cykli IVIG podanych 9 pacjentom.

Podawanie produktu Sandoglobulin P® chorym na MG charakteryzuje się:

- uzyskaniem poprawy siły mięśni powyżej wartości początkowej w czasie kilku dni od rozpoczęcia podawania IVIG (średni czas do wystąpienia poprawy 3,6 i 4,3 dni odpowiednio u 11 (91,7%) chorych w badaniu *Arsura 1986* i dla 20 (87,0%) z 23 cykli w próbie *Arsura 1988*);
- uzyskaniem poprawy stanu pacjentów, rozumianego przez zmniejszenie punktacji w klasyfikacji choroby – ze średnich wartości 4,25 (*Arsura 1986*) i 4,0 (*Arsura 1988*) [klasyfikacja choroby – uogólniona MG z umiarkowanym osłabieniem mięśni] do odpowiednio 1,7 i 1,4 [klasyfikacja choroby – miastenia oczna z łagodnym osłabieniem mięśni obręczy kończyn] oraz statusie funkcjonalnym – ze średnich wartości 4,1 (*Arsura 1986*) i 4,3 (*Arsura 1988*) [status funkcjonalny – objawy ograniczające codzienne czynności i widoczne w czasie odpoczynku] do odpowiednio 1,8 i 1,6 [status funkcjonalny – objawy o niewielkim nasileniu w trakcie powtarzania ćwiczeń];
- uzyskaniem definitywnej poprawy ocenianej wg OGCCMS (poprawa o ≥ 1 punkt i/lub zanik zajęcia mięśni opuszkowych) u

62,2% chorych w 21. dniu po podaniu IVIG, oraz uzyskaniem poprawy o 2 punkty i/lub zanikiem zajęcia mięśni opuszkowych – u 54,1% chorych; w ocenie długoterminowej (60 dni) utrzymywanie się definitywnej poprawy stwierdzono u 56,8% (*Cosi 1991*);

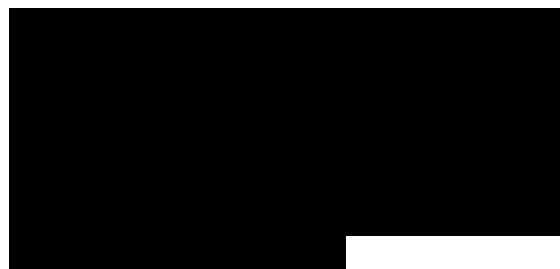
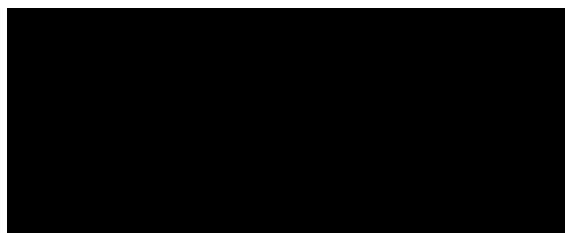
- brakiem znamienych różnic w efektywności terapii IVIG u chorych rozpoczynających stosowanie leku w stabilnej fazie miastonii lub ostrej fazie choroby (lub w trakcie nawrotu) – badanie *Cosi 1991*;
- wystąpieniem odpowiedzi na leczenie u 11 (91,7%) chorych i 6 (66,7%) chorych (20 cykli, 87,0%) odpowiednio w *Arsura 1986* i *Arsura 1988*;
- utrzymywaniem się poprawy u 4 (33,3%) chorych, pogorszeniem siły mięśni u 7 (58,3%) chorych i koniecznością podania kolejnego cyklu IVIG (*Arsura 1986*);
- uzyskaniem remisji choroby u 9,5% (2 z 21) chorych wykazujących odpowiedź na leczenie w 60. dniu po oddaniu IVIG (*Cosi 1991*);
- możliwością zmniejszenia dawki leków dodatkowych (prednizolonu we wszystkich próbach, leków antycholinergicznym w *Cosi 1991*) lub całkowitym wycofaniem prednizolonu w *Cosi 1991*.

Analiza bezpieczeństwa stosowania produktu Sandoglobulin P® u chorych na MG:

- AEs występowały rzadko; lek charakteryzował dobry profil bezpieczeństwa;
- w krótkim okresie nie obserwowano żadnych istotnych AEs, a w dłuższym okresie (> 6 mies.) nie stwierdzono przypadków zapalenia wątroby ani zmian w parametrach laboratoryjnych (*Cosi 1991*);
- w badaniach *Arsura 1986* i *Arsura 1988* raportowano pojedyncze przypadki bólu głowy, który zmniejszył się po podaniu leków przeciwbólowych.

Wnioski

Produkt Sandoglobulin P® należy do grupy preparatów ludzkich dożylnych immunoglobulin (IVIG) stosowanych w zespole Guillaina-Barrégo (GBS), przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP) oraz miastonii (MG). Choroby te znajdują się na liście chorób rzadkich



Analiza kliniczna

Rozdział

I

1.1. Cel opracowania

Celem opracowania jest analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ludzkiej dożyłnej immunoglobuliny, produktu Sandoglobulin P® w populacji chorych na zespół Guillaina-Barrégo (GBS, z ang. *Guillain-Barré syndrome*) lub przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (CIDP, z ang. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*) lub miastenię (MG, z ang. *Myasthenia Gravis*).

1.2. Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), a także Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

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

1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych

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

1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych

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

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

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

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

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

1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.2.1.3. Aktualizacja wyszukiwania badań pierwotnych

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

1.2.1.4. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

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

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

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją oraz badania bez randomizacji i obserwacyjne, z grupą kontrolną i bez, opublikowane w postaci pełnych tekstów, oceniające efektywność kliniczną produktu Sandoglobulin P® w docelowych populacjach (w przypadku badań oceniających kilka preparatów warunkiem było wyróżnienie wyników dla ocenianej interwencji). Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.

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

1.2.1.5. Źródła danych wtórnych

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

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

1.2.1.6. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

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

Nr	Kwerendy
1	"intravenous gammaglobulin"[tw]
2	"immunoglobulins, intravenous"[mh]
3	ivig[tw]
4	"intravenous immune globulin"[tw]
5	"intravenous immunoglobulin"[tw]
6	sandoglobulin[tw]
7	privigen[tw]
8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)
9	"Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy"[all]
10	CIDP[all]

Nr	Kwerendy
11	"Guillain-Barre syndrome"[all]
12	"Guillain-Barre"[tw]
13	myasthenia[tw]
14	"myasthenia gravis"[all]
15	(#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)
16	meta-analysis[ptyp]
17	systematic[sb]
18	(#16 OR #17)
19	(#8 AND #15 AND #18)

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

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

Nr	Kwerendy
18	#16 OR #17
19	#8 AND #15 AND #18

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

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

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

1.2.1.7. Aktualizacja wyszukiwania opracowań wtórnych

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

1.2.1.8. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu Sandoglobulin P® (ludzka dożylna immunoglobulina), 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). W analizie uwzględniano tylko opracowania wtórne opublikowane w czasie ostatnich 10 lat (od 2004 r.). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

1.2.2. Ocena bezpieczeństwa

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

1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników

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

1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych

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

wnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTM (AOTM 2010).

1.2.5. Analiza statystyczna

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

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

1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania badań wtórnych (do 20 lutego 2014 roku) uzyskano 161 trafień (Pubmed 91, Embase 24, Cochrane 46), w tym 8 duplikatów. Na podstawie analizy tytułów i streszczeń (z zastosowaniem ograniczenia czasowego obejmującego przeglądy z ostatnich 10 lat) do analizy w pełnym tekście włączono 19 publikacji. Dodatkowo włączono 5 publikacji z przeglądu badań pierwotnych. Łącznie w pełnym tekście analizowano 24 publikacje. Wstępnie poszukiwano badań wtórnych oceniających produkt Sandoglobulin P® w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo (GBS), przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP) lub miastenią (MG). Jednak z uwagi na brak przeglądów oceniających wyłącznie Sandoglobulin P®, zdecydowano się włączać opracowania dotyczące immunoglobulin dożylnych w powyższych populacjach. Warunkiem włączenia było uwzględnienie w przeglądzie przynajmniej jednej publikacji oceniającej produkt Sandoglobulin P®.

Ostatecznie włączono 12 przeglądów systematycznych: *Dalakas 2004, Eftimov 2013, Fergusson 2005, Gaebel 2009, Gaebel 2010, Gürcan 2007, Hughes 2007 i Hughes 2012* (ze strategii wyszukiwania badań wtórnych) oraz *Eftimov 2008, Kivity 2010, Kumar 2006 i McDanel 2010* (ze strategii wyszukiwania badań pierwotnych). Z uwzględnionych opracowań przedstawiano łącznie wyniki oraz wnioski dla oceny immunoglobulin w poszczególnych populacjach – zaznaczono, które z prób opisywanych w niniejszej analizie włączyli autorzy poszczególnych przeglądów.

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

Szczegółowe charakterystyki włączonych opracowań wtórnych przedstawia poniższa tabela. Natomiast referencje wykluczonych po pełnym tekście opracowań wtórnych wraz z przyczyną wykluczenia przedstawiono w załączniku (rozdział 3.5.).

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

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Dalakas 2004	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa IVIG w leczeniu autoimmunologicznych chorób nerwowo-mięśniowych	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny (MEDLINE; EMBASE) Interwencja: IVIG Populacja: autoimmunologiczne choroby nerwo-mięśniowe, m.in. CIDP, GBS i MG Rodzaj badania: kontrolowane badania kliniczne opublikowane w języku angielskim 	<p>Do przeglądu włączono następujące próby uwzględnione w niniejszym raporcie: <i>Hughes 1997</i> (GBS) i <i>Hughes 2001</i> (CIDP)</p> <p>Poza tym włączono badania: 20, 25, 34, 73, 75, 88 i 99, których referencje wraz z przyczynami wykluczeń z niniejszego raportu zawiera rozdział 0, oraz <i>Gajdos 2004</i> (rozdział z książki na temat immunoglobulin).</p>	<p>GBS: Nie stwierdzono istotnych różnic między IVIG a PE w średniej zmianie stopnia niepełnosprawności, zdolności do samodzielnego poruszania się oraz częstości zakończenia mechanicznej wentylacji, po 4 tygodniach leczenia.</p> <p>CIDP: Terapia IVIG poprawia jakość życia chorych w odniesieniu do doustnego prednizolonu, co jest spowodowane mniejszą częstością AEs. Nie stwierdzono istotnych różnic między IVIG a PE w analizowanych punktach końcowych. Podobną poprawę objawów neurologicznych obserwowano także dla porównania IVIG z placebo.</p> <p>MG: Skuteczność IVIG i PE była porównywalna.</p> <p>Przedstawione wyniki z pojedynczych badań były zgodne z wynikami zamieszczonymi w niniejszej analizie.</p>	<p>IVIG są leczeniem z wyboru w terapii GBS i CIDP z uwagi na podobną skuteczność do innych opcji terapeutycznych, zaś w przypadku MG mogą być korzystniejsze niż PE.</p> <p>W CIDP IVIG wydają się być korzystniejsze niż sterydy czy leczenie immunosupresyjne, gdyż charakteryzują się mniejszą częstością SAEs.</p> <p>W GBS IVIG są I linią leczenia, gdyż PE jest trudnodostępna.</p> <p>W MG IVIG są rekomendowane w przypadku poważnego pogorszenia u pacjentów z ciężkim stopniem niepełnosprawności, które nie jest kontrolowane przez inne terapie lub zamiast PE.</p>	Dotacja Amerykańskiego Czarnego Krzyża oraz programy badawcze National Institute of Neurological Disorders and Stroke; zgłoszony konflikt interesów.
Eftimov 2008	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa aktualnych immunoterapii w leczeniu chorych na CIDP	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny (MEDLINE; EMBASE) Interwencja: immunoterapie, w tym IVIG Populacja: chorzy na CIDP Rodzaj badania: z randomizacją i bez, opracowania wtórne, badania opublikowane i abstrakty do- 	<p>Do przeglądu włączono następujące próby uwzględnione w niniejszym raporcie: <i>Thompson 1996</i></p> <p>Poza tym włączono badania: 20, 34, 44 (włączono abstrakt do tego badania), 75 i 100, których referencje</p>	<p>CIDP; IVIG vs PBO: Cytując dane z innego przeglądu stwierdzono, że redukcja stopnia niepełnosprawności była istotnie częstsza w grupie IVIG w porównaniu do placebo (<i>van Schaik 2002a</i> – włączono w niniejszej analizie jako aktualizację <i>Eftimov 2013</i>).</p> <p>CIDP; IVIG vs PE:</p>	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane natychmiast po wystąpieniu objawów, w celu uniknięcia nieodwracalnego wtórnego uszkodzenia aksonalnego. Leczenie IVIG powinno być rozważane u pacjentów</p>	Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych; nie zgłoszono konfliktu interesów.

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
		niesień konferencyjnych	wraz z przyczynami wykluczeń z niniejszego raportu zawiera rozdział 0, oraz <i>van Schaik 1994</i> (ocena mechanizmu działania IVIG), <i>Kurlander 1986</i> (badanie na myszach), <i>Kubori 1999</i> (publikacja w języku japońskim), <i>Debes 2007</i> (IVIG Octagam) oraz <i>Vermeulen 1985</i> , <i>Faed 1989</i> , <i>Sekul 1994</i> , <i>van Doorn 2007</i> i <i>Cornblath 1991</i> (nieprawidłowa interwencja bądź niesprecyzowany rodzaj stosowanej immunoglobuliny).	Brak istotnych różnic między schematami leczenia w analizowanych punktach końcowych. Działania niepożądane podczas terapii IVIG były zazwyczaj łagodne i przemijające – do najczęstszych należały: ból głowy, dreszcze, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, wysokie ciśnienie krwi, zmęczenie, gorączka i nudności. Przedstawione wyniki z pojedynczych badań były zgodne z wynikami zamieszczonymi w niniejszej analizie.	z umiarkowaną i ciężką niepełnosprawnością lub z przeciwwskazaniem do stosowania kortykosteroidów.	
<i>Eftimov 2013</i>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa IVIG u chorych na CIDP	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny</u> (MEDLINE; EMBASE; CENTRAL; Cochrane Neuromuscular Disease Group Specialized Register) • <u>Interwencja</u>: IVIG vs PBO; IVIG vs PE; IVIG vs kortykosteroidy • <u>Populacja</u>: chorzy na CIDP (rozpoznanie lub podejrzenie) • <u>Rodzaj badania</u>: RCT 	Do przeglądu włączono następujące próby uwzględnione w niniejszym raporcie: <i>Hughes 2001</i> i <i>Thompson 1996</i> . Poza tym włączono badania: 20, 34, 44, 75, 78 i 100, których referencje wraz z przyczynami wykluczeń z niniejszego raportu zawiera rozdział 0	<p>CIDP; IVIG vs PBO: Częstość istotnej statystycznie poprawy niepełnosprawności wg skali użytej w badaniu: RB = 2,40 (95% CI: 1,72; 3,36) Częstość poprawy o ≥ 1 stopniów w skali Rankin'a: RB = 2,40 (95% CI: 0,98; 5,83)</p> <p>CIDP; IVIG vs aktywny komparator: brak istotnych różnic w ocenie stopnia niepełnosprawności w pomiędzy IVIG a PE, prednizolonem i metyloprednizolonem.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa: Brak istotnych statystycznie różnic w częstości AEs pomiędzy IVIG a placebo i steroidami. Łagodne i przemijające AEs odnotowano u 49% chorych leczonych IVIG, a poważne (<i>serious</i>) AEs u 6%</p>	Immunoglobulina dożylna zmniejsza niepełnosprawność wynikającą z CIDP w okresie do 24 tygodni leczenia, a w porównaniu z placebo nawet do 48 tygodni. Krótszy schemat terapii wykazuje podobną skuteczność do plazmaferezy i stosowanego doustnie prednizolonu. Konieczne jest wykonanie kolejnych badań w celu porównania długookresowej skuteczności immunoglobulin, plazmaferezy oraz kortykosteroidów.	bd.

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Fergusson 2005	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia IVIG we wskazaniach neurologicznych	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny (MEDLINE; Cochrane Register of Controlled Trials) Interwencja: IVIG vs placebo lub aktywna kontrola Populacja: choroby neurologiczne, w tym CIDP, GBS i MG Rodzaj badania: RCT 	<p>Do przeglądu włączono następujące próby uwzględnione w niniejszym raporcie: <i>Hughes 1997</i> (GBS) oraz <i>Hughes 2001</i> i <i>Thompson 1996</i> (CIDP)</p> <p>Poza tym włączono badania: 6, 17, 20, 25, 34, 73, 75, 91, 100 i 111, których referencje wraz z przyczynami wykluczeń z niniejszego raportu zawiera rozdział 0</p>	<p>(podobny odsetek dla PE i kortykosteroidów).</p> <p>Częstość SAEs; IVIG vs PBO: RR = 0,82 (95% CI: 0,36; 1,87)</p> <p>Przedstawione wyniki z pojedynczych badań były zgodne z wynikami zamieszczonymi w niniejszej analizie.</p> <p>GBS; IVIG vs PE: Różnica w poprawie stopnia niepełnosprawności po 4 tygodniach leczenia pomiędzy IVIG a PE była nieistotna: MD = -0,11 (95% CI: -0,37; 0,14)</p> <p>Częstość uzyskiwania poprawy o ≥ 1 stopień w ocenie niepełnosprawności była znamienne większa w grupie IVIG: OR = 1,91 (95% CI: 1,11; 3,28)</p> <p>Odsetek zgonów nie różnił się znacząco między IVIG a PE: RR = 0,84 (95% CI: 0,31; 2,29)</p> <p>CIDP, IVIG vs PBO: Różnica w poprawie stopnia niepełnosprawności była istotna statystycznie na korzyść IVIG: MD = -0,67 (95% CI: -1,04; -0,30)</p> <p>Częstość uzyskiwania odpowiedzi na leczenie: RB = 4,43 (95% CI: 2,20; 8,91)</p> <p><i>Nie stwierdzono istotnych różnic dla porównania IVIG vs PE lub prednizolon.</i></p> <p>MG: Skuteczność IVIG i PE lub placebo była porównywalna.</p> <p>Przedstawione wyniki z pojedynczych</p>	<p>Przedstawione wyniki wskazują, że terapia IVIG jest efektywną opcją leczenia w CIDP. W przypadku MG IVIG jest tak samo skuteczna jak PE. W przeglądzie stwierdzono, że dane na temat korzyści z zastosowania IVIG w GBS są niewystarczające.</p>	<p>Badanie finansowane przez Ontario Ministry of Health and Long-term Care, nie zgłoszono konfliktu interesów.</p>

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
<i>Gaebel 2009</i>	Ocena efektywności oraz analiza kosztów-efektywności IVIG w leczeniu chorych na CIDP	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny (MEDLINE; EMBASE i CINAHL przez Ovid oraz PubMed [bez MEDLINE], Wiley's Cochrane Library i BIOSIS) Interwencja: IVIG Populacja: chorzy na CIDP Rodzaj badania: badania pierwotne RCT i badania wtórne (metaanalizy, przeglądy systematyczne, analizy HTA) 	<p>Do przeglądu włączono następujące próby uwzględnione w niniejszym raporcie: <i>Hughes 2001</i> i <i>Thompson 1996</i> (CIDP)</p> <p>Poza tym włączono badania: 19, 20, 34, 44, 75, 100 i 108, których referencje wraz z przyczynami wykluczeń z niniejszego raportu zawiera rozdział 0</p>	<p>badań były zgodne z wynikami zamieszczonymi w niniejszej analizie.</p> <p>CIDP; IVIG vs PBO: Różnica w poprawie stopnia niepełnosprawności była istotna statystycznie na korzyść IVIG: MD = -0,65 (95% CI: -1,08; -0,23) Częstość uzyskiwania odpowiedzi na leczenie: RB = 2,74 (95% CI: 1,80; 4,16)</p> <p>Przedstawione wyniki z pojedynczych badań były zgodne z wynikami zamieszczonymi w niniejszej analizie.</p>	<p>IVIG w porównaniu do placebo jest istotnie statystycznie skuteczniejszy w redukowaniu stopnia niepełnosprawności u chorych na CIDP. Znamienne obniża ryzyko nawrotu choroby oraz wydłuża czas do pogorszenia choroby. Nie wykazano istotnych różnic w porównaniu IVIG z PE lub kortykosteroidami.</p> <p>W porównaniu do długotrwałego stosowania PE lub kortykosteroidów IVIG charakteryzuje się mniejszą liczbą działań niepożądanych.</p>	Finansowanie z zewnętrznych środków; zgłoszono konflikt interesów.
<i>Gaebel 2010</i>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia IVIG w populacji chorych na CIDP	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny (MEDLINE; EMBASE i CINAHL przez Ovid oraz PubMed [bez MEDLINE], Wiley's Cochrane Library i BIOSIS) Interwencja: IVIG Populacja: chorzy na CIDP Rodzaj badania: badania pierwotne RCT i badania wtórne (metaanalizy, przeglądy systematyczne, analizy HTA) 	<p>Do przeglądu włączono następujące próby uwzględnione w niniejszym raporcie: <i>Hughes 2001</i> i <i>Thompson 1996</i> (CIDP)</p> <p>Poza tym włączono badania: 19, 20, 34, 44, 75, 100 i 108, których referencje wraz z przyczynami wykluczeń z niniejszego raportu zawiera rozdział 0</p>	<p>CIDP; IVIG vs PBO: Różnica w poprawie stopnia niepełnosprawności była istotna statystycznie na korzyść IVIG: MD = 0,65 (95% CI: 0,23; 1,08) Częstość uzyskiwania odpowiedzi na leczenie: RB = 2,74 (95% CI: 1,80; 4,15)</p> <p>IVIG vs aktywny komparator (PE lub kortykosteroidy): Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w poprawie stopnia niepełnosprawności.</p>	<p>IVIG w porównaniu do placebo jest istotnie statystycznie skuteczniejszy w zmniejszaniu niepełnosprawności u chorych na CIDP. Znamienne obniża ryzyko nawrotu choroby oraz wydłuża czas do pogorszenia choroby. Nie wykazano znaczących różnic w porównaniu IVIG z PE lub kortykosteroidami. Terapia z wykorzystania-</p>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); zgłoszono konflikt interesów.

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Gürcan 2007	Ocena skuteczności różnych rodzajów IVIG w chorobach autoimmunologicznych oraz przewlekłe choroby zapalne	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny (MEDLINE) Interwencja: IVIG Populacja: choroby autoimmunologiczne i przewlekłe choroby zapalne Rodzaj badania: pierwotne badania kliniczne z randomizacją, oceniające co najmniej 15 chorych; ponadto badania wtórne 	<p>Do przeglądu włączono następujące próby uwzględnione w niniejszym raporcie: <i>Hughes 1997</i> (GBS)</p> <p>Poza tym włączono badania: 6, 17, 25, 27, 73 i 88, których referencje wraz z przyczynami wykluczenia z niniejszego raportu zawiera rozdział 0</p>	<p>Przedstawione wyniki z pojedynczych badań były zgodne z wynikami zamieszczonymi w niniejszej analizie.</p> <p>GBS: Plazmafereza i IVIG charakteryzują się podobną skutecznością i są rekomendowane jako I linia leczenia.</p> <p>CIDP: IVIG charakteryzują się tą samą skutecznością co PE i kortykosteroidy.</p> <p>MG: IVIG wydaje się być skuteczną opcją terapeutyczną mającą pozytywny wpływ na poprawę życia chorych.</p> <p>Przedstawione wyniki z pojedynczych badań były zgodne z wynikami zamieszczonymi w niniejszej analizie.</p>	<p>niem IVIG w porównaniu do kortykosteroidów charakteryzuje się mniejszą liczbą działań niepożądanych, jest również bardziej dostępna i tańsza niż PE.</p> <p>Pomimo porównywalnej skuteczności IVIG i PE lub kortykosteroidów, terapia IVIG jest korzystniejszą opcją w przypadku GBS, CIDP i MG dla chorych z powodu łatwiejszego sposobu podawania oraz lepszego profilu bezpieczeństwa.</p>	bd.
Hughes 2007	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa IVIG w leczeniu populacji chorych na GBS	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny (Cochrane Library; MEDLINE; EMBASE) Interwencja: IVIG vs PE Populacja: chorzy na GBS Rodzaj badania: RCT i quasi-RCT 	<p>Do przeglądu włączono następujące próby uwzględnione w niniejszym raporcie: <i>Gürses 1995</i> i <i>Hughes 1997</i></p> <p>Poza tym włączono badania: 6, 17, 39, 57 i 88, których referencje wraz z przyczynami wykluczenia z niniejszego raportu zawiera rozdział 0, oraz <i>Nomura 2001</i> (IVIG Teijin brand), <i>Wang 2001</i> (publikacja w języku chińskim, IVIG +</p>	<p>GBS; IVIG vs PE:</p> <p>Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w poprawie stopnia niepełnosprawności: WMD = -0,02 (95% CI: -0,25; 0,20).</p> <p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w pozostałych analizowanych punktach końcowych.</p> <p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania działań niepożądanych: RR = 0,84 (95% CI: 0,45; 1,59).</p>	<p>Nie wykazano znamiennych różnic w porównaniu IVIG z PE.</p>	United Kingdom Department of Health, Guy's and St. Thomas' Charity, European Neuromuscular Centre; bd. odnośnie konfliktu interesów.

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Hughes 2012	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa IVIG w populacji chorych na GBS, ustalenie najbardziej efektywnej dawki IVIG	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny (Cochrane Neuromuscular Disease Group Specialized Register; CENTRAL; MEDLINE; EMBASE) Interwencja: IVIG (w monoterapii lub w skojarzeniu) w porównaniu z brakiem leczenia, placebo, PE lub innymi terapiami immunomodulującymi Populacja: chorzy na GBS, dorośli i dzieci Rodzaj badania: RCT i quasi-RCT 	<p>deksametazon vs PE + deksametazon), <i>García 1985</i> (publikacja w języku hiszpańskim).</p> <p>Do przeglądu włączono następujące próby uwzględnione w niniejszym raporcie: <i>Gürses 1995</i>, <i>Hughes 1997</i> i <i>El-Bayoumi 2011</i></p> <p>Poza tym włączono badania: 6, 17, 37, 39, 40, 57, 73, 88, których referencje wraz z przyczynami wykluczeń z niniejszego raportu zawiera rozdział 0, oraz <i>Nomura 2001</i>(IVIG Teijin brand) i <i>Wang 2001</i> (publikacja w języku chińskim, IVIG + deksametazon vs PE + deksametazon).</p>	<p>Przedstawione wyniki z pojedynczych badań były zgodne z wynikami zamieszczonymi w niniejszej analizie.</p> <p>GBS; IVIG vs PE:</p> <p>Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w poprawie stopnia niepełnosprawności: MD = 0,02 (95% CI: 0,25; -0,20)</p> <p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w pozostałych analizowanych punktach końcowych.</p> <p>IVIG w porównaniu do braku leczenia (<i>supportive care</i>) istotnie skraca czas powrotu do zdrowia (<i>recovery</i>).</p> <p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania działań niepożądanych: RR = 0,84 (95% CI: 0,54; 1,30), ale częstość przerwania terapii była istotnie mniejsza dla IVIG niż PE: RR = 0,14 (95% CI: 0,05; 0,36).</p> <p>W małych badaniach prowadzonych w populacji dzieci zaobserwowano trend wskazujący na większą korzyść ze stosowania dużej dawki (<i>high-dose</i>) IVIG niż małej dawki (<i>low-dose</i>) i brak różnic kiedy standardowa dawka podawana była w czasie 2 vs 5 dni.</p> <p>Przedstawione wyniki z pojedynczych badań były zgodne z wynikami zamieszczonymi w niniejszej analizie.</p>	<p>Dowody o umiarkowanej jakości pokazują, że stosowanie IVIG u dorosłych (tak jak PE) zwiększa szybkość poprawy stanu zdrowia w ciężkich przypadkach GBS. Potrzeba więcej badań, aby ustalić najlepszą dawkę IVIG stosowaną u dorosłych i dzieci.</p> <p>Częstość występowania działań niepożądanych nie wykazuje istotnych statystycznie różnic, jednak częstość przedwczesnego przerwania leczenia była znamienne rzadsza podczas stosowania IVIG w odniesieniu do PE.</p>	<p>Finansowane przez środki wewnętrzne uczelni i ze źródeł zewnętrznych; zgłoszono konflikt interesów.</p>
Kivity2010	Ocena skuteczności IVIG w leczeniu chorych na CIDP, GBS lub	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny (PubMed) Interwencja: IVIG 	Do przeglądu włączono następujące próby uwzględnione w niniejszym	<p>CIDP:</p> <p>Badania wskazują na skuteczność IVIG u pacjentów z CIDP.</p>	IVIG są rekomendowane w leczeniu CIDP i GBS. IVIG w CIDP powinno	bd.

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
	MG	<ul style="list-style-type: none"> • Populacja: chorzy na CIDP, GBS lub MG • Rodzaj badania: badania pierwotne RCT i badania wtórne (metaanalizy) 	<p>raportcie: <i>Hughes 1997</i> i <i>Hughes 2001</i></p> <p>Poza tym włączono badania: 1, 34, 43, 44, 75, 61, 88, 91, 102, 107 i 111, których referencje wraz z przyczynami wykluczeń z niniejszego raportu zawiera rozdział 0.</p>	<p>GBS:</p> <p>IVIG poprawia stopień niepełnosprawności chorych na GBS. Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIG a PE.</p> <p>MG: Rekomendowane jest stosowanie IVIG u chorych z zaostrzeniem MG. Nie ma dostatecznych dowodów na potwierdzenie skuteczności IVIG w MG.</p> <p>Przedstawione wyniki z pojedynczych badań były zgodne z wynikami zamieszczonymi w niniejszej analizie.</p>	<p>być traktowane jako dodatkowa możliwość terapii w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.</p> <p>W przypadku MG IVIG jest rekomendowane w celu leczenia zaostrzenia choroby.</p>	
Kumar 2006	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa IVIG w leczeniu jednostek chorobowych, w których dowody na skuteczność tej terapii są niewystarczające	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny (PubMed) • Interwencja: IVIG • Populacja: różne choroby, m.in. CIDP, GBS i MG • Rodzaj badania: RCT 	<p>Do przeglądu włączono następujące próby uwzględnione w niniejszym raporcie: <i>Hughes 1997</i> (GBS), <i>Hughes 2001</i> (CIDP).</p> <p>Poza tym włączono badania: 15, 20, 25, 73, 75, 88 i 111, których referencje wraz z przyczynami wykluczeń z niniejszego raportu zawiera rozdział 0, oraz <i>McCrone 2003</i> (analiza <i>cost-utility</i>).</p>	<p>GBS:</p> <p>IVIG w porównaniu do PE poprawia skuteczniej siłę mięśni, jednak wiąże się z koniecznością wdrożenia mechanicznej wentylacji.</p> <p>CIDP:</p> <p>Podkreślono, że IVIG może być użyteczną opcją I linii leczenia, wykazującą podobną skuteczność co PE i prawdopodobnie lepszą niż leczenie sterydowe.</p> <p>MG:</p> <p>Nie wykazano istotnych różnic między IVIG a PE, natomiast zaznaczono, że zastosowanie PE wiąże się z szybszym osiągnięciem efektów terapeutycznych niż w przypadku IVIG.</p> <p>Przedstawione wyniki z pojedynczych badań były zgodne z wynikami zamieszczonymi w niniejszej analizie.</p>	<p>Leczenie immunoglobulinami powinno zostać ograniczone do wskazań, w których dowody skuteczności tej terapii są najbardziej wiarygodne.</p> <p>W celu otrzymania wyników o efektywności terapii IVIG konieczne jest prowadzenie rejestrów, których dane uzupełniałyby wyniki badań z randomizacją.</p>	bd.
McDaneld 2010	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii immunomodulujących u pacjentów z	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny (MEDLINE, Cochrane Library oraz referencje włączonych publikacji) 	Do przeglądu włączono następujące próby uwzględnione w niniejszym raporcie:	<p>GBS:</p> <p>Nie stwierdzono by podanie IVIG po PE przyniosło dodatkowe korzyści dla</p>	Stosowanie IVIG w leczeniu GBS i MG jest poparte wiarygodnymi wyni-	bd.

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
	chorobami neurologicznymi w stanie krytycznym, przebywających na oddziale intensywnej terapii	<ul style="list-style-type: none"> Interwencja: terapie immunomodulujące Populacja: choroby neurologiczne Rodzaj badania: badania pierwotne i wtórne 	<p><i>Hughes 1997</i> (GBS)</p> <p>Poza tym włączono badania: 20, 25, 73 i 107, których referencje wraz z przyczynami wykluczeń z niniejszego raportu zawiera rozdział 0</p>	<p>chorych.</p> <p>CIDP:</p> <p>Nie stwierdzono istotnych różnic między IVIG a PE.</p> <p>MG:</p> <p>Terapia IVIG jest alternatywą dla PE u chorych z ostrym zaostrzeniem MG. Nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności między analizowanymi schematami.</p> <p>Przedstawione wyniki z pojedynczych badań były zgodne z wynikami zamieszczonymi w niniejszej analizie.</p>	kami z badań klinicznych.	

IVIG dożylna immunoglobulina; PE plazmafereza; PBO placebo.

W niektórych włączonych opracowaniach wtórnych autorzy skupili się na ocenie skuteczności i bezpieczeństwa immunoglobulin w konkretnych jednostkach chorobowych: CIDP (*Eftimov 2008, Eftimov 2013, Gaebel 2009, Gaebel 2010*) i GBS (*Hughes 2007 i Hughes 2012*). Ponadto można wyróżnić także przeglądy oceniające immunoglobuliny dożylnie w różnych jednostkach chorobowych (*Kumar 2006, Dalakas 2004, Fergusson 2005, Gürcan 2007, Kivity 2010*) lub oceniające różne terapie immunomodulujące w chorobach neurologicznych (*McDanel 2010*) (w tym schorzenia, które stanowiły populację docelową niniejszego raportu).

Przeglądy systematyczne włączone do niniejszej analizy potwierdziły czułość zastosowanej strategii wyszukiwania. W ramach zastosowanych strategii autorzy analizowanych opracowań wtórnych włączyli wszystkie badania z randomizacją uwzględnione w niniejszym raporcie, oceniające IVIG: u chorych na CIDP *Hughes 2001 i Thompson 1996*, a u pacjentów z GBS *Gürses 1995, Hughes 1997 i El-Bayoumi 2011*. Pozostałe badania włączone do przeglądów systematycznych były opracowaniami wtórnymi, abstraktami, bądź też nie spełniły kryteriów włączenia przyjętych w niniejszym raporcie (próby o numerach 1, 6, 15, 17, 19, 20, 25, 27, 34, 37, 39, 40, 43, 44, 57, 61, 73, 75, 78, 88, 91, 99, 100, 102, 107, 108 i 111, opisane szczegółowo w rozdziale 0 oraz dodatkowo *Debes 2007, Gajdos 2004, Garcia 1985, Kubori 1999, Kurlander 1986, McCrone 2003, Nomura 2001, Wang 2001, van Schaik 1994* – informacje potwierdzające niezgodność z założonymi kryteriami w powyższej tabeli).

Na podstawie przedstawionych danych w przeglądach można stwierdzić, że w populacji chorych na CIDP leczenie IVIG w porównaniu do placebo istotnie skuteczniej zmniejsza niepełnosprawność oraz charakteryzuje się znamienne większą częstością uzyskiwania odpowiedzi na leczenie. Wykazano, że krótszy schemat terapii ma podobną skuteczność do plazmaferezy czy kortykosteroidów, zaś w przypadku dłuższego podawania konieczne są dalsze próby porównujące te sposoby leczenia. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości obserwowanych działań niepożądanych między powyższymi opcjami terapeutycznymi, przy czym podkreślono, że w przypadku terapii długoterminowej, IVIG charakteryzuje mniejsza częstość poważnych (*serious*) działań niepożądanych niż PE czy kortykosteroidy. Podano także, że IVIG w porównaniu do PE jest bardziej dostępną, tańszą i łatwiejszą w sposobie podania opcją terapeutyczną. Terapia IVIG powinna być rozważana u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niepełnosprawnością albo z przeciwwskazaniem do zastosowania kortykosteroidów.

U pacjentów z zespołem Guillaina-Barrégo w większości opracowań wtórnych nie stwierdzono istotnych różnic między IVIG a plazmaferezą – tylko w jednym przeglądzie wykazano, że IVIG istotnie lepiej poprawia siłę mięśni, jednak wiąże się to także ze zwiększeniem ryzyka konieczności zastosowania mechanicznej wentylacji. Odnotowano, że przedwczesne przerwanie leczenia jest istotnie częst-

sze w przypadku PE niż immunoglobulin. Ponadto stwierdzono, że IVIG powinny być pierwszą linią leczenia GBS, gdyż PE jest trudnodostępna i charakteryzuje ją bardziej skomplikowany sposób podawania.

Najmniej dowodów na temat skuteczności leczenia IVIG dotyczy populacji chorych na miastenię. W jednym z opracowań podano, że IVIG w porównaniu z PE charakteryzuje się wolniejszym osiągnięciem efektów terapeutycznych, z kolei w innym podano, że immunoglobuliny wpływają na poprawę jakości życia u chorych na MG, najprawdopodobniej z powodu lepszego profilu bezpieczeństwa i łatwiejszej procedury niż plazmafereza. W większości przeglądów podkreśla się, że zastosowanie immunoglobulin w MG powinno być ograniczone do chorych z poważnym zaostrzeniem choroby lub jej ciężką postacią niekontrolowaną przez inne terapie lub PE.

1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

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

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

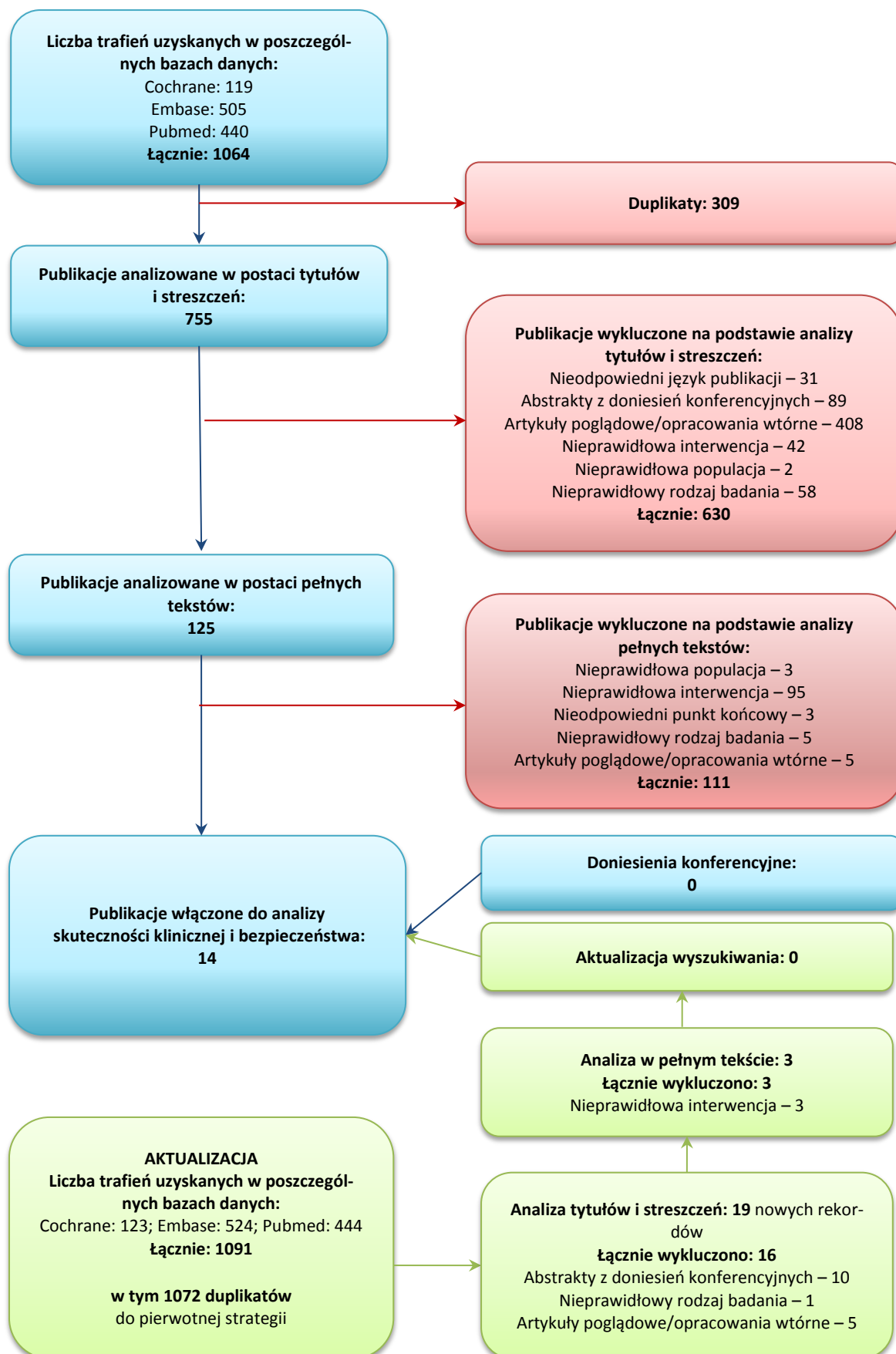
Do analizy w postaci pełnych tekstów zakwalifikowano 126 publikacji, spośród których w dalszej kolejności wykluczono 111 pozycji: 95 z nieodpowiednią interwencją, 3 oceniające nieodpowiednią populację, 5 publikacji opisujących badanie o nieodpowiedniej metodyce oraz 3, w których nie opisywano poszukiwanych punktów końcowych, a także 5 opracowań wtórnych. Dokładne przyczyny wykluczeń poszczególnych publikacji analizowanych w pełnym tekście zamieszczono w rozdziale 0

Pozostałe 14 publikacji włączono do niniejszego raportu. W 6 ocenianą populację stanowili chorzy na GBS – 3 badania z randomizacją (*El-Bayoumi 2011, Gürses 1995 i Hughes 1997*) i 4 próby bez randomizacji (*Abd-Allah 1997, Fasanaro 1996, Gücüyener 1995, Singhi 1999*); w 4 oceniano chorych na CIDP – 2 badania z randomizacją (*Hughes 2001 i Thompson 1996*) i 2 badania bez randomizacji i grupy kontrolnej (*Grehl 1997 i Nemni 1994*); a w 3 uczestniczyli chorzy z MG (badania bez randomizacji i grupy kontrolnej *Arsura 1988, Arsura 1986, Cosi 1991*).

Nie odnaleziono żadnych doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe wyniki do włączonych badań, ani prób klinicznych opublikowanych w postaci doniesień konferencyjnych oceniających produkt Sandoglobulin P® w populacji chorych na GBS, CIDP lub MG.

Współczynnik zgodności między analitykami kappa wyniósł 0,89.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



1.4.1. Aktualizacja wyszukiwania

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

1.5. Zespół Guillaina-Barrégo – badania z randomizacją

1.5.1. Opis metodyki włączonych badań

Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano trzy badania z randomizacją oceniające stosowanie ludzkiej dożylniej immunoglobuliny (IVIG, z ang. *intravenous immunoglobulin*), produktu Sandoglobulin P®, u chorych z zespołem Guillaina-Barrégo (GBS, z ang. *Guillain-Barré Syndrome*): *El-Bayoumi 2011*, *Gürses 1995* i *Hughes 1997*.

W badaniu *El-Bayoumi 2011* porównywano stosowanie IVIG z plazmaferezą (PE, z ang. *Plasma Exchange*) w populacji dzieci, które wymagały mechanicznej wentylacji (MV, z ang. *Mechanical Ventilation*). Podobne porównanie przedstawiono także w populacji *Hughes 1997*, jednak dotyczyło ono populacji osób powyżej 16. roku życia. Z kolei w próbie *Gürses 1995* przedstawiono analizę porównawczą IVIG z brakiem leczenia – obejmowała ona populację dzieci. Zaznaczyć należy, że w badaniu *Hughes 1997* wyróżniono także grupę chorych, u których terapia rozpoczynała się wykonaniem plazmaferezy, po której podawano bezpośrednio IVIG – nie spełniła ona kryteriów interwencji założonej w niniejszym raporcie.

Badania *El-Bayoumi 2011* i *Gürses 1995* były jednośrodkowymi próbami klinicznymi prowadzonymi odpowiednio w Egipcie i w Turcji, natomiast próba *Hughes 1997* przeprowadzona została w 38 ośrodkach na terenie 11 krajów. W badaniu *Hughes 1997* okres obserwacji wynosił 48 tygodni, a pacjentów rekrutowano w okresie 30 stycznia 1993 r. a 30 kwietnia 1995, zaś w próbie *Gürses 1995* chorych obserwowano 1-2,5 roku po wystąpieniu ostrej fazy choroby – pacjentów włączano od stycznia 1991 r. do marca 1993 r. W próbie *El-Bayoumi 2011* podano tylko, że chorych rekrutowano od stycznia 2007 r. do grudnia 2009 r.

Szczegółowe informacje na temat metodyki włączonych badań zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją, włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu GBS.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup†	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>El-Bayoumi 2011</i>	ocena wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/3 (R2;B0;W1)	bd.*	tak	20 vs 21	analiza skuteczności: pop. ITT; analiza bezpieczeństwa: pop. ITT	1 (Egipt)	Mansoura University Children Hospital
<i>Gürses 1995</i>	ocena wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/2 (R0;B0;W1)	1-2,5 roku**	nie	9 vs 9	analiza skuteczności: pop. ITT; analiza bezpieczeństwa: pop. ITT	1 (Turcja)	bd.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup†	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Hughes 1997	ocena wyższości (<i>superiority</i>) lub równoważności‡ (<i>equivalence</i>)	IIA/3 (R2;B0;W1)	48 tygodni***	tak	130 vs 121	analiza skuteczności: pop. ITT; analiza bezpieczeństwa: pop. ITT	38 (11 krajów)	Sandoz

- * chorych włączano od stycznia 2007 r. do grudnia 2009 r.;
- ** chorych włączano od stycznia 1991 r. do marca 1993 r.;
- *** chorych włączano od 30 stycznia 1993 r. do 30 kwietnia 1995 r., analiza głównego punktu końcowego dla 4 tygodni obserwacji;
- † IVIG vs PE (*El-Bayoumi 2011* i *Hughes 1997*) lub IVIG vs brak leczenia (*Gürses 1995*); w badaniu *Hughes 1997* wyróżniono także grupę chorych stosujących IVIG po PE, jednak nie spełniła ona kryteriów interwencji założonej w niniejszym raporcie;
- ‡ równoważność terapii stwierdzano w momencie, gdy 95% CI w różnicy średniej zmiany stopnia niepełnosprawności po 4 tygodniach leczenia mieścił się w przedziale (-0,5; 0,5).

W badaniu *El-Bayoumi 2011* podano, że uzyskana liczebność populacji zapewniła 86,9% moc statystyczną badania względem oceny czasu trwania mechanicznej wentylacji. W próbie *Hughes 1997* założono, że w celu wykrycia rzeczywistej różnicy stopnia niepełnosprawności na poziomie $\geq 0,5$ stopnia między grupami IVIG a PE za pomocą jednostronnych testów i istotności statystycznej $p = 0,025$, do każdej z grup powinno zostać włączonych po 122 chorych.

Głównym punktem końcowym próby *El-Bayoumi 2011* była ocena czasu trwania mechanicznej wentylacji, natomiast badania *Hughes 1997* ocena zmian stopnia niepełnosprawności. W badaniu *Gürses 1995* nie wyróżniono głównego punktu końcowego, jednak ocenie poddano podobne parametry, co w pozostałych próbach.

Autorzy badania *Hughes 1997* zaplanowali wykonanie analizy wstępnej (*interim*) w momencie uzyskania danych dla głównego punktu końcowego dla 225 pacjentów – w przypadku wystąpienia różnic między grupami na poziomie większym niż 3,5 SD, dopuszczono możliwość podjęcia decyzji o zaprzestaniu włączania chorych do badania.

Wszystkie analizowane badania były próbami z randomizacją. W żadnej z nich nie zastosowano zaślepienia. Ponadto w badaniu *Gürses 1995* przeprowadzono pseudorandomizację. Stąd w ocenie wg skali Jadad próby *El-Bayoumi 2011* i *Hughes 1997* sklasyfikowano jako próby o umiarkowanej jakości (3 punkty), zaś badanie *Gürses 1995* jako próbę o bardzo niskiej jakości (1 punkt).

Tabela 9. Wynik oceny jakości badań *El-Bayoumi 2011*, *Gürses 1995* i *Hughes 1997* według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
<i>El-Bayoumi 2011</i>	tak	randomizacja z wykorzystaniem komputerowo generowanych tabel	brak	-	tak

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
<i>Gürses 1995</i>	nie	pseudorandomizacja w oparciu o kolejność przyjęcia pacjentów do szpitala	brak	-	tak
<i>Hughes 1997</i>	tak	randomizacja za pomocą zamkniętych kopert z numerami randomizacyjnymi przygotowanymi przez statystyka	brak	-	tak [^]

[^] w badaniu ocena głównego punktu końcowego wykonana była w okresie 4 tygodni, do tego momentu z badania nie utracono żadnego chorego, u którego rozpoczęto leczenie; dodatkową ocenę długoterminową po 48 tygodniach wykonano w mniejszej populacji – dla tego etapu nie podano informacji o utracie chorych, jednak była to analiza dodatkowa.

Największą liczbę pacjentów włączono do badania *Hughes 1997*. Skryningowi poddano 651 pacjentów. Najczęstszym powodem braku dopuszczenia chorych do procesu randomizacji były: stopień ciężkości choroby mniejszy niż 3 (26%), opóźnienie w diagnozie więcej niż 14 dni do włączenia (22%), inna aktywna choroba towarzysząca (13%) oraz atypowa forma GBS (10%), np. zespół Millera-Fishera. Ostatecznie randomizacji poddano 383 pacjentów, spośród których 4 pacjentów zostało wykluczonych z analizy – dwóch z powodu nieprawidłowej diagnozy oraz 2 z uwagi na włączenie w okresie > 14 dni od wystąpienia objawów neuropatycznych. Do grupy leczenia immunoglobulinami włączono 130, zaś do grupy plazmaferezy 121 chorych (128 włączono do nieopisywanej grupy PE + IVIG). Spośród nich 48-tygodniowy okres obserwacji ukończyło odpowiednio 98% i 94% z tych grup. Z kolei skryningowi do próby *El-Bayoumi 2011* poddano 44 dzieci – w wyniku randomizacji do grupy leczenia IVIG ostatecznie włączono 20 chorych, zaś do grupy PE 21 pacjentów. Najmniejszą populację oceniano w badaniu *Gürses 1995* – do grup włączono po 9 osób.

Tabela 10. Przepływ chorych w badaniach *El-Bayoumi 2011*, *Gürses 1995* i *Hughes 1997*.

Badanie	Grupa	Skryning	Randomizacja (populacja ITT)	Ocena bezpieczeństwa	Chorzy kończący okres obserwacji	Utrata chorych z obserwacji
<i>El-Bayoumi 2011</i>	IVIG	44	20	20 (100%)	bd.	0
	PE		21	21 (100%)	bd.	0
<i>Gürses 1995</i>	IVIG	bd.	9	bd.	bd.	0
	brak leczenia		9	bd.	bd.	0
<i>Hughes 1997*</i>	IVIG	651	130	130 (100%)	4 tyg.: 130 (100%); 48 tyg.: 127 (98%) [^]	bd. [^]
	PE		121	121 (100%)	4 tyg.: 121 (100%); 48 tyg.: 114 (94%) [^]	bd. [^]

* w badaniu wyróżniono także grupę chorych stosujących IVIG po PE, jednak nie spełniła ona kryteriów interwencji założonych w niniejszym raporcie;

[^] w badaniu ocena głównego punktu końcowego wykonana była w okresie 4 tygodni, do tego momentu z badania nie utracono żadnego chorego, u którego rozpoczęto leczenie; dodatkową ocenę długoterminową po 48 tygodniach wykonano w mniejszej populacji – dla tego etapu nie podano informacji o utracie chorych, jednak była to analiza dodatkowa.

1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

We wszystkich analizowanych badaniach włączano chorych z diagnozą GBS (w badaniu *El-Bayoumi 2011* według kryteriów *van Doorn 2008*, a w badaniu *Hughes 1997* postawioną przez wykwalifikowanych neurologów na podstawie kryteriów klinicznych i badań płynu mózgowo-rdzeniowego). Ponadto w próbie *Gürses 1995* konieczne było spełnienie kryteriów określających fazę ostrą choroby. Do badań *El-Bayoumi 2011* i *Gürses 1995* włączano jedynie dzieci, zaś do próby *Hughes 1997* pacjentów w wieku > 16 lat.

Do badania *El-Bayoumi 2011* włączano dzieci wymagające mechanicznej wentylacji. Z kolei w próbie *Hughes 1997* uwzględniano pacjentów, którzy potrzebowali pomocy przy chodzeniu i u których objawy neuropatyczne wystąpiły w czasie do 14 dni poprzedzających kwalifikację do badania.

Kryteria wykluczenia obejmowały w badaniu *El-Bayoumi 2011* wcześniejsze leczenie IVIG lub PE oraz osłabienie mięśni ponad 14 dni przed włączeniem. Do próby *Hughes 1997* nie włączano chorych z atypową postacią GBS, inną poważną chorobą towarzyszącą czy przeciwwskazaniami do stosowania PE lub IVIG. W badaniu *Gürses 1995* nie sprecyzowano czynników wykluczających pacjentów z udziału w próbie.

Szczegółowe kryteria rekrutacji chorych do prób zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 11. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P®; badania *El-Bayoumi 2011*, *Gürses 1995* i *Hughes 1997*.

Badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>El-Bayoumi 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> dzieci chore na GBS diagnoza GBS według kryteriów <i>van Doorn 2008</i> konieczność stosowania mechanicznej wentylacji z następujących przyczyn: <ul style="list-style-type: none"> brak zdolności ochrony dróg oddechowych wzrost pracy oddychania (WOB, z ang. <i>Work of Breathing</i>) PaO₂ (prężność tlenu w krwi tętniczej) < 70 mmHg w pomieszczeniu wymagającym zwiększenia FiO₂ retencja CO₂ 	<ul style="list-style-type: none"> osłabienie mięśni trwające > 14 dni przed rozpoczęciem mechanicznej wentylacji wcześniejsze leczenie IVIG lub PE
<i>Gürses 1995</i>	<ul style="list-style-type: none"> dzieci chore na GBS spełnienie kryteriów rozpoznania fazy ostrej GBS: <ul style="list-style-type: none"> wymagane: postępujące osłabienie motoryczne w > 1 kończynie, arefleksja lub znaczące osłabienie odruchów oraz liczba komórek CSF nie przekraczająca 10/mm³ jednojądrzastych leukocytów wspomagające diagnozę: progresja choroby postępująca w ciągu kilku dni do kilku tygodni, względna symetria objawów, łagodne objawy czuciowe, zaburzenia czynności układu autonomicznego, zajęcie nerwów czaszkowych, powrót do zdrowia 2-4 tygodnie po zatrzymaniu progresji choroby 	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano

Badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Hughes 1997	<ul style="list-style-type: none"> • diagnoza GBS (przez wykwalifikowanych neurologów) • spełnienie kryteriów klinicznych i kryteriów dotyczących płynu mózgowo-rdzeniowego • ciężka postać choroby (konieczność pomocy w chodzeniu lub stan gorszy) • wiek > 16 lat • wystąpienie objawów neuropatycznych w czasie 14 dni poprzedzających włączenie 	<ul style="list-style-type: none"> • atypowa postać GBS • inna poważna choroba towarzysząca • przeciwwskazania do stosowania PE lub IVIG

1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniach *El-Bayoumi 2011* i *Gürses 1995* uczestniczyły dzieci, których wiek wynosił odpowiednio około 8,5 i 9,5 roku. Z kolei do próby *Hughes 1997* włączono dorosłych w wieku około 51 lat. Masa ciała dzieci włączonych do badania *El-Bayoumi 2011* i *Gürses 1995* była podobna i wynosiła około odpowiednio około 30 i 28 kg. W badaniach *Gürses 1995* i *Hughes 1997* podano informacje o czasie od wystąpienia objawów do randomizacji – w populacji dzieci wyniósł on około 4,5 dnia, zaś w populacji dorosłych 6-7 dni. W badaniu *El-Bayoumi 2011* podano także, że mediana czasu trwania choroby wynosiła w obu grupach 9 lat, a chorzy mieli bardzo duże osłabienie mięśni o czym świadczy mediana wyniku skali oceny siły mięśni (MRC, z ang. *Medical Research Council*) 12 punktów. W próbie *Hughes 1997* podano dodatkowo, że średni stopień niepełnosprawności wynosił około 4 punkty, co oznacza pacjentów poruszających się na wózku inwalidzkim lub chorych leżących.

Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P®; badania *El-Bayoumi 2011*, *Gürses 1995* i *Hughes 1997*.

Charakterystyka	<i>El-Bayoumi 2011</i>		<i>Gürses 1995</i>		<i>Hughes 1997</i>	
	IVIG	PE	IVIG	brak leczenia	IVIG	PE
Liczba chorych	20	21	9	9	130	121
Liczba chorych płci męskiej (%)	bd.	bd.	12 (66,7%*)		79 (61%)	74 (61%)
Mediana wieku (SD) [lat]	8,8 (1,9)*, (IQR: 0,25; 9,5)*	8,0 (2,7)*, (IQR: 5,5; 11,25)*	10,4 (7-14)^	9,5 (6-11)^	51,5 (17,9)‡	51,0 (16,5)‡
Mediana masy ciała (SD) [kg]	32,5 (7,0), (IQR: 23,0; 34,8)	29,0 (10,1), (IQR: 20,0; 41,5)	28,4 (18,5-41)^	27,2 (17-36,5)^	bd.	bd.
Mediana czasu trwania choroby (SD) [dni]	9,0 (2,7), (IQR: 7,0; 12,0)	9,0 (2,8), (IQR: 6,5; 11,5)	bd.	bd.	bd.	bd.
Mediana wyniku skali MRC (SD)	12,0 (4,8), (IQR: 8,5; 15,5)	12,0 (5,9), (IQR: 4,0; 12,0)	bd.	bd.	bd.	bd.
Średni czas od ostatnich objawów choroby do randomizacji/ hospitalizacji (SD) [dni]	bd.	bd.	4,6 (2-6)^	4,2 (1-6)^	6,4 (3,2)	6,9 (3,2)
Średni stopień niepełno-	bd.	bd.	bd.	bd.	4,0 (0,5)	3,9 (0,5)

Charakterystyka	<i>El-Bayoumi 2011</i>		<i>Gürses 1995</i>		<i>Hughes 1997</i>	
	IVIG	PE	IVIG	brak leczenia	IVIG	PE
sprawności (SD)						

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ średnia (zakres);

‡ średnia (SD) [lata].

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

W analizowanych badaniach ocenianą interwencją stanowiła ludzka dożylna immunoglobulina (IVIG) – produkt Sandoglobulin P®. W badaniu *El-Bayoumi 2011* i *Hughes 1997* immunoglobulinę podawano przez 5 kolejnych dni w dawce 0,4 g/kg mc., natomiast w badaniu *Gürses 1995* przez 2 dni w dawce 1 g/kg mc. – oba schematy podawania były zgodne z założeniami projektu lekowego (*PPL 2014*), łącznie w każdym badaniu chorym podawano 2 g/kg mc. leku.

W badaniach *El-Bayoumi 2011* i *Hughes 1997* w grupie kontrolnej stosowano plazmaferezę – szczegółowe informacje na temat jej podawania zamieszczono w tabeli poniżej. Z kolei w próbie *Gürses 1995* w grupie kontrolnej nie stosowanego żadnego specyficznego dla GBS leczenia, chorych poddawano tylko obserwacji.

Tabela 13. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P®; badania *El-Bayoumi 2011*, *Gürses 1995* i *Hughes 1997*.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe leczenie
Dzieci wentylowane mechanicznie			
<i>El-Bayoumi 2011</i>	produkt Sandoglobulin® : ludzka dożylna immunoglobulina w dawce 0,4 g/kg mc. dziennie przez 5 dni	plazmafereza (PE) wymiana objętości całego osocza przez 5 kolejnych dni	nie sprecyzowano; w momencie randomizacji u wszystkich stosowano mechaniczną wentylację
Dzieci			
<i>Gürses 1995</i>	produkt Sandoglobulin® : ludzka dożylna immunoglobulina w dawce 1 g/kg mc. w ciągłym wlewie trwającym 4-6 godzin przez 2 dni	brak leczenia obserwacja chorych	nie sprecyzowano, ale u chorych można było zastosować mechaniczną wentylację
Dorośli			
<i>Hughes 1997</i>	produkt Sandoglobulin® : ludzka dożylna immunoglobulina w dawce 0,4 g/kg mc. dziennie przez 5 dni	plazmafereza (PE) pięciokrotna wymiana osocza, 50 ml/kg, które kończono w ciągu 8-13 dni po randomizacji; w przypadku niepowodzenia którejś z procedur dopuszczano możliwość przeprowa-	leczenie stosowane rutynowo w ośrodkach, w tym mechaniczna wentylacja; terapia kortykosteroidami była niedozwolona (z wyjątkiem leczenia chorób współtowarzyszących); ponowne zastosowanie przypisanego leczenia było dopuszczane w przypadku nawrotu choro-

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe leczenie
		dzenia szóstej plazmaferezy, aby uzyskać plazmaferezę na poziomie 250 ml/kg	by.

Tylko w badaniu *Hughes 1997* podano, że chorzy mogli stosować rutynowe leczenie wykorzystywane w ośrodkach. Zabroniona była terapia kortykosteroidami, chyba, że była stosowana w celu kontroli innego schorzenia współistniejącego. We wszystkich badaniach chorzy mogli zostać poddani mechanicznej wentylacji płuc – w badaniu *El-Bayoumi 2011* stosowanie mechanicznej wentylacji było jednym z kryteriów włączenia chorych do badania, zaś w pozostałych próbach podano jedynie, że u części pacjentów w czasie trwania badań konieczne było wdrożenie mechanicznej wentylacji.

W badaniu *El-Bayoumi 2011* podano szczegółowe informacje na temat kryteriów wdrażania i zaprzestawania mechanicznej wentylacji. W sytuacji kiedy dziecko było w stanie wywołać spontaniczny oddech, następowała zmiana mechanicznej wentylacji na podtrzymywanie spontanicznego oddechu poprzez utrzymywanie stałego dodatniego ciśnienia na poziomie 5 cm H₂O – trwało to do uzyskania poziomu ciśnienia 10 cm H₂O. Następnie, gdy możliwa była kontrola wydzieliny, a odruchy dróg oddechowych były prawidłowe (*airway reflexes intact*), przeprowadzano ocenę spontanicznego procesu oddychania przez 2 godziny (SBT, z ang. *Spontaneous Breathing Trial*) z wykorzystaniem trójnika. Rozintubowanie pacjenta następowało, gdy SBT zakończyła się powodzeniem, które definiowano jako: brak obfitego pocenia się, brak wzrostu pracy oddychania (WOB), brak bezdechu i tachykardii (wzrost tętna ≥ 40 uderzeń na minutę) oraz gdy wartości SpO₂, pH, PaO₂ i PaCO₂ pozostawały na poziomie zbliżonym do okresu sprzed SBT. Decyzję o rozpoczęciu, odstawieniu bądź zakończeniu mechanicznej wentylacji podejmował niezależny konsultant.

Tylko w próbie *Hughes 1997* podano informacje na temat zużycia leków – mniej niż 75% planowanych dawek leczenia otrzymało 3 chorych (2,3%) z grupy IVIG i 18 (13,8%) z grupy plazmaferezy; różnice te były istotne statystycznie, $p = 0,0003$.

1.5.4. Skuteczność kliniczna

We wszystkich analizowanych badaniach ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (*intention-to-treat*), a więc u chorych poddanych randomizacji do poszczególnych wyróżnionych grup. W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki oddzielnie dla dzieci oraz osób dorosłych (> 16 lat).

1.5.4.1. Odsetek chorych z pozytywną odpowiedzią na leczenie

Tylko w badaniu *El-Bayoumi 2011* podano informacje na temat odsetka chorych z pozytywną odpowiedzią na leczenie (*favorable outcome*), którą zdefiniowano jako zdolność dziecka do samodzielnego przejścia 10 metrów (2. stopień w skali nasilenia GBS). Rezultaty zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Odsetek chorych z pozytywną odpowiedzią na leczenie; badanie *El-Bayoumi 2011*.

Badanie	IVIG		PE		RB (95% CI); p
	N	n (%)	N	n (%)	
Dzieci wentylowane mechanicznie					
<i>El-Bayoumi 2011</i>	20	18 (90%)	21	20 (95,2%)	0,95 (0,73; 1,18)*; p = 0,606^

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ obliczone przez autorów badania z użyciem testu χ^2 .

Dzieci wentylowane mechanicznie

Ogółem u ponad 90% chorych odnotowano pozytywną odpowiedź na leczenie, określaną jako zdolność dziecka do samodzielnego przejścia 10 metrów. Nie stwierdzono znamienych różnic między analizowanymi grupami w częstości uzyskiwania pozytywnej odpowiedzi na leczenie, RB = 0,95 (95% CI: 0,73; 1,18), p = 0,606.

1.5.4.2. Ocena stopnia niepełnosprawności

W poszczególnych badaniach wykorzystano różnie zdefiniowane punkty końcowe oceniające wpływ stosowanych terapii na stopień niepełnosprawności chorych – dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 15. Ocena stopnia niepełnosprawności; badania *Gürses 1995* i *Hughes 1997*.

Badanie	Punkt końcowy	IVIG	PE lub brak leczenia†	Różnica między grupami; p
Dzieci (N = 9 vs N = 9)				
<i>Gürses 1995</i>	Średnia liczba dni od wystąpienia objawów do ich maksymalnego nasilenia (zakres)	9,3 (7-11)	12,5 (9-17)	-3,2*; p < 0,05
	Średnia liczba dni od maksymalnego nasilenia objawów do uzyskania poprawy (zakres)	7,5 (5-11)	11,8 (8-16)	-4,3*; p < 0,05
Dorośli (N = 130 vs N = 121)				
<i>Hughes 1997</i>	Średnia zmiana stopnia niepełnosprawności po 4 tygodniach leczenia (SD)**^	-0,8 (1,3)	-0,9 (1,3)	MD = 0,09 (95% CI: -0,23; 0,42); NS
	Mediana liczby dni do uzyskania zdolności do samodzielnego poruszania się (IQR)	51 (20; 164)	49 (19; 148)	2*; NS

Badanie	Punkt końcowy	IVIG	PE lub brak leczenia†	Różnica między grupami; p
	Mediana liczby dni do powrotu do pracy (IQR)	371 (129; > 400)	290 (122; > 400)	81*; NS
	Liczba chorych niezdolnych do samodzielnego poruszania się po 48 tygodniach (%)^^	21 (16,5%)	19 (16,7%)	RR = 0,98 (95% CI: 0,56; 1,71)*; NS

† PE w badaniu *Hughes 1997*, brak leczenia w próbie *Gürses 1995*;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** wnioskowanie było podobne po zawężeniu analizy do chorych, którzy otrzymali $\geq 75\%$ planowanych dawek i którzy nie otrzymali innego niż przypisane w wyniku randomizacji leczenia;

^ stopnie niepełnosprawności: 0 – osoba zdrowa, brak objawów, 1 – drobne objawy i zdolność do szybkiego poruszania się, 2 – zdolność do przejścia 5 m na otwartej przestrzeni bez pomocy; 3 – zdolność do przejścia 5 m na otwartej przestrzeni z pomocą innej osoby, 4 – chory poruszający się na wózku inwalidzkim lub chory leżący, 5 – konieczność mechanicznej wentylacji (przez co najmniej część dnia lub nocy), 6 – zgon chorego;

^^ odpowiednio dla N = 129 i N = 114; brak danych dla pozostałych chorych;

NS nieistotne statystycznie.

Dzieci

W populacji dzieci z GBS odnotowano, że zastosowanie IVIG w porównaniu do braku jakiegokolwiek leczenia istotnie skraca czas od wystąpienia objawów do maksymalnego ich nasilenia oraz znamienne skraca czas złagodzenia objawów (mierzony od momentu ich maksymalnego nasilenia), dla obu $p < 0,05$.

Dorośli

W populacji dorosłych z GBS w obu analizowanych grupach zaobserwowano złagodzenie niepełnosprawności – nie stwierdzono istotnych różnic między IVIG a plazmaferezą w średniej zmianie stopnia niepełnosprawności po 4 tygodniach leczenia, MD = 0,09 (95% CI: -0,23; 0,42). Po 48 tygodniach terapii podobny odsetek chorych nie był w stanie samodzielnie się poruszać, 16,5% vs 16,7%, ryzyko oszacowane pomiędzy grupami nie było istotne statystycznie, RR = 0,98 (95% CI: 0,56; 1,71). Zaobserwowano, że mediana liczby dni do uzyskania zdolności do samodzielnego poruszania się była porównywalna między grupami po 48 tygodniach obserwacji (51 vs 49 dni). Mediana liczby dni do powrotu do pracy była co prawda o 81 dni większa w grupie pacjentów stosujących IVIG (371, IQR: 129 do > 400 dni vs 290, IQR: 122 do > 400 dni), jednak różnice nie były znamienne statystycznie.

1.5.4.3. Odsetek chorych wymagających mechanicznej wentylacji

Z uwagi na założone kryteria włączenia w badaniu *El-Bayoumi 2011* wszystkie dzieci wyjściowo były poddane mechanicznej wentylacji – w badaniu nie podano jednak jak zmieniał się odsetek dzieci wymagających MV w trakcie okresu obserwacji. Z kolei w dwóch pozostałych badaniach podano informacje o odsetku chorych wymagających mechanicznej wentylacji w trakcie prowadzonego leczenia – dane przedstawia tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 16. Odsetek chorych wymagających mechanicznej wentylacji; badania Gürses 1995 i Hughes 1997.

Badanie	IVIg		PE lub brak leczenia†		RR (95% CI); p
	N	n (%)	N	n (%)	
Dzieci					
<i>Gürses 1995</i>	9	2 (22%)	9	2 (22%)	1,00 (0,21; 4,87)*; NS
Dorośli					
<i>Hughes 1997</i>	130	29 (22,3%)	121	28 (23,1%)	0,96 (0,61; 1,52)*; NS

† PE w badaniu *Hughes 1997*, brak leczenia w próbie *Gürses 1995*;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

Dzieci i dorośli

Nie wykazano istotnych różnic w częstości stosowania mechanicznej wentylacji między IViG a brakiem leczenia w populacji dzieci, jak i między IViG a plazmaferezą w populacji dorosłych, odpowiednio RR = 1,00 (95% CI: 0,21; 4,87) i RR = 0,96 (95% CI: 0,61; 1,52). Ogólnie w badaniach *Gürses 1995* i *Hughes 1997* zastosowanie mechanicznej wentylacji było konieczne u około 22-23% chorych.

1.5.4.4. Czas trwania mechanicznej wentylacji

We wszystkich analizowanych badaniach oceniono czas trwania mechanicznej wentylacji. Dane uzyskane z prób przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki znamienne oznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 17. Czas trwania mechanicznej wentylacji; badania El-Bayoumi 2011, Gürses 1995 i Hughes 1997.

Badanie	N	IVIg	PE lub brak leczenia†	Różnica między grupami; p
		mediana (SD) [dni]	mediana (SD) [dni]	
Dzieci wentylowane mechanicznie				
<i>El-Bayoumi 2011</i>	20 vs 21	13,0 (2,1), (IQR: 11,3; 14,5)	11,0 (1,5), (IQR: 11,0; 13,0)	2*; p = 0,037[^]
Dzieci				
<i>Gürses 1995</i>	2 vs 2	3 (zakres: 2,5-3,5)**	4,5 (zakres: 4-5)**	-1,5*; NS
Dorośli				
<i>Hughes 1997</i>	44 vs 40 ^{^^}	26 (IQR: 5; 45)	29 (IQR: 14; 57)	-3*; NS

† PE w badaniach *El-Bayoumi 2011* i *Hughes 1997*, brak leczenia w próbie *Gürses 1995*;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** średnia (zakres);

[^] obliczone przez autorów badania z użyciem testu Mann-Whitneya;

^{^^} suma chorych wymagających MV w momencie włączenia do badania oraz pacjentów, u których zastosowanie MV było konieczne już po randomizacji;

NS nieistotne statystycznie.

Dzieci wentylowane mechanicznie

Istotne statystycznie różnice w czasie trwania mechanicznej wentylacji zaobserwowano jedynie w przypadku porównania IVIG z plazmaferezą w populacji dzieci wyjściowo poddawanych tej procedurze (badanie *El-Bayoumi 2011*) – była ona istotnie dłuższa w pierwszej grupie ($p = 0,037$).

Dzieci

Dla porównania leczenia immunoglobuliną z brakiem terapii w populacji dzieci (badanie *Gürses 1995*) nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie tego punktu końcowego.

Dorośli

W populacji dorosłych z GBS (badanie *Hughes 1997*) mediana liczby dni mechanicznej wentylacji była krótsza w grupie chorych leczonych IVIG w porównania do pacjentów poddanych plazmaferezie (26 vs 29 dni), jednak różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej.

1.5.4.5. Czas trwania hospitalizacji

Ocena czasu trwania hospitalizacji była punktem końcowym we wszystkich analizowanych badaniach. Informacje przedstawia poniższa tabela. Wyniki istotne statystycznie pogrubiono.

Tabela 18. Czas trwania hospitalizacji; badania *El-Bayoumi 2011*, *Gürses 1995* i *Hughes 1997*.

Badanie	N	IVIG mediana (SD) [dni]	PE lub brak leczenia† mediana (SD) [dni]	Różnica między grupami; p
Dzieci wentylowane mechanicznie				
<i>El-Bayoumi 2011</i>	20 vs 21	16,5 (2,1); (IQR: 15,3; 18,8)	15,0 (2,6), (IQR: 13,0; 17,0)	1,5*; $p = 0,094^{\wedge}$
Dzieci				
<i>Gürses 1995</i>	9 vs 9	16,5 (zakres: 11-20)**	23,8 (zakres: 13-23)**	-7,3*; $p < 0,05$
Dorośli				
<i>Hughes 1997</i>	130 vs 121	53 (IQR: 21; 135)	63 (IQR: 28; 124)	-10*; NS

† PE w badaniach *El-Bayoumi 2011* i *Hughes 1997*, brak leczenia w próbie *Gürses 1995*;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** średnia (zakres);

^ obliczone przez autorów badania z użyciem testu Mann-Whitneya;

NS nieistotne statystycznie.

Dzieci wentylowane mechanicznie

W badaniu *El-Bayoumi 2011* nie zaobserwowano istotnych różnic w czasie trwania hospitalizacji między grupą pacjentów otrzymujących IVIG a grupą chorych z plazmaferezą ($p = 0,094$).

Dzieci

W próbie *Gürses 1995*, w której tylko część dzieci (22%) była poddawana mechanicznej wentylacji, zaobserwowano, że czas trwania hospitalizacji był istotnie krótszy podczas stosowania immunoglobulin niż w przypadku braku takiej terapii, odpowiednio 16,5 vs 23,8 dnia, $p < 0,05$.

Dorośli

W populacji dorosłych z GBS, analizowanej w badaniu *Hughes 1997*, hospitalizacja była średnio o 10 dni krótsza w grupie chorych otrzymujących IVIG w odniesieniu do pacjentów poddawanych plazmaferezie – nie były to jednak różnice znamienne.

1.5.4.6. Nawrót choroby

Dane na temat częstości nawrotów choroby przedstawiono w badaniach *Gürses 1995* i *Hughes 1997*. Tylko w drugiej próbie podano, że nawrót zdefiniowano jako zwiększenie niepełnosprawności o ≥ 1 stopień, które utrzymywało się przez co najmniej tydzień po wcześniejszej stabilizacji choroby lub poprawy niepełnosprawności o ≥ 1 stopień, trwających przynajmniej przez tydzień.

Tabela 19. Odsetek chorych z nawrotem choroby; badania *Gürses 1995* i *Hughes 1997*.

Badanie	IVIG		PE		RR (95% CI); p
	N	n (%)	N	n (%)	
Dzieci					
<i>Gürses 1995</i>	9	0 (0%)	9	0 (0%)	NS
Dorośli					
<i>Hughes 1997</i>	130	4 (3%)	121	7 (6%)	0,53 (0,17; 1,66)*; NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Dzieci

W badaniu *Gürses 1995* nie zaobserwowano żadnych przypadków nawrotów choroby u dzieci.

Dorośli

W próbie *Hughes 1997* nawrót choroby odnotowano u 4 chorych (3%) otrzymujących IVIG i 7 poddanych plazmaferezie (6%) – obserwowane różnice nie były jednak znamienne statystycznie, RR = 0,53 (95% CI: 0,17; 1,66).

1.5.5. Bezpieczeństwo

W badaniu *El-Bayoumi 2011* podano jedynie, że nie zaobserwowano żadnych istotnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem IVIG lub PE. Także w próbie *Gürses 1995* podano tylko, że w grupach chorych otrzymujących IVIG lub pacjentów bez specyficznej terapii nie odnotowano żadnych komplikacji. Bardziej szczegółowe informacje na temat bezpieczeństwa podano jedynie w badaniu *Hughes 1997* – dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

1.5.5.1. Działanie niepożądane związane z prowadzonym leczeniem

Informacje o działaniach niepożądanych związanych z prowadzonym leczeniem podano jedynie w badaniu *Hughes 1997*. Szczegóły przedstawia tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 20. Działania niepożądane związane z prowadzonym leczeniem; badanie *Hughes 1997*.

Badanie	IVIG		PE		RR (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)	
<i>Hughes 1997</i>	130	6 (4,6%) [^]	121	8 (6,6%*) ^{^^}	0,70 (0,26; 1,87); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] obejmowały: nudności i wymioty (n = 2), zaostrzenie przewlekłej niewydolności nerek, możliwy zawał serca, bolesny rumień w miejscu wstrzyknięcia oraz objawy oponowe;

^{^^} obejmowały: niedociśnienie (n = 5), posocznicę, zapalenie płuc, złe samopoczucie, zaburzenia krzepnięcia krwi i hipokalcemię;

NS nieistotne statystycznie.

W populacji dorosłych chorych na GBS nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku występowania działań niepożądanych związanych z prowadzonym leczeniem między grupą chorych leczonych immunoglobulinami a pacjentami poddanymi zabiegowi plazmaferezy, RR = 0,70 (95% CI: 0,26; 1,87).

1.5.5.2. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych

Dane na temat częstości przerwania terapii IVIG lub plazmaferezą z powodu występowania działań niepożądanych odnaleziono w badaniu *Hughes 1997*.

Tabela 21. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych; badanie *Hughes 1997*.

Badanie	IVIG		PE		RR (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)	
<i>Hughes 1997</i>	130	2 (1,5%*)	121	3 (2,4%*)	0,62 (0,13; 3,06); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

Częstość przerwania terapii IVIG i plazmaferezy z powodu działań niepożądanych była podobna w populacji dorosłych z GBS, odpowiednio 1,5% vs 2,4%, RR = 0,62 (95% CI: 0,13; 3,06).

1.5.5.3. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W badaniu *Hughes 1997* oceniono także częstość występowania zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych po 2 tygodniach leczenia.

Tabela 22. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych po 2 tyg. leczenia; badanie *Hughes 1997*.

Badanie	IVIG		PE		RR (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)	
<i>Hughes 1997</i> [^]	130	21* (16,3%)	121	20* (16,7%)	0,98 (0,56; 1,70); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w momencie randomizacji odsetki wynosiły 8,5% w grupie IVIG i 14,9% w grupie PE;

NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych, u których odnotowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych po 2 tygodniach leczenia nie różnił się między analizowanymi grupami, RR = 0,98 (95% CI: 0,56; 1,70).

1.5.5.4. Zgony

Dane na temat zgonów w badaniach *Gürses 1995* i *Hughes 1997* zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 23. Zgony; badania *Gürses 1995* i *Hughes 1997*.

Badanie	IVIG		PE lub brak leczenia [‡]		RR (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)	
Dzieci					
<i>Gürses 1995</i>	9	0 (0%)	9	1 (11%)	0,33 (0,03; 3,62); NS
Dorośli					
<i>Hughes 1997</i> [†]	130	6 (4,6%) [^]	121	5 (4,1%) ^{^^}	1,12 (0,37; 3,37); NS

[‡] PE w badaniu *Hughes 1997*, brak leczenia w próbie *Gürses 1995*;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[†] po 48 tygodniach obserwacji; po 4 tygodniach obserwacji w grupie IVIG stwierdzono 3 zgony, zaś w grupie PE 2;

[^] przyczyny: arytmia serca, zapalenie płuc (n = 3), zawał serca i astma;

^{^^} przyczyny: zadzierzgnięcie jelita, niedociśnienie, niedrożność jelit, zapalenie płuc i posocznica;

NS nieistotne statystycznie.

Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości zgonów dzieci chorych na GBS leczonych IVIG w porównaniu do braku leczenia, ani w populacji dorosłych pacjentów leczonych IVIG w porównaniu do plazmaferezy, odpowiednio RR = 0,33 (95% CI: 0,03; 3,62) i RR = 1,12 (95% CI: 0,37; 3,37).

W badaniu *Hughes 1997* podano, że większość obserwowanych zgonów nie była uznana za związane z prowadzonym leczeniem, z wyjątkiem jednego w grupie plazmaferezy (śmierć pacjenta w wyniku zapalenia płuc, którego czas trwania mógł zostać wydłużony poprzez zastosowania przypisanego leczenia). W próbie odnotowano także, że odsetek zgonów był większy w podgrupie pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji w porównaniu do chorych oddychających samodzielnie.

1.6. Zespół Guillaina-Barrégo – badania bez randomizacji

1.6.1. Opis metodyki włączonych badań

Przeprowadzone wyszukiwanie pozwoliło na zidentyfikowanie 4 badań bez randomizacji, oceniających stosowanie ludzkiej dożylniej immunoglobuliny (IVIG, z ang. *Intravenous Immunoglobulin*), produktu Sandoglobulin P®, w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo (GBS, z ang. *Guillain-Barré Syndrome*): *Abd-Allah 1997*, *Fasanaro 1996*, *Gücüyener 1995* i *Singhi 1999*. Tylko w badaniu *Fasanaro 1996* obserwację wykonano w populacji osób dorosłych, w pozostałych badaniach oceniano dzieci.

W większości badań chorzy byli oceniani w sposób prospektywny (*Fasanaro 1996*, *Gücüyener 1995* i *Singhi 1999*), tylko w próbie *Abd-Allah 1997* wykonano retrospektywną ocenę. W trzech badaniach (*Abd-Allah 1997*, *Fasanaro 1996*, *Gücüyener 1995*) nie wyróżniono grupy kontrolnej. Z kolei w próbie *Singhi 1999* historyczną grupę kontrolną stanowili chorzy, którzy nie otrzymywali IVIG.

Najdłuższy okres obserwacji obecny był w badaniu *Singhi 1999*, chorych oceniano do 2 lat. W próbie *Fasanaro 1996* wynosił 1 rok, a w *Abd-Allah 1997* do 6 miesięcy po wypisie ze szpitala. W badaniu *Gücüyener 1995* nie podano informacji na temat założonego okresu obserwacji.

Wszystkie analizowane badania były próbami jednoośrodkowymi. W żadnej z nich nie podano informacji na temat źródła finansowania. Szczegółowe informacje na temat metodyki włączonych badań zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu GBS.

Badanie	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	Okres obserwacji	Ocena wg NICE	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Abd-Allah 1997</i>	retrospektywne badanie kliniczne, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia	7	do 6 miesięcy po wypisie ze szpitala	3/8	IVC	1 (USA)	bd.
<i>Fasanaro 1996</i>	prospektywne badanie kliniczne, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia	15	1 rok	5/8	IVA	1 (Włochy)	bd.
<i>Gücüyener 1995</i>	prospektywne badanie kliniczne, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia	8	bd.	3/8	IVA	1 (Turcja)	bd.
<i>Singhi 1999</i>	prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną	22 vs 11 [^]	do 2 lat	D: ●●; Z: ●●; E: ●● ^{^^}	IIIC	1 (Indie)	bd.

[^] IVIG vs brak leczenia IVIG;

^{^^} wg skali NOS dla badań kohortowych.

Badania *Abd-Allah 1997* i *Gücüyener 1995* oceniono na 3 punkty na 8 w skali NICE (słaba jakość), zaś próba *Fasanaro 1996* uzyskała 5 punktów na 8 w skali NICE (umiarkowana jakość). Z kolei próba *Singhi 1999* została oceniona na 6 z 9 możliwych punktów w skali NOS (dobra jakość).

W większości analizowanych badań nie przedstawiono informacji na temat przepływu chorych. Jedynie w próbie *Abd-Allah 1997* podano, że skryningowi poddano 10 chorych, z czego do badania włączono 7 pacjentów. Spośród 3 chorych nieuwzględnionych w badaniu – u jednego występował GBS w 2. stopniu nasilenia, wypisano go ze szpitala z zaleceniem podawania prednizonu, u drugiego podejrzewano występowanie przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej, a trzeci otrzymał niestandardowe dawkowanie IVIG (5 dodatkowych dawek podawanych co drugi dzień).

Tabela 25. Przepływ chorych w badaniach *Abd-Allah 1997*, *Fasanaro 1996*, *Gücüyener 1995* i *Singhi 1999*.

Badanie	Przepływ chorych
<i>Abd-Allah 1997</i>	skryning: 10 → włączenie do badania: 7 → podanie immunoglobulin: 7
<i>Fasanaro 1996</i>	nie przedstawiono
<i>Gücüyener 1995</i>	nie przedstawiono
<i>Singhi 1999</i>	nie przedstawiono

1.6.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.6.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do wszystkich badań włączono chorych z rozpoznaniem GBS. W próbie *Abd-Allah 1997* diagnoza oparta była o wywiad, badanie fizyczne i testy neurodiagnostyczne, w badaniu *Fasanaro 1996* zgodna z kryteriami NINCDS, zaś w badaniu *Singhi 1999* uwzględniała kryteria ustanowione przez Asbury & Cornblath na podstawie oceny klinicznej i neurofizjologicznej oraz badania CSF (patrz Tabela 26).

Do badania *Fasanaro 1996* włączano chorych niezdolnych do samodzielnego poruszania się, zaś do próby *Gücüyener 1995* pacjentów ze zmniejszoną szybkością przewodzenia nerwów lub blokiem przewodzenia. Ponadto chorzy włączani do badania *Singhi 1999* musieli mieć stwierdzony niedowład czterokończynowy lub poważne osłabienie mięśni, wczesny etap niewydolności mięśni oddechowych i konieczność suplementacji tlenem w celu utrzymania wysycenia tlenem hemoglobiny krwi tętniczej na poziomie > 95%. Nie włączano pacjentów zdolnych do samodzielnego stania lub z wykorzystaniem pomocy z zewnątrz.

W próbie *Fasanaro 1996* podano, że czas trwania GBS musiał być krótszy niż 7 dni, a w badaniu *Singhi 1999* – nie mógł przekraczać 15 dni. Włączani chorzy nie mogli wcześniej otrzymywać terapii lekami immunosupresyjnymi. Ponadto z badania wykluczano pacjentów z ciężkimi chorobami współtowarzyszącymi oraz epizodami polineuropatii lub ciężkich reakcji alergicznych/anafilaktycznych w wywiadzie. W badaniach *Abd-Allah 1997* i *Gücüyener 1995* nie podano informacji o kryteriach wykluczenia.

Szczegółowe kryteria selekcji chorych do prób przedstawia Tabela 26.

Tabela 26. Kryteria selekcji chorych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w populacji GBS.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Abd-Allah 1997</i>	<ul style="list-style-type: none"> dzieci chore na GBS leczone w <i>Loma Linda University Children's Hospital</i> diagnoza GBS na podstawie wywiadu, badania fizycznego i testów neurodiagnostycznych 	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono
<i>Fasanaro 1996</i>	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z diagnozą GBS wg kryteriów NINCDS niezdolność do samodzielnego poruszania się 	<ul style="list-style-type: none"> czas trwania choroby ≥ 7 dni
<i>Gücüyener 1995</i>	<ul style="list-style-type: none"> dzieci z diagnozą GBS zmniejszona szybkość przewodzenia nerwów lub blok przewodzenia, stwierdzone w badaniach neurofizjologicznych 	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono
<i>Singhi 1999</i>	<ul style="list-style-type: none"> dzieci chore na GBS rozpoznanie GBS na podstawie kryteriów ustanowionych przez Asbury & Cornblath, dotyczących oceny klinicznej, neurofizjologicznej oraz badania CSF: <ul style="list-style-type: none"> ostry początek i wzrastająca wiotkość i słabość wszystkich kończyn z występującą hipo- lub arefleksją podwyższony poziom białek w CSF stwierdzenie neuropatii demielinizacyjnej na podstawie badań przewodzenia nerwowego niedowład czterokończynowy lub poważne osłabienie mięśni (ocenione na 0-2/5 w 0-5/5 punktowej skali <i>British Medical Council</i>) niezdolność do stania mimo pomocy z zewnątrz (odpowiednik 4. stopnia niepełnosprawności skali GBS) wczesny etap niewydolności mięśni oddechowych (szybki oddech, wykorzystanie narzędzi wspomagających pracę mięśni lub nieprawidłowe ruchy brzucha podczas wdechu) konieczność suplementacji tlenem w celu utrzymania wysycenia tlenem hemoglobiny krwi tętniczej na poziomie $> 95\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> zdolność do stania z użyciem pomocy i brak oznak niewydolności mięśni oddechowych czas trwania choroby > 15 dni ciężkie choroby współtowarzyszące wcześniejsza terapia lekami immunosupresyjnymi epizody polineuropatii w wywiadzie ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne w wywiadzie

1.6.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Opisywane badania były małymi próbami klinicznymi, w których ogółem IVIG podawano 52 chorym. W trzech badaniach uczestniczyły dzieci, których wiek wynosił około 5-6 lat. Natomiast w badaniu *Fasanaro 1996* oceniano dorosłych chorych, których średni wiek wynosił 40 lat. Odsetek mężczyzn w włączonych próbach stanowił co najmniej 50% (47-67%). Informacje o masie ciała podano jedynie w badaniu *Abd-Allah 1997* – mediana wynosiła 19,1 kg.

Autorzy badania z grupą kontrolną *Singhi 1999* (IVIG vs brak IVIG, N = 22 vs N = 11) podali, że wyjściowe charakterystyki chorych w obu grupach były podobne.

Tabela 27. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu GBS.

Badanie	N	Średnia wieku (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas trwania choroby (SD) [dni]	Średni stopień niepełnosprawności (SD) [pkt]	Mediana masy ciała (zakres) [kg]	
<i>Abd-Allah 1997</i>	7	5,8 (3,5-12) [^]	4 (57%)	bd.	bd.	19,1 (14,5-54,5)	
<i>Fasanaro 1996</i>	15	40,0 (23,3)	7 (47%)	bd.	3,56 (0,88)	bd.	
<i>Gücüyener 1995</i>	8	6,3 (4,7)	4 (50%)	4,9 (3,8) [‡]	bd.	bd.	
<i>Singhi 1999</i>	IVIG	22	5,22 (2,5-11) [†]	15 (68%)	5,35 (3,47)	9,3 (7,0)	bd.
	brak IVIG	11	5,11 (2-11) [†]	8 (73%)	4,1 (1,8)	9,1 (8,0)	bd.

[^] mediana (zakres);

[†] zakres;

[‡] czas trwania osłabienia mięśni.

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

Analizowaną interwencją we włączonych badaniach stanowiła ludzka dożylna immunoglobulina – produkt Sandoglobulin P®. W trzech badaniach stosowano dawkę 0,4 g/kg mc. w podawaną w czasie 4-5 dni. W badaniu *Gücüyener 1995* stosowano dawkę 0,5 g/kg mc. W próbie *Fasanaro 1996* podano także, że terapię rozpoczęto w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów choroby.

W badaniu *Singhi 1999* wyróżniono także historyczną grupę kontrolną, w której chorzy nie otrzymali leczenia produktem Sandoglobulin P®.

Tabela 28. Opis interwencji stosowanej w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w populacji GBS.

Badanie	Interwencja	Leczenie dodatkowe
<i>Abd-Allah 1997</i>	produkt Sandoglobulin® : dożylna ludzka immunoglobulina (IVIG), w dawce 0,4 g/kg mc. dziennie przez 4-5 kolejnych dni	nie przedstawiono informacji
<i>Fasanaro 1996</i>	produkt Sandoglobulin® : dożylna ludzka immunoglobulina (IVIG), w dawce 0,4 g/kg mc. dziennie przez 5 dni; terapię rozpoczynano w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów choroby	nie przedstawiono informacji
<i>Gücüyener 1995</i>	produkt Sandoglobulin® : dożylna ludzka immunoglobulina (IVIG), w dawce 0,5 g/kg mc. dziennie przez 5 kolejnych dni	nie przedstawiono informacji

Badanie	Interwencja	Leczenie dodatkowe
<i>Singhi 1999</i>	<p>produkt Sandoglobulin®: dożylna ludzka immunoglobulina (IVIG), w dawce 0,4 g/kg/dzień przez co najmniej 5 dni</p> <p>Historyczna grupa kontrolna: chorzy nieleczeni produktem Sandoglobulin®</p>	w razie konieczności chorzy otrzymywali leczenie wspomagające w postaci: intubacji dotchawiczej, monitorowania stanu pacjenta oraz mechanicznej wentylacji (także synchronicznie przerywanej)

W większości badań nie podano informacji na temat stosowanego leczenia dodatkowego. Jedynie w próbie *Singhi 1999* przedstawiono szczegółowe informacje na temat leczenia wspomagającego, które obejmowało: intubację dotchawiczą, monitorowanie stanu pacjenta oraz mechaniczną wentylację (także synchronicznie przerywaną, z ang. SIMV, *Synchronised Intermittent Mechanical Ventilation*). Intubację dotchawiczą stosowano u chorych, u których występowały zaburzenia drożności dróg oddechowych lub nadmierne zaleganie wydzieliny w wyniku niedotlenienia, albo którzy wymagali oczyszczenia dróg oddechowych ze śluzu i wydzieliny lub wymagali mechanicznej wentylacji. Ponadto opieka obejmowała monitorowanie funkcji oddechowych chorego oraz stanu dróg oddechowych, kontrolę występujących infekcji, utrzymanie równowagi elektrolitowej organizmu, monitorowanie EKG, utrzymywanie stałego ciśnienia krwi, przeciwdziałanie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, leczenie przeciwbólowe, zapobieganie i leczenie odleżyn oraz fizjoterapię ukierunkowaną na utrzymanie mobilności oraz przeciwdziałanie zakrzepicy żył nóg. W przypadku pacjentów podłączonych do respiratora lub z zajęciem mięśni opuszkowych stosowano karmienie sondą donosową. W razie występowania niewydolności mięśni oddechowych, z obecnością niedodmy oraz nacieku płuc widocznym w badaniu rentgenowskim, lub zwiększenia zapotrzebowania tlenu w celu utrzymania wysycenia tlenem hemoglobiny krwi tętniczej (SaO₂) na poziomie > 90% lub objawów hiperwentylacji pęcherzykowej gazów we krwi (CO₂ > 50 mmHg), wprowadzano mechaniczną wentylację chorego. Z kolei synchronicznie przerywana mechaniczna wentylacja (SIMV) z utrzymaniem stałego ciśnienia stosowana była u pacjentów z trudnościami w oddychaniu. Zaprzestanie mechanicznej wentylacji następowało, gdy RTG klatki piersiowej nie wykazywało nacieków i stopień dotlenienia był zadowalający – stopniowo poprzez redukcję ciśnienia wdechowego i wskaźnika oddechowego. Kiedy dotchawicza intubacja musiała być utrzymywana przez więcej niż 3 tygodnie wykonywano tracheotomię (tylko w ostateczności).

1.6.4. Skuteczność kliniczna

We wszystkich badaniach przedstawiono informacje na temat skuteczności klinicznej IVIG u chorych na GBS. Tylko w próbie *Singhi 1999* przedstawiono dane porównujące terapię IVIG z grupą kontrolną, w której nie stosowano takiej terapii. W badaniach *Abd-Allah 1997*, *Gücüyener 1995* i *Singhi 1999* oceniano populację dzieci, zaś w próbie *Fasanaro 1996* populację dorosłych.

W tabeli poniżej zebrano dane dotyczące skuteczności stosowania IVIG w populacji chorych na GBS, z uwzględnieniem danych dla grup z IVIG oraz dla grupy bez takiego leczenia. Wyniki znamienne statystycznie pogrubiono.

Tabela 29. Skuteczność kliniczna; produkt Sandoglobulin P®; badania Abd-Allah 1997, Fasanaro 1996, Gücüyener 1995 i Singhi 1999.

Punkt końcowy	Fasanaro 1996 (N = 15)	Abd-Allah 1997 (N = 7)	Gücüyener 1995 (N = 8)	IVIG (N = 22)	Singhi 1999 Brak IVIG (N = 11)	Różnice między grupami (95% CI)
	Populacja	dorośli		dzieci		
Odpowiedź na leczenie	13 (87%) [^]	bd.	5 (62,5%*)	bd.	bd.	bd.
Średni czas od wystąpienia objawów do wdrożenia leczenia (SD) [dni]	bd.	9,3 (6,0)	5,0 (4,1)*	7,4 (3,8)	ND	bd.
Liczba chorych wymagających mechanicznej wentylacji (%)	bd.	1 (14%*)	bd.	6 (27%)	9 (82%)	RR = 0,33 (0,16; 0,68)*; NNT = 2 (2; 6)*; p < 0,05
Liczba chorych wymagających intubacji dotchawiczej (%)	bd.	bd.	bd.	7 (32%)	9 (82%)	RR = 0,39 (0,19; 0,76)*; NNT = 2 (2; 8)*; p < 0,05
Średni czas trwania mechanicznej wentylacji (SD) [dni]	bd.	0,14 (0,38)*	bd.	13,7 (6,8); (zakres: 3-23)	25,6 (14); (zakres: 3-49)	MD = -11,9 (-18,9; -4,9)*; p < 0,01
Średni czas trwania hospitalizacji (SD) [dni]	bd.	10,6 (6,9)*	20,5 (11,4)*	bd.	bd.	bd.
Średni czas pobytu na dziecięcym oddziale intensywnej terapii (SD) [dni]	bd.	1,4 (2,7)*†	bd.	20,5 (13,0); (zakres: 10-90)	50,5 (33,3); (zakres: 2-102)	MD = -30 (-45,7; -14,3)*; NS
Zmiany stopnia niepełnosprawności	<ul style="list-style-type: none"> • średni czas od rozpoczęcia leczenia do uzyskania 2. stopnia nasilenia GBS (możliwość samodzielne- 	<ul style="list-style-type: none"> • średnie nasilenie GBS przed IVIG: 3,7 (0,8)* • średnie nasilenie GBS po IVIG: 2,6 (1,3)* 	<ul style="list-style-type: none"> • średni czas od rozpoczęcia leczenia do odnotowania poprawy (SD) [dni]: 3,0 (1,2)* 	<ul style="list-style-type: none"> • średni czas od momentu wystąpienia objawów do ich ustąpienia (SD); (zakres) [dni]: 	<ul style="list-style-type: none"> 14,8 (6,8); (zakres: 8-31) 20,9 (8,6); (zakres: 10-39) 	MD = -6,1 (-11,5; -0,7)*; p < 0,01

Punkt końcowy	Fasanaro 1996 (N = 15)	Abd-Allah 1997 (N = 7)	Gücüyener 1995 (N = 8)	Singhi 1999		Różnice między grupami (95% CI)
				IVIG (N = 22)	Brak IVIG (N = 11)	
	<ul style="list-style-type: none"> • go poruszania się (SD) [dni]: 13,67 (7,51) • średni czas od rozpoczęcia leczenia do poprawy o 1 punkt w ocenie nasilenia GBS (SD) [dni]: 10,50 (7,01) 	<ul style="list-style-type: none"> • średni czas od rozpoczęcia leczenia do odnotowania klinicznie istotnej poprawy (SD) [dni]: 2,4 (1,3)* • średni czas od rozpoczęcia leczenia do poprawy o 1 punkt w ocenie nasilenia GBS (SD) [dni]: 10,0 (10,4)* 	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie było bardziej efektywne, jeżeli rozpoczęto je w czasie do 3 dni od wystąpienia objawów osłabienia mięśni 	<ul style="list-style-type: none"> • liczba chorych z poprawą o ≥ 1 punkt w ocenie nasilenia GBS (%): 16 (73%) • liczba pacjentów zdolnych do samodzielnego poruszania się po 3 miesiącach leczenia (%): 16 (73%) 	<ul style="list-style-type: none"> 2 (18%) 4 (36%) 	<ul style="list-style-type: none"> RB = 4,00 (1,43; 14,42)*; NNT = 2 (2; 6)*; p < 0,05 RB = 2,00 (1,02; 4,93)*; NNT = 3 (2; 232)*; p < 0,01
Liczba chorych z nawrotem choroby (%)	0 (0%)	1 (14%*)^^	bd.	1 (4,5%)^^^	0 (0%)	RR = 1,53 (0,14; 18,26); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ zdefiniowana jako liczba chorych z całkowitym ustąpieniem objawów po 6 miesiącach;

^^ 2 tygodnie po wypisie ze szpitala;

^^^ 6 tygodni po wystąpieniu objawów; dziecko otrzymało drugi cykl IVIG, po którym uzyskało poprawę i po 3 miesiącach mogło się samodzielnie poruszać;

† przeliczono na wszystkie dzieci uwzględnione w badaniu – pobyt na dziecięcym oddziale intensywnej terapii był konieczny u 2 chorych i wynosił 3 i 7 dni;

NS nieistotne statystycznie;

dla RB, RR, MD i NNT w nawiasach podano 95% przedział ufności (95% CI).

Leczenie IVIG – populacja dorosłych

W badaniu *Fasanaro 1996* po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia IVIG całkowite ustąpienie objawów stwierdzono u 13 pacjentów (87%). Średni czas od rozpoczęcia leczenia do poprawy o 1 punkt w ocenie nasilenia GBS wyniósł 10,50 (SD: 7,01) dnia. Z kolei średni czas od rozpoczęcia podania IVIG do uzyskania ciężkości objawów GBS ocenionych na 2. stopień nasilenia, a więc do uzyskania zdolności samodzielnego poruszania się, wyniósł 13,67 (SD: 7,51) dnia.

Leczenie IVIG – populacja dzieci

Jedynie w publikacji *Gücüyener 1995* podano informacje na temat odpowiedzi na leczenie IVIG, którą odnotowano u 62,5% chorych (n = 5). W próbie tej zaobserwowano także, że leczenie było skuteczniejsze, jeżeli rozpoczynano je w czasie do 3 dni od wystąpienia objawów. Średni czas od wystąpienia objawów do wdrożenia leczenia był różny w poszczególnych badaniach i wynosił: 9,3 (SD: 6,0) dnia w próbie *Abd-Allah 1997*, 5,0 SD: (4,1) dni w *Gücüyener 1995* oraz 7,4 (SD: 3,8) dnia w próbie *Singhi 1999*.

Poprawę objawów obserwowano średnio po 2,4 (SD: 1,3) dnia w badaniu *Abd-Allah 1997* (była to poprawa istotna klinicznie) i po 3 (SD: 1,2) dniach w próbie *Gücüyener 1995*. W badaniu *Singhi 1999* stwierdzono, że średni czas do całkowitego ustąpienia objawów wynosił około 2 tygodnie. Ponadto w badaniach *Abd-Allah 1997* i *Singhi 1999* u żadnego dziecka po rozpoczęciu terapii IVIG nie odnotowano neurologicznego pogorszenia. W próbie *Singhi 1999* u 73% pacjentów odnotowano poprawę o ≥ 1 punkt w ocenie nasilenia GBS, taki sam odsetek dzieci był także zdolny do samodzielnego poruszania się po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia IVIG.

W badaniu *Abd-Allah 1997* podano, że jedno dziecko, które z powodu zaburzeń oddychania musiało być zaintubowane przed wdrożeniem leczenia IVIG, wymagało tygodniowej mechanicznej wentylacji płuc, 3 dni po pełnym cyklu leczenia IVIG uzyskano poprawę umożliwiającą zakończenie MV. Nieco więcej chorych otrzymujących IVIG wymagało mechanicznej wentylacji w próbie *Singhi 1999* – 6 dzieci (27%), u których trwała ona średnio 13,7 (SD: 6,8) dnia. Intubacji wymagało 32% dzieci z tego badania.

Średni czas trwania hospitalizacji wynosił 10,6 (SD: 6,9) dnia w próbie *Abd-Allah 1997*, w badaniu *Gücüyener 1995* był dwukrotnie dłuższy i wynosił 20,5 (SD: 11,4) dnia. W badaniu *Abd-Allah 1997* 2 dzieci wymagało hospitalizacji na dziecięcym oddziale intensywnej terapii – średnio trwała ona 1,4 (SD: 2,7) dnia na wszystkich pacjentów uwzględnionych w próbie. Czas ten był znacznie dłuższy

w przypadku badania *Singhi 1999*, w którym włączono dzieci z bardzo ciężką postacią GBS wymagającą hospitalizacji – wynosił 20,5 (SD: 13,0) dnia.

W badaniach *Abd-Allah 1997* i *Singhi 1999* stwierdzono po jednym przypadku nawrotu choroby (odpowiednio 14% i 4,5%).

Leczenie IVIG vs brak leczenia IVIG – populacja dzieci

Powyższe porównanie przedstawiono w publikacji *Singhi 1999*. Odnotowano, że zastosowanie IVIG (w porównaniu do jego braku) wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem konieczności wdrożenia u dzieci mechanicznej wentylacji oraz intubacji, odpowiednio RR = 0,33 (95% CI: 0,16; 0,68) i RR = 0,39 (95% CI: 0,19; 0,76). W obu przypadkach podając 2 chorym IVIG w porównaniu do braku takiego leczenia można uniknąć 1 przypadku mechanicznej wentylacji lub intubacji, odpowiednio NNT = 2 (95% CI: 2; 6) i NNT = 2 (95% CI: 2; 8). Zaobserwowano także, że w grupie dzieci leczonych IVIG czas mechanicznej wentylacji był znamienne krótszy w porównaniu do dzieci nieotrzymujących takiej terapii, odpowiednio 13,7 vs 25,6 dnia, MD = -11,9 (95% CI: -21,5; -2,25) dnia, $p < 0,01$. U chorych leczonych IVIG ustąpienie objawów uzyskano o ok. 1 tydzień wcześniej niż u pacjentów nie otrzymujących takiej terapii, a wynik był istotny statystycznie ($p < 0,01$). Także prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy o ≥ 1 punkt w ocenie nasilenia GBS oraz uzyskania zdolności samodzielnego poruszania się po 3 miesiącach leczenia było istotnie, odpowiednio 4 i 2 razy większe wśród pacjentów otrzymujących IVIG, odpowiednio 73% vs 18%, RB = 4,00 (95% CI: 1,43; 14,42), $p < 0,05$ i 73% vs 36%, RB = 2,00 (95% CI: 1,02; 4,93). Stosując IVIG u 2 i 3 chorych w porównaniu do braku takiego leczenia można oczekiwać jednego dodatkowego przypadku wystąpienia poprawy o ≥ 1 punkt w ocenie nasilenie GBS lub uzyskania zdolności do samodzielnego poruszania się po 3 miesiącach obserwacji, odpowiednio NNT = 2 (95% CI: 2; 6) i NNT = 3 (95% CI: 2; 232).

1.6.5. Bezpieczeństwo

1.6.5.1. Poszczególne działania niepożądane

W badaniu *Abd-Allah 1997* podano, że jedynym działaniem niepożądanym związanym z podawaniem IVIG była łagodna hipotensja raportowana u jednego pacjenta (14%). Podobnie w próbie *Fasanaro 1996* autorzy podali tylko informację o ciężkiej hipotensji stwierdzonej u jednego chorego (7%), z powodu której musiał przerwać terapię.

Więcej danych na temat bezpieczeństwa przedstawiono w próbie *Singhi 1999*, porównującej IVIG z brakiem leczenia immunoglobulinami – informacje zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 30. Częstość poszczególnych działań niepożądanych; produkt Sandoglobulin P®; badanie Singhi 1999.

Działanie niepożądane	IVIG		Brak IVIG		RR (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)	
zapalenie płuc		3 (14%)		4 (36%)	0,38 (0,11; 1,31); NS
niedodma	22	3 (14%)	11	3 (27%)	0,50 (0,13; 1,95); NS
≥ 1 powikłanie		4 (18%)		3 (27%)	0,67 (0,20; 2,39); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku występowania poszczególnych działań niepożądanych między grupą pacjentów leczonych IVIG, a grupą chorych bez takiej terapii. W badaniu najczęściej obserwowano zapalenie płuc oraz ≥ 1 powikłanie – oba rodzaje AEs występowały ogółem u 21% chorych w badaniu.

1.6.5.2. Zgony

Dane na temat zgonów chorych odnaleziono we wszystkich analizowanych badaniach – zamieszczono je w tabeli poniżej.

Tabela 31. Częstość zgonów; produkt Sandoglobulin P®; badanie Singhi 1999.

Badanie	IVIG		Brak IVIG		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Abd-Allah 1997	7	0 (0%)	-	-	ND
Fasanaro 1996	15	2^^ (13,3%*)	-	-	ND
Gücüyener 1995	8	4† (50%*)	-	-	ND
Singhi 1999‡	22	1 (4,5%)	11	2 (18%^)	0,25 (0,04; 1,78); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ jeden podczas okresu hospitalizacji, drugi podczas okresu obserwacji po wypisie ze szpitala;
^^ obejmowały: niewydolność serca i udar niedokrwienny;
† obejmowały: chłoniak niezłośliwy (1 chory) oraz poważne zaburzenia rytmu serca wraz z atakami niedociśnienia-nadciśnienia i poważne problemy z oddychaniem (3 chorych);
‡ w grupie IVIG: zapalenie płuc i posocznica, w grupie bez IVIG: zapalenie płuc i posocznica oraz osłabienie mięśni i brak możliwości samodzielnego oddychania;
NS nieistotne statystycznie.

Odsetek zgonów różnił się pomiędzy badaniami, wynosił od 0% w próbie Abd-Allah 1997, nawet do 50% w badaniu Gücüyener 1995.

W badaniu Singhi 1999 nie wykazano istotnych różnic w częstości zgonów między pacjentami leczonymi IVIG, a chorymi bez takiej terapii, 4,5% vs 18%, RR = 0,25 (95% CI: 0,04; 1,78).

1.7. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna – badania z randomizacją

1.7.1. Opis metodyki włączonych badań

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 badania z randomizacją, *Hughes 2001* i *Thompson 1996*, w których oceniano efektywność ludzkiej dożyłnej immunoglobuliny (IVIG, z ang. *intravenous immunoglobulin*) – produktu Sandoglobulin P®, u chorych na przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (CIDP, z ang. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*). Obydwa badania były podwójnie ślepymi próbami prowadzonymi w układzie naprzemiennym (*cross-over*). W badaniu *Hughes 2001* porównywano skuteczność i bezpieczeństwo dożyłnej immunoglobuliny wobec prednizolonu podawanego doustnie, natomiast w próbie *Thompson 1996* IVIG porównywano z placebo. Oprócz oceny efektów leczenia IVIG u chorych na CIDP, którzy nie otrzymali wcześniej takiej terapii, autorzy badania *Thompson 1996* mieli również na celu sprawdzenie czy efekt leczenia utrzymuje się w czasie. W badaniu zaplanowano drugi etap, brali w nim udział chorzy, u których po stwierdzonej odpowiedzi na leczenie nastąpił nawrót choroby, po podaniu kolejnego cyklu IVIG przydzielano ich do dwóch grup, w których otrzymywali do 8 wlewów przypisanej interwencji (IVIG lub placebo, z utrzymaniem podwójnego zaślepienia) w odstępach 3-tygodniowych (łącznie 24 tygodnie).

Obydwie próby charakteryzowały poważne ograniczenia metodyczne, które znacząco zmniejszały ich jakość i wiarygodność oraz uniemożliwiały wykazanie założonej hipotezy (istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami).

W trakcie badania *Thompson 1996*, gdy 7 chorych poddanych już było randomizacji, autorzy podobnego badania *Hahn 1994* przedstawili wyniki wskazujące na istotną korzyść z terapii IVIG (inna niż Sandoglobulin P® immunoglobulina, badanie nie opisywane w niniejszym raporcie), co spowodowało że kontynuacja badania była niepotrzebna i nieetyczna (nie włączono kolejnych osób). Dalsza rekrutacja do badania *Thompson 1996* została przerwana, badanie zakończono przedwcześnie, a analizę wykonano w mniejszej liczbie populacji niż ogólnie zaplanowano (oszacowano, że do wykazania założonej hipotezy potrzeba włączyć 15 chorych). W związku z powyższym w badaniu nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy IVIG, a placebo, jednak autorzy zaznaczają, że u żadnego chorego w trakcie podawania placebo odpowiedź nie była lepsza niż w trakcie IVIG. Biorąc pod uwagę udowodnioną (np. w badaniu *Hahn 1994*) ogólną skuteczność terapii immunoglobulinami dożyłnymi w analizowanej populacji, można przypuszczać, że kontynuacja badania *Thomson 1996* (włączenie większej liczby chorych) umożliwiłaby wykazanie istotnych różnic wskazujących na istotnie lepszą skuteczność konkretnego produktu IVIG (Sandoglobulin P®) wobec placebo.

Badanie *Hughes 2001* nie było zaprojektowane w sposób umożliwiający z wystarczającą mocą wykrycie równoważności prednizolonu i IVIG. W próbie założono włączenie około 40 pacjentów w czasie 3 lat rekrutacji, jednak badanie opóźniono z administracyjnych przyczyn i konieczne było jego zakończenie po włączeniu 32 chorych. Ponadto analizę wykonano w populacji 24 chorych (75%), którzy ukończyli 2 tygodnie stosowania obu interwencji, a 8 chorych (25% – duży odsetek populacji ogólnej) nie otrzymało drugiego cyklu przydzielonej interwencji (przyczyny, Tabela 34), co dodatkowo zmniejszyło jego moc statystyczną. Autorzy badania stwierdzili, że wycofanie 8 chorych z analizy mogło być przyczyną nie wykazania istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami, dla których obserwowano trend wskazujący na wyższą skuteczność IVIG w porównaniu do prednizolonu. Autorzy wykonali dodatkową analizę dla głównego punktu końcowego (ocena zmian stopnia niepełnosprawności), w której uwzględnili wyniki tylko pierwszego cyklu IVIG vs prednizolon w populacji ITT (17 vs 15), w której również zaobserwowano trend wskazujący na większą skuteczność IVIG, jednak wynik nie uzyskał progu istotności statystycznej. Autorzy badania przypuszczali, że większa próba umożliwiłaby potwierdzenie tej tezy z wystarczającą mocą statystyczną.

W obydwu próbach podano informacje o sposobie finansowania. Szczegółowe dane dotyczące metodyki obu badań zawiera tabela poniżej.

Tabela 32. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu CIDP.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczba uczestników grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Hughes 2001</i> (IVIG vs PRED)	hipoteza wyższości (<i>superiority</i>)	IIA / 5 (R2;B2;W1)	6 tyg. dla każdej z interwencji*	tak	32**	analiza skuteczności w pop. poddanej która ukończyła ≥ 2 tyg. obu interwencji (N = 24); analiza bezpieczeństwa w pop. poddanej leczeniu (30 vs 27)	9 (Europa)	Novartis i the Guillain-Barré Syndrome Support Group
<i>Thompson 1996</i> (IVIG vs placebo)	hipoteza wyższości (<i>superiority</i>)	IIA / 4 (R1;B2;W1)	4 tyg. dla każdej z interwencji + 24 tyg. w 2. etapie^	tak	7^^	analiza skuteczności w całej włączonej populacji; nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa	brak danych	the Muscular Dystrophy Group of Great Britain, the Guillain-Barré Syndrome Support Group of the United Kingdom i the Wellcome Research Foundation

* 6 tygodni jednej interwencji, potem 4-tygodniowy okres wypłukiwania leków (*washout period*) i kolejne 6 tygodni drugiej interwencji;

** 17 chorych włączonych do schematu IVIG → PRED, 15 do schematu PRED → IVIG;

- ^ 1. etap: 5 dni podawania interwencji i 4 tygodnie obserwacji, potem zmiana interwencji i również 5 dni podawania i 4 tygodnie obserwacji; 2. etap: 24 tygodnie obserwacji (8 wlewów leków co 3 tygodnie);
^^ część chorych otrzymywała interwencje w schemacie IVIG → placebo (N = 2), a część placebo → IVIG (N = 5);
IVIG immunoglobulina dożylna (produkt Sandoglobulin®); PRED prednizolon.

Obydwie próby były poprawnie zaprojektowanymi badaniami z randomizacją, w których utrzymywano podwójne zaślepienie za pomocą dopasowanego placebo (Tabela 33). Badanie *Hughes 2001* uzyskało maksymalną liczbę punktów w skali Jadad (5 punktów, bardzo dobra jakość badania), natomiast ze względu na brak opisu sposobu randomizacji ocenę próby *Thompson 1996* obniżono o 1 punkt i przydzielono jej 4 punkty (co wskazuje dobrą jakość próby).

Tabela 33. Wynik oceny jakości badań *Hughes 2001* i *Thompson 1996* według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
<i>Hughes 2001</i>	tak	randomizacja do dwóch sekwencji podawania leków za pomocą sekwencji liczb losowych dostarczonych przez statystyka; czynniki stratyfikacji: ośrodek, bloki po 2 zgodnie z sekwencjami	podwójne	dopasowane placebo (dożylny wlew placebo i tabletki placebo)	tak
<i>Thompson 1996</i>	tak	brak opisu	podwójne	podwójne zaślepienie utrzymywane za pomocą dopasowanego placebo (podwójne maskowanie)	tak

W obu badaniach przedstawiono liczby chorych na poszczególnych etapach: ilu chorych otrzymało pierwszy cykl terapii, ilu otrzymało drugi cykl po zmianie interwencji (*cross-over*). W obu badaniach nie utracono żadnego chorego z obserwacji. Szczegółowy opis przepływu chorych w badaniach znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 34. Przepływ chorych w badaniach *Hughes 2001* i *Thompson 1996*.

Badanie	Chorzy poddani randomizacji		Chorzy poddani leczeniu	Utrata z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>)
	ogółem	kolejność interwencji		
<i>Hughes 2001</i>	N = 32	IVIG → PRED: 17 PRED → IVIG: 15	1. cykl: 17 (100%) vs 15 (100%)	0
			2. cykl: 12 (70,6%*) vs 13 (86,7%*)	
<i>Hughes 2001</i>	N = 32	IVIG → PRED: 17 PRED → IVIG: 15	Ukończenie 2 tyg. obserwacji po 2. cyklu [N = 24 (75%*): 12 (70,6%*) vs 12 (80%*); 8 chorych wycofano z badania przed ukończeniem 2-tyg. okresu obserwacji po drugim cyklu terapii^	0
<i>Thompson 1996</i>	N = 7	IVIG → placebo: 2 placebo → IVIG: 5	1. cykl: 7 2. cykl: 7 do 2. etapu badania włączono 1 chorego	0

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ n = 6 ze schematu IVIG → PRED (u 3 chorych dalsza terapia nie była potrzebna, więc nie podano drugiej interwencji; 1 chory wykazywał poprawę 2 tyg. po podaniu IVIG, ale po 4 tyg. pogorszyło mu się, wycofano go z badania i podano mu IVIG bez zaślepienia i uzyskał po-

nownie poprawę, pacjent nie rozpoczął drugiej interwencji, kolejny chory uzyskał poprawę na IVIG, a po zmianie interwencji na prednizolon po tygodniu stosowania stwierdzono znaczne pogorszenie i wycofano go z badania i podano IVIG, u ostatniego po 4 tyg. stwierdzono raka płuc i wycofano go z badania); n = 2 PRED → IVIG (u jednego chorego rozwinęła się psychoza, a u drugiego ocena stopnia niepełnosprawności nie zmieniła się po 6 tyg. terapii prednizolonem, ale chory wycofał się z drugiego cyklu terapii).

1.7.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.7.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniach *Hughes 2001* i *Thompson 1996* uczestniczyli chorzy na CIDP. W drugiej próbie podano jedynie, że diagnoza choroby musiała być stwierdzona na podstawie kryteriów klinicznych, neurofizjologicznych i badania płynu mózgowo-rdzeniowego. Z kolei w próbie *Hughes 2001* przedstawiono szczegółowe kryteria selekcji dotyczące diagnozy choroby i stanu klinicznego pacjenta (patrz Tabela 35). Włączano chorych z postępującymi lub nawracającymi zaburzeniami motorycznymi i sensorycznymi w więcej niż jednej kończynie, ze zmniejszonymi odruchami ścięgnistymi lub jego całkowitym brakiem, oraz liczbą białych krwinek na mikrolitr CSF < 10. Podano, że chorzy musieli spełniać kryteria INCAT dotyczące diagnozy CIDP (przedstawiono je w Tabela 36). Chorzy musieli mieć także stwierdzoną istotną niepełnosprawność górnej lub dolnej kończyny, ze stabilną lub pogarszającą się kondycją kliniczną, bez wykazywania spontanicznej poprawy.

Również pod względem kryteriów wykluczenia autorzy badania *Hughes 2001* przedstawili szczegółową listę dotyczącą chorób towarzyszących, których obecność była czynnikiem wykluczającym z udziału w badaniu (m.in. choroby ogólnoustrojowe, ciężkie schorzenia towarzyszące lub deficyt neurologiczny, znaczące upośledzenie oddychania czy zespół czysto ruchowy), natomiast w próbie *Thompson 1996* podano jedynie, że wykluczano pacjentów z ogólnoustrojowymi chorobami towarzyszącymi oraz z obecnymi paraproteinami w surowicy.

Ponadto do badania *Hughes 2001* nie włączano pacjentów leczonych wcześniej sterydami, IVIG, z wykonaną plazmaferezą lub stosujących jakiegokolwiek leki immunosupresyjne w czasie 6 tygodni przed randomizacją (z wyjątkiem leczenia azatiopryną w niezmiennym dawkowaniu przez 6 miesięcy) oraz z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia IVIG lub prednizolonem.

W poniższych tabelach (Tabela 35 i Tabela 36) przedstawiono szczegółowe kryteria selekcji przyjęte w obu badaniach.

Tabela 35. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu CIDP.

Hughes 2001	Thompson 1996
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • diagnoza CIDP postawiona przez neurologa • postępujące lub nawracające zaburzenia motoryczne i sensoryczne w > 1 kończynie wynikające z neuropatii rozwijającej się > 2 miesiące • zmniejszone lub brak odruchów ścięgniastych (<i>tendon reflexes</i>) • < 10 białych krwinek/μl w CSF (badanie CSF zalecane, ale nie obowiązkowe) • spełnienie kryteriów INCAT dla CIDP (<i>patrz Tabela 36</i>) • istotna niepełnosprawność czynności górnej lub dolnej kończyny (niepełnosprawność górnej kończyny ≥ 2. stopnia lub nogi ≥ 1. stopnia) • stabilna lub pogarszająca się kondycja kliniczna (bez spontanicznej poprawy) 	<ul style="list-style-type: none"> • diagnoza CIDP na podstawie kryteriów klinicznych, neurofizjologicznych i badania CSF
Kryteria wykluczenia	
Choroby towarzyszące	
<ul style="list-style-type: none"> • towarzyszące choroby ogólnoustrojowe, przy których może występować neuropatia, takie jak rak, toczeń rumieniowaty układowy, cukrzyca, gammapatia monoklonalna (paraproteinemia) wykrywana za pomocą konwencjonalnej elektroforezy na żelu agarozowym wysokiej rozdzielczości, zakażenie HIV • ciężkie schorzenia towarzyszące lub deficyt neurologiczny (<i>neurological deficit</i>) w stopniu kolidującym z leczeniem, włączając aktywną chorobę wrzodową żołądka i dwunastnicy, niewydolność nerek, wskazania do stosowania sterydów lub reakcja alergiczna na IVIG w wywiadzie • znaczące upośledzenie oddychania • zespół czysto ruchowy (<i>pure motor syndrome</i>) spełniający kryteria wieloogniskowej neuropatii ruchowej z blokiem przewodzenia 	<ul style="list-style-type: none"> • towarzyszące choroby ogólnoustrojowe • obecność paraprotein w surowicy
Wcześniejsza terapia	
<ul style="list-style-type: none"> • leczenie sterydami, IVIG, wykonana plazmafereza lub stosowanie jakiegokolwiek leku immunosupresyjnego w czasie 6 tygodni przed randomizacją, z wyjątkiem leczenia azatiopryną w niezmienionym dawkowaniu przez 6 miesięcy (i oczekiwanym dalszym takim dawkowaniu) • wcześniejsze niepowodzenie leczenia IVIG lub prednizolonu 	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano
Dodatkowe kryteria wykluczające udział w badaniu	
<ul style="list-style-type: none"> • wiek < 18 lat • ciąża lub jej planowanie 	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano

Tabela 36. Kryteria INCAT dla CIDP.

Kryteria INCAT dla CIDP (<i>multifocal demyelinating polyradiculoneuropathy</i>)	
1. częściowy blok przewodzenia lub czasowe rozproszenie impulsu nerwowego (<i>abnormal temporal dispersion of conduction</i>) w ≥ 2 nerwach oraz istotnie zredukowana szybkość przewodzenia (<i>conduction velocity</i>) lub istotnie wydłużona dystalna latencja ruchowa (<i>distal motor latency</i>) lub brak lub istotne wydłużenie minimalnego opóźnienia fali F w ≥ 1 innym nerwie	
lub	
2. w przypadku braku bloku lub zaburzeń przewodzenia, istotna redukcja szybkości przewodzenia lub istotnie wydłużona dystalna latencja ruchowa (<i>distal motor latency</i>) lub brak lub istotne wydłużenie minimalnego opóźnienia fali F w ≥ 3 nerwach	
lub	

Kryteria INCAT dla CIDP (*multifocal demyelinating polyradiculoneuropathy*)

3. w przypadku stwierdzenia istotnych zaburzeń neurofizjologicznych tylko w 2 nerwach, obecna musi być jednoznaczne potwierdzenie histologicznie demielinizacji lub zdemielinizowane włókna nerwowe w biopsji nerwu

Wykonywano pomiary nerwów po obu stronach (chyba że wystarczyło spełnienie przez mniejszą liczbę nerwów):

- nerw pośrodkowy (*median*) (nadgarstek, łokieć, pacha),
- nerw łokciowy (*ulnar*) (nadgarstek, łokieć, pacha, punkt Erba),
- nerw strzałkowy wspólny (*peroneal*) (kostka, poniżej głowy kości strzałkowej, ponad głowę kości strzałkowej),
- nerw piszczelowy (*tibial*) (kostka, dół podkolanowy).

Nagrano 10 kolejnych fal F z każdego z nerwów i zmierzono minimalną latencję (opóźnienie).

Definicje:

- Częściowy blok przewodzenia (*partial conduction block*): < 15% zmiana w czasie trwania impulsu pomiędzy końcem proksymalnym i dystalnym i > 20% zmniejszenie w powierzchni wychylenia ujemnego i amplituda między wychyleniami
- Czasowe rozproszenia impulsu nerwowego i prawdopodobny blok przewodzenia (*abnormal temporal dispersion and possible conduction block*): > 15% zmiana w czasie trwania impulsu pomiędzy końcem proksymalnym i dystalnym i > 20% zmniejszenie w powierzchni wychylenia ujemnego i amplituda między wychyleniami pomiędzy końcem proksymalnym i dystalnym; w celu potwierdzenia tego parametru konieczne jest wykonanie dodatkowych badań takich jak stymulacja krótszych fragmentów nerwu lub monitorowanie pojedynczych jednostek ruchowych mięśnia
- Istotnie zredukowana szybkość przewodzenia (*significantly reduced conduction velocity*): < 80% DGN lub < 70% DGN, gdy amplituda dystalnej składowej potencjału czynnościowego wzbudzającego ruch mięśnia < 80% wartości prawidłowej
- Istotnie wydłużona dystalna latencja ruchowa (*significantly prolonged distal motor latency*): > 125% GGN lub > 150% GGN jeśli amplituda < 80% wartości prawidłowej
- Istotne wydłużenie minimalnego opóźnienia fali F (*significantly delayed minimum F wave latency*): > 120% GGN lub > 150% GGN jeśli amplituda < 80% wartości prawidłowej

1.7.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Obydwie włączone próby były badaniami prowadzonymi w układzie naprzemiennym. W *Hughes 2001* uczestniczyło 32 pacjentów, 17 było przydzielonych do grupy otrzymującej w pierwszym cyklu IVIG a potem prednizolon (IVIG → PRED), a 15 do grupy z odwrotną kolejnością podawania interwencji (PRED → IVIG). Autorzy badania nie podali informacji o obecności lub braku różnic w wyjściowych charakterystykach pacjentów w obu grupach. Z kolei do badania *Thompson 1996* włączono 7 chorych (2 otrzymało najpierw wlew IVIG, a 5 placebo, w drugim cyklu odwrotnie), a autorzy przedstawili charakterystykę każdego pacjenta oddzielnie (konieczne było samodzielne obliczenie wartości średnich i procentowych dla całej grupy). Tabela 37 zawiera wyjściową charakterystykę pacjentów włączonych do obu badań.

Tabela 37. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu CIDP.

Badanie	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	Odpowiedź na wcześniejsze leczenie, n (%)
IVIG → PRED	17	55,8 (16,2)	12 (70,6%*)	5,3 (7,8)	nawrót: 10 (58,8%*) progresja: 7 (41,2%*)
<i>Hughes 2001</i> PRED → IVIG	15	52,1 (18,3)	9 (60,0%*)	5,2 (6,5)	nawrót: 10 (66,7%*) progresja: 5 (33,3%*)
ogółem	32	54,1 (17,1)	21 (65,6%*)	5,2 (7,1)	nawrót: 20 (62,5%*) progresja: 12 (37,5%*)

Badanie	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	Odpowiedź na wcześniejsze leczenie, n (%)
<i>Thompson 1996</i>	7	46,1 (17,6)*	6 (85,7%)*	7,8 (2,9)*	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu badaniach uczestniczyli dorośli chorzy na CIDP, w próbie *Hughes 2001* średni wiek włączonych pacjentów wynosił ponad 50 lat, a w *Thompson 1996* 46,1 lat. W obu badaniach większą część uczestników stanowili mężczyźni, 65,6% w *Hughes 2001* i aż 85,7% w *Thompson 1996* (do badania włączono tylko 1 kobietę). Średni czas trwania CIDP wynosił 5,2 lata u pacjentów z badania *Hughes 2001* i 7,8 lat w *Thompson 1996*. W badaniu *Hughes 2001* większość (62,5%) włączonych chorych miało nawrót choroby po wcześniejszej terapii, u pozostałych wystąpiła progresja (37,6%).

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

W badaniach interwencją poddawaną ocenie efektywności była ludzka dożylna immunoglobulina (IVIG) – produkt Sandoglobulin P®. Lek ten podawano w całkowitej dawce 2 g/kg masy ciała chorego, z tym, że w próbie *Hughes 2001* dawkę taką podano w czasie dwóch kolejnych dni (po 1 g/kg mc. dziennie) lub w ciągu 24 godzin, natomiast w próbie *Thompson 1996* lek podawano w czasie 5 kolejnych dni w dawce 0,4 g/kg mc. dziennie (szczegółowy opis zawiera Tabela 38) – oba schematy podawania były zgodne z założeniami projektu lekowego (*PPL 2014*).

W badaniu *Hughes 2001* komparatorem dla IVIG był doustnie podawany prednizolon (PRED) podawany przez 6 tygodni w dawce zmniejszającej się – dawkowanie rozpoczynano od podawania 60 mg leku dziennie przez 2 tygodnie, a następnie dawkę zmniejszano co tydzień o 10 mg (40 mg, 30 mg, 20 mg i 10 mg). Celem utrzymania podwójnego zaślepienia wprowadzono placebo dopasowane do immunoglobuliny oraz placebo dopasowane do prednizolonu. Chorzy w wyniku randomizacji byli przydzieleni do grupy IVIG → PRED, otrzymywali oni w pierwszym cyklu immunoglobulinę, lub do grupy PRED → IVIG, wówczas pacjenci rozpoczynali terapię od cyklu prednizolonu. Po 6 tygodniach terapii (przed podaniem drugiej interwencji) zaczynał się 4-tygodniowy okres wypłukiwania leków (*washout period*), a następnie podawano drugi cykl terapii, ale ze zmienioną interwencją (*cross-over*) – pacjenci z grupy IVIG → PRED, otrzymywali prednizolon, a z grupy PRED → IVIG, immunoglobulinę. Jednak drugi cykl terapii stosowano tylko u chorych, u których w ocenie neurologa było konieczne (szczegóły w tabeli poniżej).

Z kolei w próbie *Thompson 1996* immunoglobulinę porównywano z placebo, również przy utrzymaniu podwójnego zaślepienia. W badaniu tym wprowadzono dwa etapy, w pierwszym porównywano efektywność cyklu terapii IVIG vs placebo w układzie naprzemiennym (po 1. cyklu wprowadzano 4-

tygodniowy okres wypłukiwania, a następnie zmieniano interwencję na przeciwną). Natomiast w drugim etapie badania sprawdzano czy efekt utrzymuje się w czasie. Włączani byli do niego pacjenci, u których po odpowiedzi w pierwszym etapie wystąpił nawrót choroby. Pacjentów losowo przydzielano do IVIG lub placebo, ale podawanych w pojedynczych wlewach co 3 tygodnie. Etap ten trwał do 24 tygodni (do 8 wlewów), szczegóły zaprezentowano poniżej w tabeli.

Tabela 38. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu CIDP.

Badanie	Opis interwencji stosowanej w badaniach
<p>Hughes 2001</p>	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG: produkt Sandoglobulin®, ludzka immunoglobulina dożylna w dawce 1,0 g/kg podawana w 2 kolejnych dniach lub 2,0 g/kg w ciągu 24 h; • placebo dopasowane do immunoglobuliny: dożylny wlew zawierający albuminę o stężeniu 6 mg/ml, wyglądem identyczny jak wlew IVIG oraz tabletki placebo dopasowane do prednizolonu • PRED: doustny prednizolon w dawce 60 mg codziennie rano przez 2 tygodnie i następnie podawanie dawek zmniejszających się co tydzień: 40 mg, 30 mg, 20 mg i 10 mg, łącznie 6 tygodni <p>Po zakończeniu pierwszego etapu badania (podawanie pierwszej interwencji) założono 4-tygodniowy okres wypłukiwania leków (<i>washout period</i>), przed podaniem drugiej interwencji (drugi etap badania). Jeśli u chorego w trakcie pierwszego etapu badania wystąpiła tak duża poprawa, że dalsze leczenie nie było konieczne (ocena neurologa), dalsze leczenie było ono wstrzymywane, aż do momentu kiedy było potrzebne. Jeśli u chorego wystąpiło pogorszenie po rozpoczęciu terapii w pierwszym etapie, neurolog mógł zdecydować o zmianie interwencji na drugą (pod warunkiem, że od rozpoczęcia pierwszej interwencji minęło ≥ 2 tygodnie). Pogorszenie choroby musiało być potwierdzone za pomocą obiektywnej oceny objawów: pogorszenie o 1 punkt w ocenie niepełnosprawności ręki lub nogi. Jeśli u chorego wystąpiło pogorszenie również po zmianie interwencji rezygnowano z zaślepienia i dopuszczano podanie odpowiedniej terapii.</p> <p><u>Grupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IVIG → PRED: w pierwszym etapie podawano immunoglobulinę (+ placebo doustnie), w drugim prednizolon (+ placebo dożylnie) ▪ PRED → IVIG: w pierwszym etapie podawano prednizolon (+ placebo dożylnie), w drugim immunoglobulinę (+ placebo doustnie) <p>Dodatkowe leczenie: nie podano informacji.</p>
<p>Thompson 1996</p>	<p>1. etap</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVIG: produkt Sandoglobulin®, ludzka immunoglobulina dożylna w dawce 0,4 g/kg mc. dziennie przez 5 kolejnych dni; • placebo dopasowane do immunoglobuliny: dożylny wlew zawierający albuminę, wyglądem identyczny jak wlew IVIG <p><u>Grupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IVIG → placebo: w pierwszym etapie podawano immunoglobulinę, w drugim placebo ▪ placebo → IVIG: w pierwszym etapie podawano placebo, w drugim immunoglobulinę <p>Przed zmianą interwencji chorzy obserwowani byli przez 4 tygodnie. Jeśli u chorego w trakcie pierwszego etapu badania wystąpiła tak duża poprawa, że dalsze leczenie nie było konieczne (ocena neurologa), było ono wstrzymywane aż do momentu kiedy było potrzebne. 28 dni po drugim wlewie wykonywano ocenę czy chory wykazał wyższą odpowiedź na pierwszy czy drugi wlew.</p> <p>2. etap</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy, u których po stwierdzonej odpowiedzi na leczenie nastąpił nawrót choroby otrzymywali IVIG 0,4 g/kg mc. dziennie przez 5 kolejnych dni bez wprowadzonego zaślepienia interwencji, a następnie w wyniku randomizacji przydzielani byli do IVIG (pojedyncza dawka 0,4

Badanie	Opis interwencji stosowanej w badaniach
	<p>g/kg mc. co 3 tygodnie) lub placebo (albumina co 3 tygodnie), 8 wlewów (łącznie 24 tygodnie), z utrzymaniem podwójnego zaślepienia. Chorzy byli monitorowani przed każdym wlewem i jeśli zaobserwowano u nich pogorszenie powyżej określonego progu stwierdzano niepowodzenie leczenia i rozpoczynano terapię IVIG 0,4 g/kg mc. dziennie przez 5 kolejnych dni a następnie placebo lub IVIG co 3 tygodnie.</p> <p>Dodatkowe leczenie: nie podano informacji.</p>

1.7.4. Skuteczność kliniczna

W obydwu badaniach oceniane interwencje porównywano w układzie naprzemiennym. W badaniu *Hughes 2001* dożylną immunoglobulinę porównywano z prednizolonem (IVIG vs PRED), natomiast w *Thompson 1996* immunoglobulinę porównywano z placebo (IVIG vs PBO). Autorzy pierwszej próby analizę skuteczności przedstawili dla pacjentów, którzy ukończyli przynajmniej 2 tygodnie terapii obydwoma interwencjami (łącznie 24 chorych spośród 32 rozpoczynających pierwszy cykl leczenia). Natomiast w badaniu *Thompson 1996* wszyscy włączeni chorzy (N = 7) otrzymali obydwa cykle interwencji, a do drugiego etapu, oceniającego utrzymywanie się długoterminowej odpowiedzi włączono 1 chorego. Wyniki analizy skuteczności przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

W badaniu *Thompson 1996* otrzymane wyniki od chorych porównywano z prawidłowymi wartościami odniesienia. Wartości referencyjne (tzw. prawidłowe) uzyskano poprzez przeprowadzenie pomiarów w populacji 10 zdrowych osób dopasowanych pod względem wieku i płci do populacji włączonej do badania.

Należy zaznaczyć, że obydwie próby charakteryzowały poważne ograniczenia metodyczne, które znacząco zmniejszały ich jakość i wiarygodność oraz uniemożliwiały wykazanie założonej hipotezy (istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami). Szczegółowo opisano je w opisie metodyki, rozdział 1.7.1. Z tego względu do wyników obu badań należy podchodzić z ostrożnością.

1.7.4.1. Ocena stopnia niepełnosprawności wg skali INCAT

Zmianę wyniku oceny stopnia niepełnosprawności w skali INCAT przedstawili autorzy badania *Hughes 2001*. Skala ocenia sprawność ramion i nóg, wynik mieści się w zakresie się od 0 (brak oznak niepełnosprawności) do 10 (najcięższa niepełnosprawność). Autorzy badania podali wynik oceny niepełnosprawności w momencie randomizacji, a także ocenę u chorych, którzy ukończyli obydwa cykle terapii – wynik po 2 tygodniach terapii i pomiar wykonany po 6 tygodniach. Przedstawili również wyniki dla pierwszego cyklu terapii, 17 chorych otrzymujących IVIG i 15 chorych z doustnym prednizolonem. Wszelkie dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 39. Średnia zmiana stopnia niepełnosprawności chorych na CIDP po terapii IVIG w porównaniu do prednizolonu; badanie Hughes 2001.

Badanie	N	średnia wartość początkowa (SD)	interwencja średnia zmiana (SD)	kontrola średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)	
IVIG vs prednizolon						
Hughes 2001	po 2 tyg. terapii	24	3,75 (1,75)	-0,71 (1,27); p = 0,012	-0,58 (0,93); p = 0,005	-0,16 (-0,66; 0,35); NS
	po 6 tyg. terapii	21	bd.	-0,71 (1,19)	-0,62 (1,52)	-0,22 (-1,06; 0,62); p = 0,59
	po 2 tyg. terapii [^]	17 vs 15	IVIG: 4,11 (2,00); PRED: 3,47 (1,30)	-1,24 (1,75); p = 0,01	-0,53 (0,74); p = 0,015	-0,70 (-1,70; 0,29); p = 0,16

[^] wyniki dla pierwszego cyklu terapii;
NS nieistotne statystycznie.

- **immunoglobulina dożylna vs prednizolon**

Średni stopień niepełnosprawności w skali INCAT u 24 chorych w momencie randomizacji wynosił 3,75 (SD: 1,75) punktów. Po 2 tygodniach terapii dla obu interwencji wykazano istotne zmniejszenie niepełnosprawności, średnia zmiana wyniku po terapii IVIG wyniosła -0,71 (SD: 1,27) punktów, p = 0,012, a po terapii prednizolonem -0,58 (SD: 0,93), p = 0,005. Dla 6 tygodni terapii (dla N = 21 chorych) zmiany te wyniosły odpowiednio -0,71 (SD: 1,19) i -0,62 (SD: 1,52) punktów. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w średniej różnicy zmian wyniku oceny niepełnosprawności, MD = -0,16 (95% CI: -0,66; 0,35) punktów dla oceny IVIG vs PRED po 2 tygodniach terapii, MD = -0,22 (95% CI: -1,06; 0,62) punktów, p = 0,59 dla oceny po 6 tygodniach.

W przypadku analizy pierwszego cyklu terapii również po 2 tygodniach stosowania obu interwencji (IVIG vs PRED) wykazano istotną statystycznie poprawę wyniku oceny niepełnosprawności wewnątrz grup, -1,24 (SD: 1,75), p = 0,01 vs -0,53 (SD: 0,74), p = 0,015, ale różnica między grupami nie była statystycznie znamienne, -0,70 (95% CI: -1,70; 0,29), p = 0,16.

1.7.4.2. Odpowiedź na leczenie, długoterminowa ocena

Autorzy badania *Thompson 1996* podali dane dotyczące chorych, u których stwierdzono istotną odpowiedź na leczenie. Żeby stwierdzić odpowiedź na leczenie chory musiał spełniać przynajmniej 3 z następujących warunków:

- poprawa o 1 stopień wskaźnika poruszania się (*Ambulation Index*),
- poprawa o > 2 s szybkości 10-metrowego marszu,
- poprawa wyniku oceny siły mięśni o ≥ 4 jednostki skali MRC,
- poprawa o > 3 s wyniku 9-dołkowego testu manualnego „9-hole pegboard”,

- poprawa średniego wyniku skurczu mięśniowego dwóch oddzielnych grup mięśniowych o 10% średniej wartości prawidłowej dla danej grupy mięśni,
- poprawa sprawności ruchowej o ≥ 2 punkty w skali HMAS (*the Hammersmith Motor Ability Score*).

Autorzy badania podali, u ilu chorych stwierdzoną istotną odpowiedź na leczenie. Wyniki te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 40. Liczba i odsetek chorych z istotną odpowiedzią na leczenie w trakcie terapii IVIG vs placebo; badanie Thompson 1996.

Badanie	IVIG		placebo		RB (95% CI)
	n/N	%	n/N	%	
Thompson 1996	3/7	42,9%*	0/7	0%	7,0 (0,85; 70,57); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Istotna odpowiedź na leczenie była stwierdzona u 3 pacjentów leczonych dożylną immunoglobuliną, podczas podawania placebo nie zaobserwowano istotnej odpowiedzi na leczenie. W badaniach EMG nie wykazano istotnych zmian u żadnego chorego.

U dwóch chorych wykazujących istotną odpowiedź na leczenie choroba była stabilna jeszcze w czasie 6 miesięcy i 1 roku po zakończeniu terapii. Tylko u 1 pacjenta rozpoczęto drugi etap badania, w którym oceniano długoterminową terapię IVIG. U tego chorego w czasie otrzymywania wlewów placebo w 3-tygodniowych odstępach stwierdzono pogorszenie stanu zdrowia i sprawności motorycznej, konieczne było rozpoczęcie u niego terapii IVIG, w czasie której ustabilizowano chorobę.

1.7.4.3. Pomiar szybkości przejścia 10 metrów

W obu badaniach oceniano sprawność chodzenia za pomocą pomiaru szybkości 10-metrowego marszu. W próbie *Hughes 2001* wynik przedstawiono w postaci zmian prędkości przejścia tego dystansu w metrach na sekundę (m/s), natomiast w badaniu *Thompson 1996* podano czas potrzebny do przejścia tego odcinka wyrażony w sekundach (s). W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla tego punktu końcowego.

Tabela 41. Zmiana szybkości przejścia 10 metrów u chorych na CIDP po terapii IVIG w porównaniu do prednizolonu lub placebo; badania Hughes 2001 i Thompson 1996.

Badanie	N	średnia wartość początkowa (SD)	interwencja	kontrola	MD (95% CI)	
			średnia zmiana (SD)	średnia zmiana (SD)		
IVIG vs prednizolon [m/s]						
<i>Hughes 2001</i>	po 2 tyg. terapii	24	bd.	0,01 (0,01)	0,01 (0,02)	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,75

Badanie	N	średnia wartość początkowa (SD)	interwencja średnia zmiana (SD)	kontrola średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)
IVIG vs placebo [s]					
<i>Thompson 1996</i>	po 2 tyg. terapii 7	11,7 (8,0)*; mediana 8 (zakres: 6-27)*	-2,6 (6,0)*; mediana -1 (zakres: -16 do 1)*	0,9 (1,5)*; mediana 0 (zakres: 0-4)*	-3,5*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

- immunoglobulina dożylna vs prednizolon**

W badaniu *Hughes 2001* średnia zmiana szybkości przejścia 10 metrów po 2 tygodniach terapii w porównaniu do wartości początkowej była podobna dla obu interwencji, 0,01 (SD: 0,01) dla IVIG i 0,01 (SD: 0,02) dla prednizolonu. Średnia różnica zmian wyniosła 0,00 (95% CI: -0,01; 0,01), a wynik nie był istotny statystycznie, $p = 0,75$.

- immunoglobulina dożylna vs placebo**

Na początku badania *Thompson 1996* średni czas przejścia 10 metrów przez pacjentów wynosił 11,7 (SD: 8,0) sekund, zakres 6-27 sekund. Po 2 tygodniach terapii IVIG średni czas przejścia tego odcinka zmniejszył się o 2,6 (SD: 6,0) sekund, zakres zmiany od -16 s do +1 s. U jednego chorego poprawa była istotna (o 16 sekund). Z kolei w trakcie podawania placebo średnia zmiana była dodatnia (co oznacza pogorszenie) i wyniosła 0,9 (SD: 1,5) sekund, zakres: 0-4 s.

1.7.4.4. Pomiar szybkości ukończenia 9-dołkowego testu manualnego

Autorzy obu badań przeprowadzali pomiar czasu wykonywania 9-dołkowego testu manualnego („9-hole pegboard”). Wyniki dla tego punktu końcowego zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 42. Zmiana szybkości ukończenia 9-dołkowego testu manualnego przez chorych na CIDP po terapii IVIG w porównaniu do prednizolonu lub placebo; badania *Hughes 2001* i *Thompson 1996*.

Badanie	N	średnia wartość początkowa (SD)	interwencja średnia zmiana (SD)	kontrola średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)
IVIG vs prednizolon [s]					
<i>Hughes 2001</i>	po 2 tyg. terapii 24	bd.	-1,64 (3,87)	-2,40 (6,45)	0,76 (-2,24; 3,76), $p = 0,70$
IVIG vs placebo [s]					
<i>Thompson 1996</i>	po 2 tyg. terapii 7	26,0 (3,8)*; mediana 26 (zakres: 22-31)	0,9 (10,5)*; mediana -2 (zakres: -7 do 24)	0,3 (4,1)*; mediana -1 (zakres: -3 do 9)	0,6*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

- **immunoglobulina dożylna vs prednizolon**

W badaniu *Hughes 2001* w trakcie terapii IVIG oraz prednizolonem wykazano poprawę sprawności manualnej pacjentów, średnie zmiany czasu wykonywania 9-dołkowego testu manualnego wyniosły odpowiednio -1,64 (SD: 3,87) i -2,40 (SD: 6,45) sekund. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie, MD = 0,76 (95% CI: -2,24; 3,76) sekundy, p = 0,70.

- **immunoglobulina dożylna vs placebo**

Średni czas wykonywania 9-dołkowego testu manualnego na początku badania *Thompson 1996* wynosił 26,0 (SD: 3,8) sekund, zakres: 22-31 s. Po 2 tygodniach terapii dla obu interwencji średnia zmiana czasu była dodatnia (pogorszenie), odpowiednio 0,9 (SD: 10,5) i 0,3 (SD: 4,1) sekund, ale zmiany dla poszczególnych chorych były bardzo zróżnicowane, więc lepszym odwzorowaniem jest mediana. Mediany wyniosły odpowiednio -2 (zakres: -7 do 24) sekundy i -1 (zakres: -3 do 9) sekunda, i wskazywały na poprawę. Istotną klinicznie poprawę odnotowano u 2 pacjentów po terapii IVIG (skrócenie czasu wykonywania testu o 4 i 7 sekund).

1.7.4.5. Zmiana pola pod krzywą oceny stopnia niepełnosprawności w czasie

W badaniu *Hughes 2001* wykonywano ocenę stopnia niepełnosprawności w czasie: pomiary w momencie włączenia oraz po 2, 4 i 6 tygodniach leczenia. Na podstawie uzyskanych wyników wykreślono krzywą zmian stopnia niepełnosprawności i oceniono zmianę tego pola w czasie. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 43. Zmiana pola pod krzywą oceny stopnia niepełnosprawności w czasie u chorych na CIDP po terapii IVIG w porównaniu do prednizolonu lub placebo; badanie *Hughes 2001*.

Badanie	N	średnia wartość początkowa (SD)	interwencja średnia zmiana (SD)	kontrola średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)	
IVIG vs prednizolon [stopień/czas]						
<i>Hughes 2001</i>	po 6 tyg. terapii	24	bd.	-3,13 (5,50)	-3,88 (5,64)	0,64 (-2,15; 3,42), p = 0,64

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

- **immunoglobulina dożylna vs prednizolon**

W obydwu grupach odnotowano zmniejszenie pola pod krzywą oceny stopnia niepełnosprawności, oznaczające zmniejszenie nasilenia niepełnosprawności. Średnie zmiany po 6 tygodniach terapii wyniosły -3,13 (SD: 5,50) dla IVIG i -3,88 (SD: 5,64) dla prednizolonu. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie, MD = 0,64 (95% CI: -2,15; 3,42), p = 0,64.

1.7.4.6. Zmiana wyniku wskaźnika poruszania się

Autorzy badania oceniali zdolność pacjenta do samodzielnego poruszania się za pomocą wskaźnika poruszania się (*Ambulation Index*). Wskaźnik przyjmuje wartości od 0 (pacjent w pełni sprawny) do 9, pacjent całkowicie niezdolny do poruszania się. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Zmiana wyniku wskaźnika poruszania się u chorych na CIDP po terapii IVIG w porównaniu do prednizolonu lub placebo; badanie Thompson 1996.

Badanie	N	średnia wartość początkowa (SD)	interwencja średnia zmiana (SD)	kontrola średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)	
IVIG vs placebo						
Thompson 1996	po 2 tyg. terapii	7	3 (SD: 2)*; mediana 2 (zakres: 1-7)*	-0,1 (0,4)*; mediana 0 (zakres: -1 do 0)*	0	-0,1*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

- immunoglobulina dożylna vs placebo**

Średnia początkowa ocena zdolności poruszania się wynosiła 3 (SD: 2). Po 2 tygodniach terapii tylko u jednego pacjenta uzyskano istotną poprawę wskaźnika o 1 stopień (po terapii IVIG). U pozostałych pacjentów, zarówno dla IVIG jak i placebo, wskaźnik nie uległ zmianie.

1.7.4.7. Zmiana wyniku skali MRC

Autorzy badania Thompson 1996 ocenę siły mięśni wykonali za pomocą skali MRC (*Medical Research Council*). Skala ta ocenia grupy mięśni po obu stronach ciała, dla każdego mięśnia ocena od 0 do 5, wyższy wynik oznacza lepszą pracę i siłę mięśni. W poniższej tabeli zebrano uzyskane wyniki.

Tabela 45. Zmiana wyniku skali MRC u chorych na CIDP po terapii IVIG w porównaniu do prednizolonu lub placebo; badanie Thompson 1996.

Badanie	N	średnia wartość początkowa (SD)	interwencja średnia zmiana (SD)	kontrola średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)	
IVIG vs placebo						
Thompson 1996	po 2 tyg. terapii	7	53,0 (13,7)*; mediana 60 (zakres: 50-64)*	1,9 (3,0)*; mediana 3 (zakres: -1 do 5)*	0 (1,7)*; mediana 0 (zakres: -2 do 2)*	1,9*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

- immunoglobulina dożylna vs placebo**

Na początku badania średni wynik skali MRC wynosił 53,0 (SD: 13,7) punktów, zakres: 50-64. Po 2 tygodniach leczenia średnie zmiany wyniosły 1,9 (SD: 3,0) punktów w grupie IVIG i 0 (SD: 1,7) dla

placebo, a mediany odpowiednio 3 (zakres: -1 do 5) i 0 (zakres: -2 do 2). U dwóch chorych po stosowaniu IVIG uzyskano istotną klinicznie poprawę wyniku skali MRC.

1.7.4.8. Zmiana wyniku skali HMAS

W badaniu *Thompson 1996* sprawność ruchową pacjentów oceniano za pomocą skali HMAS (*Hammersmith Motor Ability Score*), która ocenia szereg różnych podstawowych czynności (tj. wstawanie, siadanie, chodzenie, stanie). Wyższy wynik oznacza lepszą sprawność ruchową. Dane dotyczące tego punktu końcowego zebrano poniżej w tabeli.

Tabela 46. Zmiana wyniku skali HMAS u chorych na CIDP po terapii IVIG w porównaniu do prednizolonu lub placebo; badanie *Thompson 1996*.

Badanie	N	średnia wartość początkowa (SD)	interwencja	kontrola	MD (95% CI)	
			średnia zmiana (SD)	średnia zmiana (SD)		
IVIG vs placebo						
<i>Thompson 1996</i>	po 2 tyg. terapii	7	8,4 (4,6)*; mediana 9 (zakres: 1-14)*	1,3 (2,2)*; mediana 0 (zakres: 0-5)*	0,1 (0,4)*; mediana 0 (zakres: 0-1)*	1,2*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

- **immunoglobulina dożylna vs placebo**

Średni początkowy wynik skali HMAS wynosił 8,4 (SD: 4,6) punktów, mediana 9 (zakres: 1-14). W trakcie 2 tygodni obu terapii u pacjentów wynik nie zmienił się albo uległ poprawie, średnia zmiana w grupie IVIG wyniosła 1,3 (SD: 2,2), mediana 0 (zakres: 0-5), natomiast dla placebo średnia zmiana wyniosła 0,1 (SD: 0,4), mediana 0 (zakres: 0-1). do 2). U dwóch chorych po stosowaniu IVIG uzyskano istotną klinicznie poprawę wyniku skali HMAS.

1.7.4.9. Uzyskanie poprawy skurczu mięśniowego

Autorzy badania *Thompson 1996* podali wyniki dotyczące liczby grup mięśni z > 10% poprawą średniego wyniku skurczu mięśniowego (spośród analizowanych 4 grup mięśni) u poszczególnych pacjentów. Wyniki te przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 47. Zmiana wyniku skali HMAS u chorych na CIDP po terapii IVIG w porównaniu do prednizolonu lub placebo; badanie *Thompson 1996*.

Badanie	N		interwencja	kontrola	MD (95% CI)
			średnia zmiana (SD)	średnia zmiana (SD)	
IVIG vs placebo					
<i>Thompson 1996</i>	po 2 tyg. terapii	7	1,6 (SD: 1,7)*; mediana 1 (zakres: 0-4)*	0,4 (SD: 0,5)*; mediana 0 (zakres: 0-1)*	1,2*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

- **immunoglobulina dożylna vs placebo**

Po 2 tygodniach terapii IVIG średnia liczba grup mięśni z > 10% poprawą siły wyniosła 1,6 (SD: 1,7), mediana 1 (zakres: 0-4), natomiast po 2 tygodniach terapii placebo średnia wyniosła 0,4 (SD: 0,5), mediana 0 (zakres: 0-1). do 2). U dwóch chorych po stosowaniu IVIG uzyskano istotną klinicznie poprawę skurczu mięśniowego.

1.7.5. Bezpieczeństwo

Wyniki oceny bezpieczeństwa stosowanych terapii przedstawili jedynie autorzy badania *Hughes 2001*. W badaniu tym 29 na 30 cykli (96,7%) wlewów immunoglobuliny oraz 24/27 (88,9%) cykli prednizolonu wykonanych było zgodnie z protokołem. Działania niepożądane (AEs) raportowane były z podobną częstością w trakcie obu interwencji. Wyniki dotyczące AEs raportowanych w badaniu zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 48. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi działaniami niepożądanymi w trakcie terapii IVIG vs prednizolon; badanie Hughes 2001.

AEs	IVIG, N = 30		PRED, N = 27		RR (95% CI)*
	n	%	n	%	
AES ogółem	18	60,0%*	11	40,7%*	1,47 (0,88; 2,60)*; NS
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	1^	3,3%*	1^	3,7%*	0,90 (0,10; 8,39)*; NS
Poważne (<i>serious</i>) AES	1	3,3%*	2	7,4%*	0,45 (0,06; 3,28)*; NS
Ból głowy	10	33%	7	26%	1,29 (0,59; 2,90)*; NS
Niestrawność	6	20%	4	20%	1,35 (0,45; 4,11)*; NS
Gorączka	5	17%	0	0%	9,92 (1,05; 100,51)*; NNH = 7 (3; 16)*
Wysypka	2	6%	0	0%	4,51 (0,43; 49,44)*; NS
Niedociśnienie tętnicze	1	3%	0	0%	2,70 (0,23; 32,42)*; NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ pokrzywka i psychoza odpowiednio dla IVIG i PRED;

NS nieistotne statystycznie.

Działania niepożądane odnotowano w czasie 60% cykli IVIG (18/30) i 40,7% cykli prednizolonu (11/27). Najczęściej raportowanymi AEs były ból głowy i niestrawność, które występowały z podobną częstością w trakcie podawania obu interwencji, odpowiednio 33% i 20% dla grupy IVIG i 26% i 20% dla prednizolonu. Tylko w trakcie podawania IVIG raportowano u chorych gorączkę (17%), wysypkę (6%) i niedociśnienie tętnicze (3%) – ryzyko wystąpienia gorączki okazało się znamienne statystycznie większe niż w trakcie terapii prednizolonem, RR = 9,92 (95% CI: 1,05; 100,51). Stosując u 7 chorych na

CIDP dożylną immunoglobulinę zamiast prednizolonu należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku gorączki, NNH = 7 (95% CI: 3; 16).

W trakcie stosowania obu interwencji odnotowano po jednym działaniu niepożądanym, które doprowadziło do przerwania terapii – w grupie IVIG była to pokrzywka, a w grupie prednizolonu psychoza. Poważne (*serious*) działania niepożądane odnotowano u 3 pacjentów, wszystkie w pierwszym cyklu terapii (1 vs 2, odpowiednio dla IVIG vs prednizolon). U 1 chorego 4 tygodnie po otrzymaniu IVIG wystąpiła niewydolność serca wymagająca hospitalizacji, natomiast w grupie prednizolonu u 1 chorego stwierdzono niezdiagnozowanego wcześniej raka oskrzeli, pacjenta wycofano z badania (zmarł 22 tygodnie po randomizacji), a u innego chorego rozwinęła się psychoza, w wyniku której chorego wycofano z badania. Tylko psychoza była poważnym AE uznanym za związane z leczeniem. Żadne z tej grupy AEs nie różniły się zmiernie częstością pomiędzy grupami.

1.8. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna – badania bez randomizacji

1.8.1. Opis metodyki włączonych badań

Do niniejszego raportu włączono dwa prospektywne badania (*Grehl 1997* i *Nemni 1994*) bez randomizacji i grupy kontrolnej, oceniające efektywność ludzkiej dożyłnej immunoglobuliny (IVIg, z ang. *Intravenous Immunoglobulin*) – produkt Sandoglobulin P® w populacji chorych na przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (CIDP, z ang. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*). Obydwa próby były małymi, jednośrodkowymi, europejskimi badaniami oceniającymi odpowiednio 11 i 9 pacjentów.

W badaniu *Grehl 1997* opisywano długoterminową terapię IVIg u 20 osób chorych na CIDP (również z MGUS) i MMN, jednak w niniejszym raporcie opisano wyłącznie wyniki dotyczące 11 pacjentów z CIDP (populacja docelowa). Autorzy nie podali dokładnego okresu obserwacji, jednak wiadomo że okres leczenia poszczególnych chorych wynosił do 65 miesięcy. Natomiast w próbie *Nemni 1994* planowano ocenić efektywność dożyłnej immunoglobuliny u pacjentów leczonych wcześniej prednizololem lub plazmaferezą (lub obydwoma), u których taka terapia była nieskuteczna. Średni okres obserwacji wynosił 19 miesięcy (zakres: 8-35). Badanie było finansowane przez Telethon, Italy. Autorzy próby *Grehl 1997* nie podali informacji o źródle finansowania badania.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące metodyki opisywanych badań.

Tabela 49. Charakterystyka metodyki badań bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu CIDP.

Badanie	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	Okres obserwacji	Ocena wg NICE	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Grehl 1997</i>	prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia	11	nie podano dokładnych informacji, ale czas trwania terapii wynosił do 65 miesięcy	4/8	IVA	1 (Niemcy)	brak danych
<i>Nemni 1994</i>	prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia	9	średnio 19 miesięcy (zakres: 8-35); chorzy leczeni od 1991 do 1993	6/8	IVA	1 (Włochy)	Telethon, Italy

W obydwu badaniach podawano dane dla poszczególnych pacjentów z początku okresu obserwacji i następnie z kolejnych punktów pomiarowych (opis przepływu chorych zawiera Tabela 56). W próbie *Grehl 1997* wszystkim 11 chorym podano IVIg, u dwóch pacjentów nie stwierdzono odpowiedzi i po miesiącu powtórzono cykl IVIg, nadal bez oczekiwanego efektu. U jednego pacjenta odpowiedź na leczenie IVIg wystąpiła zaraz po jej podaniu – u tego chorego odpowiedź utrzymywała się i przez

kolejne 2 lata nie było konieczności powtarzania terapii. U pozostałych chorych okres leczenia wynosił od 4 do 65 miesięcy. Również w badaniu *Nemni 1994* immunoglobulinę podano wszystkim 9 pacjentom – jeden chory uzyskał całkowitą remisję i nie było potrzeby kontynuowania u niego terapii. Drugi cykl IVIG otrzymało 8 chorych, a ocenę odpowiedzi po 8 miesiącach wykonano u 6 chorych.

Tabela 50. Przebieg chorych w badaniach *Grehl 1997* i *Nemni 1994*.

Badanie	Przebieg chorych
<i>Grehl 1997</i>	11 chorych z CIDP leczono IVIG w czasie od 2 miesięcy (2 cykle, po których nie było konieczności dalszej terapii przez 2 lata) do 65 miesięcy
<i>Nemni 1994</i>	9 chorych poddano leczeniu IVIG, drugi cykl IVIG otrzymało 8 chorych, ocenę odpowiedzi po 8 miesiącach wykonano u 6 chorych

1.8.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.8.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *Grehl 1997* włączono chorych na CIDP (w tym również z MGUS) lub MMN (populacja nie opisywana w niniejszym raporcie) leczonych dożylną immunoglobuliną. Nie przedstawiono dodatkowych kryteriów selekcji pacjentów, podano jedynie charakterystykę wyjściową włączonych chorych. Z kolei do badania *Nemni 1994* włączano pacjentów spełniających kryteria rozpoznania CIDP. Poszukiwano chorych po niepowodzeniu wcześniejszej plazmaferezy lub leczenia prednizolonem (patrz Tabela 57).

Tabela 51. Kryteria selekcji chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu CIDP.

Kryteria selekcji	Badanie <i>Grehl 1997</i>	Badanie <i>Nemni 1994</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> chorzy leczeni IVIG (w tym chorzy na CIDP, również z MGUS, oraz na MMN[^]) nie przedstawiono dodatkowych kryteriów selekcji, podano jedynie charakterystykę włączonych pacjentów 	<ul style="list-style-type: none"> spełnienie kryteriów diagnozy CIDP niepowodzenie wcześniejszego leczenia prednizolonem lub plazmaferezy
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono

[^] w niniejszym raporcie chorzy na MMN oraz pacjenci z CIDP z MGUS nie stanowili populacji docelowej, więc dane dotyczące tych chorych nie były prezentowane.

1.8.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Obydwe próby oceniały małą liczbę chorych na CIDP: 11 pacjentów w *Grehl 1997* i 9 w *Nemni 1994*. Średnia wieku pacjentów w momencie diagnozy była zbliżona i wynosiła odpowiednio 47,5 lat i 51,4 lat. Natomiast średni czas trwania choroby do momentu rozpoczęcia IVIG różnił się, u chorych z próby *Grehl 1997* był ponad dwukrotnie dłuższy niż u pacjentów z drugiego badania, odpowiednio 51,4

(SD: 67,7) miesięcy i 19,6 (SD: 15,8) miesięcy. W obydwu badaniach włączono głównie mężczyzn (70%).

Spośród 11 pacjentów z badania *Grehl 1997* 7 (63,6%) było wcześniej leczonych terapią immunosupresyjną inną niż IVIG (m.in. prednizolon, azatiopryna lub plazmafereza), u 4 pacjentów terapia była skuteczna. U 9 chorych CIDP była przewlekle postępująca (*chronic progressive*), a u 2 stopniowo postępująca (*stepwise progressive*). Natomiast spośród 9 pacjentów włączonych do badania *Nemni 1994* 6 (66,7%) było wcześniej leczonych prednizolonem (u 4 bez uzyskania żadnego efektu, a u 2 z niesatysfakcjonującą odpowiedzią), u 2 chorych (22,2%) nie uzyskano żadnej korzyści klinicznej zastosowania z plazmaferezy i prednizolonu, a u jednego chorego (11,1%) po wykonaniu plazmaferezy wystąpiło szybkie pogorszenie stanu klinicznego.

W poniższej tabeli zebrano wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne pacjentów ocenianych w obu badaniach.

Tabela 52. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu CIDP.

Badanie	N	Średni wiek w momencie diagnozy (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas trwania CIDP (SD) [mies.]	Wcześniejsze leczenie, n (%)*
<i>Grehl 1997</i>	11	47,5 (11,0)*	8 (72,7%)*	51,4 (67,7)*, (zakres: 9-234)	7 (63,6%), u 4 skuteczne
<i>Nemni 1994</i>	9	51,4 (12,7)*	6 (66,7%)*	19,6 (15,8)*, (zakres: 10-60)	prednizon: 6 (66,7%); plazmafereza: 1 (11,1%); prednizon + plazmafereza: 2 (22,2%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

W badaniach chorym na CIDP podawano ludzką dożylną immunoglobulinę, produkt Sandoglobulin P®, w dawce 0,4 g/kg masy ciała przez 5 kolejnych dni. W obydwu badaniach w razie konieczności podawanie leku powtarzano. W badaniu *Grehl 1997* zaznaczono, że jeśli objawy choroby nasiliły się, po 4 tygodniach podawano wlew 0,4 g/kg mc. IVIG. Jeśli nie zaobserwowano efektów leczniczych terapia była zatrzymana. Natomiast jeśli chory wykazywał odpowiedź na leczenie w kolejnych miesiącach kontynuowano podawanie pojedynczych wlewów IVIG w tym samym odstępie czasowym. W badaniu *Nemni 1994* u pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie po 6-10 tygodniach sprawdzano utrzymywanie się odpowiedzi, jeśli ocena w skali Rankin'a uległa pogorszeniu o ≥ 1 punkt, powtarzano cykl terapii IVIG. Dzięki temu ustalono minimalną dawkę umożliwiającą uzyskanie

odpowiedzi. W badaniach nie podano informacji o dodatkowym leczeniu stosowanym u włączonych pacjentów.

Opis interwencji stosowanej w badaniach zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Opis interwencji stosowanej w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu CIDP.

Badanie Grehl 1997	Badanie Nemni 1994
<ul style="list-style-type: none"> • IVIG: ludzka immunoglobulina dożylna, produkt Sandoglobulin®; w dawce 0,4 g/kg mc. dziennie przez 5 kolejnych dni • jeśli objawy choroby nasiliły się po 4 tygodniach powtórzono wlew IVIG w tej samej dawce • jeśli nie zaobserwowano efektów leczniczych terapia IVIG była zatrzymana • jeśli chory wykazywał odpowiedź na leczenie w kolejnych miesiącach kontynuowano podawanie pojedynczych dawek IVIG w tym samym odstępie czasowym <p>Dodatkowe leczenie: nie podano informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG: ludzka immunoglobulina dożylna, produkt Sandoglobulin®; w dawce 0,4 g/kg mc. przez 5 kolejnych dni • u chorych wykazujących odpowiedź na leczenie po 6-10 tygodniach sprawdzano utrzymywanie się odpowiedzi, jeśli ocena w skali Rankin'a uległa pogorszeniu o ≥ 1 punkt, powtarzano cykl terapii IVIG <p>Dodatkowe leczenie: nie podano informacji</p>

1.8.4. Skuteczność kliniczna

W obydwu badaniach podano oddzielnie wyniki dla poszczególnych chorych. Z tego powodu konieczne było samodzielne obliczanie zbiorczych wyników dla całej populacji. Wszelkie dane dotyczące oceny skuteczności dożylniej immunoglobuliny Sandoglobulin P® przedstawione w badaniach Grehl 1997 i Nemni 1994 zebrano w poniższej tabeli. Gdy było to możliwe obliczono średni wynik dla danych z obu badań.

Tabela 54. Skuteczność kliniczna; produkt Sandoglobulin P®; badania Grehl 1997 i Nemni 1994.

Punkt końcowy	Badanie Grehl 1997, N = 11 wynik dla populacji ogólnej*	Badanie Nemni 1994, N = 9 wynik dla populacji ogólnej*
Odpowiedź na leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź: 9/11 (81,8%), u 2 chorych brak odpowiedzi również po drugim cyklu IVIG; • średni czas do wystąpienia odpowiedzi: 6,6 (SD: 5,9) • średni czas leczenia: 27,9 mies. (zakres: 2-65), • u 7 (63,6%) chorych średni czas wolny od podawania leku (<i>treatment-free interval</i>): 42,1 miesiący (zakres: 17-63), • u 4 (36,4%) pacjentów dawkowanie IVIG na końcu obserwacji: średnia 38,5 g/mies. (zakres: 20-80), lek podawany w odstępach 5-8 tygodniowych 	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź: 7/9 (77,8%), wg skali Rankin'a (ocena 20. dnia po cyklu IVIG) • CR: 1/9 (11,1%), • oporność: 1/9 (11,1%) po dwóch cyklach, • u pozostałych 5 pacjentów konieczne było kontynuowanie IVIG

Punkt końcowy	Badanie <i>Grehl 1997</i> , N = 11 wynik dla populacji ogólnej*	Badanie <i>Nemni 1994</i> , N = 9 wynik dla populacji ogólnej*
Wynik w skali Rankin'a, średnia (SD)	<ul style="list-style-type: none"> • przed IVIG: 2,6 (0,8), (zakres: 2-4) • po IVIG: 1,3 (1,0), (zakres: 0-3) • najlepszy wynik: 1,4 (0,9), (zakres: 0-3) 	<ul style="list-style-type: none"> • przed IVIG: 4,0 (0,9), (zakres: 3-5) • po 1. cyklu IVIG: 2,6 (1,9), (zakres: 0-5) • po 2. cyklu IVIG: 2,6 (1,7), (zakres: 0-5) • po 8 mies. terapii: 2,2 (1,3), (zakres: 0-4)
Wynik skali MRC, średnia (SD)	<ul style="list-style-type: none"> • przed IVIG: 81,0 (10,9), (zakres: 61-96) • po IVIG: 92,2 (7,5), (zakres: 81-100) • najlepszy wynik: 93,3 (6,3), (zakres: 84-100) 	-
Zmiana wyniku skali oceny niepełnosprawności górnych kończyn, średnia (SD)	<ul style="list-style-type: none"> • przed IVIG: 5,1 (1,8), (zakres: 2-9) • po IVIG: 1,4 (1,8), (zakres: 0-4) • najlepszy wynik: 1,4 (1,8), (zakres: 0-4) 	-
Obiektywna poprawa kondycji klinicznej	-	6/9 (66,7%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Większość chorych na CIDP leczonych w próbie *Grehl 1997* dożylną immunoglobuliną wykazywało odpowiedź na leczenie, 9/11 (81,8%). U jednego chorego tuż po pierwszym 5-dniowym cyklu podawania IVIG uzyskano poprawę o 1 punkt w skali Rankin'a. Po kolejnym wlewie IVIG (po 4 tygodniach) kontynuacja terapii nie była już konieczna (przez kolejne 2 lata). U dwóch chorych (18,2%) nie stwierdzono żadnej poprawy po podaniu cyklu IVIG, również po kolejnym cyklu IVIG nie uzyskano odpowiedzi na leczenie. Średni czas leczenia wynosił 27,9 miesięcy (zakres: 2-65), u 7 chorych dalsza terapia nie była konieczna i okres wolny od podawania leku (*treatment-free interval*) wynosił na końcu obserwacji średnio 42,1 miesięcy (zakres: 17-63), u 4 pacjentów terapia IVIG była kontynuowana do końca obserwacji w badaniu. Dawkowanie na końcu obserwacji u tych 4 osób wynosiło średnio 38,5 g/miesiąc (zakres: 20-80), lek podawany był w odstępach 5-8 tygodniowych.

Średni wynik skali MRC oceniający siłę mięśni przed rozpoczęciem terapii IVIG w badaniu *Grehl 1997* wynosił 81,0 punktów (SD: 10,9, zakres: 61-94), po terapii IVIG uzyskano poprawę – średni wynik na końcu obserwacji wynosił 92,2 punktów (SD: 7,5, zakres: 81-100), najlepszy wynik: średnia 93,3 punktów (SD: 6,3, zakres: 84-100). Również w ocenie nasilenia objawów i niepełnosprawności górnych kończyn wykazano poprawę, średni wynik skali Rankin'a po wprowadzeniu terapii IVIG zmniejszył się z 2,6 (SD: 0,8, zakres: 2-4) do 1,3 (SD: 1,0, zakres: 0-3), a średni wynik oceny niepełnosprawności kończyn górnych zmniejszył się z 5,1 punktów (SD: 1,8, zakres: 2-9) przed podaniem IVIG do 1,4 punktów (SD: 1,8, zakres: 0-4) po terapii (jednocześnie jest to najlepszy wynik).

W badaniu *Nemni 1994* siedmiu (77,8%) z 9 pacjentów uzyskało poprawę po podaniu pierwszego cyklu IVIG. U jednego (11,1%) chorego stwierdzono całkowitą remisję, u innego po 2 cyklach IVIG stwierdzono oporność na leczenie, a u pozostałych 5 pacjentów konieczne było powtarzanie wlewów IVIG w celu utrzymania poprawy klinicznej. Średni wynik w skali Rankin'a przed rozpoczęciem terapii IVIG wynosił 4,0 (SD: 0,9). Po pierwszym cyklu IVIG średni wynik zmniejszył się do 2,6 (SD: 1,9), po

drugim cyklu średni wynik nie zmienił się 2,6 (SD: 1,7), natomiast po 8 miesiącach terapii średni wynik uległ nieznacznej poprawie, wynosił 2,2 (SD: 1,3). Pierwsze oznaki poprawy stwierdzono 3-7 dni po podaniu IVIG. Ogółem obiektywną poprawę kondycji fizycznej raportowano u 6 (66,7%) chorych.

1.8.5. Bezpieczeństwo

W próbie *Nemni 1994* nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa. Natomiast w badaniu *Grehl 1997* podano, że nie zaobserwowano żadnych ciężkich (*severe*) działań niepożądanych w trakcie 529 miesięcy terapii IVIG (bez względu na chorobę). ESR i stężenie IgG w surowicy uległy podwyższeniu w krótkim okresie po podaniu IVIG. Wszystkie pozostałe parametry laboratoryjne pozostały w zakresie normy. U żadnego chorego nie stwierdzono zapalenia wątroby. Tylko u jednej pacjentki występował ból głowy i nudności kilka godzin po codziennym wlewie IVIG, ale jednak nie były one powiązane z żadnymi reakcjami anafilaktycznymi i pacjentka odmówiła zakończenia terapii.

1.9. Miastenia – badania bez randomizacji

1.9.1. Opis metodyki włączonych badań

Odnaleziono 3 badania bez randomizacji i grupy kontrolnej oceniające ludzką dożylną immunoglobulinę (IVIG, z ang. *Intravenous Immunoglobulin*), produkt Sandoglobulin P®, u osób chorych na miastenię (MG, z ang. *Myasthenia Gravis*): *Arsura 1986*, *Arsura 1988* i *Cosi 1991*. Wszystkie próby były prospektywnymi badaniami typu *pretest-posttest* (klasyfikacja AOTM IVA), podano w nich wyniki z początku okresu (przed rozpoczęciem terapii IVIG) i z kolejnych punktów pomiaru. Badania *Arsura 1986* i *Arsura 1988* były zbliżone pod względem liczby ocenianych pacjentów (odpowiednio 12 i 9), natomiast w próbie *Cosi 1991* oceniano trochę więcej chorych, N = 37. Średni okres obserwacji w próbie *Arsura 1986* wynosił 145 dni (zakres: 20-180), w próbie *Cosi 1991* w 21. dniu po podaniu IVIG oceniano wystąpienie odpowiedzi, a ocenę jej utrzymywania się sprawdzano 60. i 180. dnia, nie podano informacji o średnim okresie obserwacji. Z kolei w badaniu *Arsura 1988* nie podano informacji o czasie trwania obserwacji.

Wszystkie próby były prowadzone w pojedynczych ośrodkach, próba *Cosi 1991* we Włoszech, a badania *Arsura 1986* i *Arsura 1988* w tym samym szpitalu w USA (z tego względu część chorych uwzględniona była w obu próbach, ale nie da się dokładnie określić którzy). W badaniach *Arsura 1986* i *Arsura 1988* uczestniczyli pacjenci hospitalizowani z powodu zaostrzenia miastonii, a w *Cosi 1991* chorzy leczeni IVIG w ostrej fazie (*acute-onset*) lub w trakcie nawrotu choroby (*acute-relapsing*) lub w jej stabilnej fazie (*stationary phase*).

W próbach *Arsura 1986* i *Arsura 1988* klasyfikację choroby oceniano według *the University of Virginia's modification of Osserman's classification*, a status funkcjonalny oceniający nasilenie objawów osłabienia mięśni odpowiadał 5-punktowej (1 – brak objawów; 5 – konieczna pomoc w oddychaniu) skali oceniającej nasilenie miastonii OGCCMS (*the Oosterhuis Global Clinical Classification of Myasthenic Severity*), użytej w badaniu *Cosi 1991*.

Tylko w próbie *Arsura 1986* podano, że badanie było w części finansowane z grantu the Maimonides Research and Development Foundation i the J. R. Aron Fund. W pozostałych próbach nie podano informacji o sposobie finansowania. Szczegóły dotyczące metodyki opisywanych badań zawiera tabela poniżej.

Tabela 55. Charakterystyka metodyki badań bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu miastonii.

Badanie	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	Okres obserwacji	Ocena wg NICE	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Arsura 1986</i>	prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia	12	20 do 180 dni (średnia 145 ± 62 dni)	6/8	IVA	1 (USA)	w części z grantu the Maimonides Research and Development Foundation i the J. R. Aron Fund
<i>Arsura 1988</i>	prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia	9	nie podano	4/8	IVA	1 (USA)	brak danych
<i>Cosi 1991</i>	prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia	37	do 180 dni po terapii IVIG*	5/8	IVA	1 (Włochy)	brak danych

* ocena odpowiedzi w 21. dniu po podaniu IVIG (do tego momentu hospitalizacja pacjentów), w 60 i 180 dniu ocena utrzymywania się odpowiedzi w czasie u chorych wykazujących odpowiedź.

W każdym z badań podano informacje o przepływie chorych (patrz Tabela 56). W próbie *Arsura 1986* skryningowi poddano 13 chorych przyjętych do szpitala z powodu zaostrzenia MG, 12 włączono do badania (u jednego pacjenta wystąpiła spontaniczna poprawa bez jakiegokolwiek leczenia). Z kolei w próbie *Arsura 1988* 16 chorych otrzymało inicjującą dawkę IVIG, jednak 7 chorych wykluczono z różnych przyczyn: u 3 chorych po dwóch cyklach IVIG nie uzyskano żadnych efektów, u 2 chorych po jednym cyklu IVIG uzyskano odpowiedź utrzymującą się > 180 dni (chorzy nie byli dalej obserwowani), a dwóch chorych wykluczono z powodu złamania protokołu. Pozostałych 9 chorych otrzymało cykle IVIG, zakres od 2 do 5 cykli (kilku z tych chorych było już wcześniej opisanych w badaniu *Arsura 1986*). Z kolei w próbie *Cosi 1991* uczestniczyło 37 pacjentów, wszyscy chorzy ocenieni byli 21. dnia pod kątem wystąpienia odpowiedzi na leczenie, natomiast dalsze wyniki (z 60. i 180. dnia) dotyczą chorych z odpowiedzią na leczenie.

Tabela 56. Przepływ chorych w badaniach *Arsura 1986*, *Arsura 1988* i *Cosi 1991*.

Badanie	Przepływ chorych
<i>Arsura 1986</i>	obserwacji pod kątem włączenia do badania poddano 13 chorych przyjętych do szpitala z powodu zaostrzenia MG, 12 włączono do badania (1 chorego wykluczono, ponieważ w trakcie obserwacji stwierdzono u niego spontaniczną poprawę)
<i>Arsura 1988</i>	16 chorych otrzymało inicjującą dawkę IVIG, 7 chorych wykluczono z różnych przyczyn; 9 chorych otrzymało kilkukrotne cykle IVIG (od 2 do 5)
<i>Cosi 1991</i>	37 chorych otrzymało terapię IVIG i było obserwowanych do 180 dni po wlewie leku

1.9.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.9.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

We wszystkich badaniach oceniano pacjentów z uogólnioną miastenią. Do badań *Arsura 1986* i *Arsura 1988* włączano chorych z zaostrzeniem MG wymagającym hospitalizacji. Chorzy, których przyjęto do szpitala z powodu zaostrzenia MG byli obserwowani przez 2-5 dni. Do obu badań włączano tylko takich chorych, którzy nie wykazywali żadnej poprawy lub stwierdzano u nich pogorszenie choroby, a nasilenie miastenii nie było związane z żadnym zakażeniem, zmianą leczenia, ani inną znaną przyczyną. Z kolei do próby *Cosi 1991* włączano chorych na miastenię, spełniających kryteria kliniczne, farmakologiczne i elektrofizjologiczne diagnozy tej choroby. W badaniu uczestniczyli pacjenci, którzy byli nieskutecznie leczeni terapią immunosupresyjną lub mieli przeciwwskazania do takiej terapii.

Tabela 57. Kryteria selekcji chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu miastenii.

Kryteria selekcji	Badanie <i>Arsura 1986</i>	Badanie <i>Arsura 1988</i>	Badanie <i>Cosi 1991</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> spełnienie kryteriów diagnozy MG zaostrzenie MG wymagające hospitalizacji 	<ul style="list-style-type: none"> spełnienie kryteriów diagnozy MG zaostrzenie MG wymagające hospitalizacji 	<ul style="list-style-type: none"> spełnienie kryteriów klinicznych, farmakologicznych i elektrofizjologicznych diagnozy MG nieskuteczne leczenie immunosupresyjne lub przeciwwskazania do niego
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono

1.9.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniach uczestniczyło ogółem 58 chorych na miastenię, w tym 12 i 9 odpowiednio w *Arsura 1986* i *Arsura 1988* oraz 37 w próbie *Cosi 1991*. Średnia wieku włączonych pacjentów była zbliżona w poszczególnych badaniach i wynosiła około 40 lat. W próbie *Arsura 1986* połowę ocenianych chorych stanowili mężczyźni, natomiast w pozostałych badaniach odsetek mężczyzn był mniejszy (33,3% i 10,8% odpowiednio w *Arsura 1988* i *Cosi 1991*). Średni czas trwania miastenii różnił się pomiędzy badaniami oraz poszczególnymi chorymi. Najdłuższy był w badaniu *Cosi 1991* – średnia 98,7 miesiąca (mediana 81, zakres: 2-384), w *Arsura 1986* średnio 52,2 miesiąca (SD: 64,6), a w *Arsura 1988* 31,9 miesiąca (SD: 33,2).

W badaniach *Arsura 1986* i *Arsura 1988* podano, że u wszystkich chorych przed rozpoczęciem IVIG stwierdzono opadanie powiek, podwójne widzenie, zaburzenia mowy, zaburzenia połykania, a u większości również osłabienie mięśni kończyn (n = 10 w *Arsura 1986*, n = 8 w *Arsura 1988*) oraz u 7 chorych z próby *Arsura 1988* obecne było osłabienie mięśni oddechowych. Osłabienie mięśni

miało zmienne nasilenie (*fluctuating weakness*), pogarszające się po ćwiczeniach fizycznych. U wszystkich chorych występowała malejąca odpowiedź na powtarzającą stymulację nerwu, z poprawą po chlorku edrofonium, oraz podwyższone miana przeciwciał anti-AChR. W próbach *Arsura 1986* i *Arsura 1988* nasilenie choroby klasyfikowano według *the University of Virginia's modification of Osserman's classification*, chorzy ocenieni na 1 lub 2 klasę mieli łagodną chorobę, a u pacjentów z oceną 3-5 choroba była ciężka i mogła zagrażać życiu. W momencie włączenia do badań *Arsura 1986* i *Arsura 1988* wszyscy chorzy mieli ocenę ≥ 3 (odpowiednio średnia 4,25 i 4,0). Również status funkcjonalny badanych pacjentów wynosił średnio około 4, czyli chorzy mieli objawy ograniczające codzienne czynności i widoczne w czasie odpoczynku. W próbie *Cosi 1991* nie podano informacji o klasyfikacji choroby, natomiast podano liczby pacjentów z poszczególną oceną nasilenia miastenii wg OGCCMS (*the Oosterhuis Global Clinical Classification of Myasthenic Severity*), która praktycznie odpowiada ocenie statusu funkcjonalnego zastosowanego w powyższych próbach. 33 (89,2%) chorych uzyskało ≥ 3 klasę nasilenia miastenii wg OCCMS, co oznacza umiarkowaną niepełnosprawność, z objawami widocznymi w czasie odpoczynku.

Do badania *Cosi 1991* włączono 11 chorych w ostrej fazie choroby ($n = 3$) lub z nawrotem ($n = 8$) (*acute-onset* lub *acute-relapsing*) i 26 w stabilnej fazie miastenii (*stationary phase*).

W badaniach uczestniczyli chorzy leczeni wcześniej różnymi metodami. Prawie wszyscy (z wyjątkiem jednego pacjenta z badania *Cosi 1991*) otrzymywali inhibitory cholinesterazy. Około połowa chorych w próbie *Cosi 1991* i ponad 60% w pozostałych badaniach otrzymywało doustny prednizon, a tymektomię wykonano odpowiednio u około 80% i 66% chorych. Ponadto u 44,4% pacjentów uczestniczących w badaniu *Arsura 1988* oddychanie było wspomagane za pomocą mechanicznej wentylacji. Około 11% pacjentów z próby *Cosi 1991* stosowało azatioprynę.

Szczegółową wyjściową charakterystykę chorych włączonych do poszczególnych badań zawiera tabela poniżej.

Tabela 58. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu miastenii.

Badanie	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas trwania MG (SD) [mies.]	Klasyfikacja choroby†, średnia (SD)	Status funkcjonalny‡, średnia (SD)	Wcześniejsze leczenie, n (%)*
<i>Arsura 1986</i>	12	47,9 (20,6)	6 (50%)	52,2 (64,6)	4,25 (0,9)	4,1 (1,0)*	inhibitory cholinoesterazy: 12/12 (100%); prednizon: 8/12 (66,7%*) ¹ ; tymektomia: 8/12 (66,7%*) ² brak kortykosteroidów: 4 (33%*)

Badanie	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas trwania MG (SD) [mies.]	Klasyfikacja choroby†, średnia (SD)	Status funkcjonalny‡, średnia (SD)	Wcześniejsze leczenie, n (%)*
Arsura 1988	9	43,6 (24,2)	3 (33,3%)	31,9 (33,2)	4,0 (0,5)	4,3 (0,7)	inhibitory cholinoesterazy: 9/9 (100%); tymektomia: 6/9 (66,7%) ³ prednizon: 6/9 (66,7%) ⁴ mechaniczna wentylacja: 4/9 (44,4%)
Cosi 1991	37	38,8 (zakres: 11-78) ⁵	4 (10,8%*)	98,7 (zakres: 2-384), mediana 81	bd.	wg OGCCMS [^] 2: 4 (10,8%*) 3: 16 (43,2%*) 4: 16 (43,2%*) 5: 1 (2,7%*)	tymektomia: 29 (78,4%) ⁶ ; chorzy w ostrej fazie MG (n = 11): inhibitory cholinoesterazy: 10 (90,9%) ⁷ ; prednizon: 6 (54,5%) ⁸ ; azatiopryna: 2 (18,2%) ⁹ chorzy w stabilnej fazie MG (n = 26): inhibitory cholinoesterazy: 26 (100%) ¹⁰ ; prednizon: 12 (46,2%*) ¹¹ ; azatiopryna: 2 (7,7%) ⁹ ; azatiopryna + prednizon: 8 (30,8%*) ¹²

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† Klasyfikacja choroby według *the University of Virginia's modification of Osserman's classification*: 1 – miastenia oczna (*oculofacial weakness*), 2 – miastenia oczna i łagodne osłabienie mięśni w obrębie kończyn i obręczy miednicowej i barkowej (*mild limb-girdle weakness*), 3 – miastenia oczna i łagodne osłabienie mięśni w obrębie kończyn i obręczy miednicowej i barkowej i osłabienie mięśni gardła (*pharyngeal weakness*), 4 – uogólnione umiarkowane osłabienie mięśni (*generalized, moderate weakness*), 5 – uogólnione, ciężkie osłabienie mięśni (*generalized, severe weakness*);

‡ Status funkcjonalny: 1 – brak objawów, z wyjątkiem osłabienia mięśni okrężnych oka (*asymptomatic, except for orbicularis oculis weakness*), 2 – objawy o niewielkim nasileniu w trakcie powtarzania ćwiczeń (*minor symptoms with repetitive exercise*), 3 – łagodna niepełnosprawność, objawy widoczne przy bardziej wymagających ćwiczeniach (*mildly disabled, symptoms readily apparent, with restriction of more demanding activities*), 4 – objawy ograniczające codzienne czynności i widoczne w czasie odpoczynku (*patients restricted in daily activities and symptomatic at rest*), 5 – całkowita zależność od wykwalifikowanej pomocy (*completely depending on skilled care for support*);

[^] nasilenie MG wg klasyfikacji OGCCMS (*the Oosterhuis Global Clinical Classification of Myasthenic Severity*): ocena od 0 do 5 punktów, odpowiada 5 stopniom nasilenia MG opisanym powyżej w ocenie status funkcjonalnego (podpunkt ‡);

¹ dawki stabilne przynajmniej przez 2 miesiące przed badaniem, średnia dawka 50,2 (SD: 50,6) mg;

² u 4 chorych z powodu grasiczaka;

³ średnio 40,3 (SD: 32,4) miesięcy, u 2 chorych z powodu grasiczaka;

⁴ dawki stabilne przynajmniej przez 2 miesiące przed badaniem, średnia dawka 54,9 (SD: 41,3) mg;

⁵ mediana 34 lata, u 25 chorych wiek w momencie wystąpienia objawów wynosił < 40 lat;

⁶ średni czas od wykonania tymektomii 73 miesiące (mediana 67,5; zakres: 4-191), u 8 (27,6%) z powodu grasiczaka, u 10 (34,5%) z powodu hiperplazji, u 11 (37,9%) choroba resztkowa (*residuals*);

⁷ średnia dawka 425 mg/dziennie (mediana 520);

⁸ średnia dawka 167 mg co drugi dzień, mediana 162 mg;

⁹ 2,5 mg/kg mc. dziennie;

¹⁰ średnia dawka 506 mg dziennie, mediana 555 mg;

¹¹ 111,5 mg co drugi dzień, mediana 90 mg;

¹² średnia dawka prednizonu 69,3 mg co drugi dzień, mediana 50 mg; azatiopryna 2,5 mg/kg mc. dziennie.

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

We wszystkich włączonych badaniach chorzy na uogólnioną miastenię mieli podawaną ludzką dożylną immunoglobulinę, produkt Sandoglobulin P®. Lek podawano przez 5 kolejnych dni w dawce 0,4 g/kg masy ciała. W badaniach *Arsura 1986* i *Arsura 1988* stosowanie leku rozpoczynano po ostatecznej ocenie stanu pacjenta i sklasyfikowaniu choroby (chorzy hospitalizowani w związku z zaostreniem MG; włączano pacjentów nie wykazujących spontanicznej poprawy). Natomiast w próbie *Cosi*

1991 pacjenci otrzymywali wlewy IVIG w trakcie ostrej fazy choroby lub w czasie jej nawrotu albo w trakcie stabilnej fazy choroby.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowy opis interwencji stosowanej w badaniach.

Tabela 59. Opis interwencji stosowanej w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu miastonii.

Badanie <i>Arsura 1986</i>	Badanie <i>Arsura 1988</i>	Badanie <i>Cosi 1991</i>
<ul style="list-style-type: none"> • IVIG: ludzka immunoglobulina dożylna, produkt Sandoglobulin®; w dawce 400 mg/kg mc. przez 5 kolejnych dni • średnia dawka: 26,5 (SD: 11,9) g w objętości 873,3 (SD: 243,8) ml, zawierająca 134,4 (SD: 37,4) mEq chlorku sodu na litr • drugi cykl IVIG: u chorych z odpowiedzią na leczenie, u których zaobserwowano pogorszenie <p>Dodatkowe leczenie: dozwolone inhibitory cholinoesterazy (bromek pirydostygminy doustnie lub metylosiarczan neostygminy domięśniowo) i prednizon w dawkach ustalonych przed podaniem IVIG i nie zmienianych w trakcie terapii IVIG; w miarę potrzeby w celu łagodzenia efektów muskarynowych esterazy cholinowej podawano siarczan atropiny.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG: ludzka immunoglobulina dożylna, produkt Sandoglobulin®; w dawce 400 mg/kg mc. przez 5 kolejnych dni • średnia dawka: 24,3 (SD: 10,2) g w objętości 810 (SD: 223,4) ml soli fizjologicznej • dozwolony drugi i kolejne cykle IVIG <p>Dodatkowe leczenie: w miarę potrzeby (zaburzona zdolność połykania) dozwolone inhibitory cholinoesterazy (bromek pirydostygminy doustnie lub metylosiarczan neostygminy domięśniowo) i prednizon w dawkach ustalonych przed podaniem IVIG i nie zmienianych w trakcie terapii IVIG; w celu łagodzenia efektów muskarynowych esterazy cholinowej podawano siarczan atropiny.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG: ludzka immunoglobulina dożylna, produkt Sandoglobulin®; w dawce 400 mg/kg mc. dziennie przez 5 kolejnych dni <p>Dodatkowe leczenie: dozwolone inhibitory cholinoesterazy, prednizon, azatiopryna.</p>

We wszystkich próbach dozwolone było kontynuowanie inhibitorów cholinoesterazy, prednizonu i azatiopryny. Ponadto autorzy prób *Arsura 1986* i *Arsura 1988* podali, że przypadku niekorzystnych efektów muskarynowych esterazy cholinowej, celem ich łagodzenia, podawano siarczan atropiny (brak informacji o liczbie chorych).

W badaniu *Arsura 1986* i *Arsura 1988* wszyscy chorzy dodatkowo otrzymywali leki antycholinergiczne: bromek pirydostygminy doustnie lub metylosiarczan neostygminy domięśniowo, a 66,7% chorych (odpowiednio 8 i 6) otrzymywało doustny prednizolon. W badaniu *Arsura 1986* u 4 chorych (spośród 8) dawka prednizolonu była stopniowo zmniejszana z 67 (SD: 19) mg do 28 (SD: 6) mg po podaniu IVIG, przy braku zmniejszenia siły mięśni. Dzienna dawka leków antycholinergicznych była utrzymywana na stałym poziomie, ponieważ ważniejsze było zmniejszenie dawkowania prednizolonu.

W próbie *Arsura 1988* w trakcie terapii IVIG dawkowanie leków antycholinergicznych i prednizolonu było utrzymywane na stałym poziomie. Jeśli u chorych uzyskano odpowiedź, podejmowano próbę redukcji dawki prednizolonu i jeśli choroba była dalej stabilna, zmniejszano dawkę leków antycholi-

nergicznych. Jeśli stan pacjenta pogorszył się nie zwiększano dawki kortykosteroidów ani innych leków dodatkowych, dopóki w 2 kolejnych cyklach IVIG nie wykazano braku skuteczności. U 4 z 6 chorych otrzymujących dodatkowo prednizon dzienna dawka stopniowo była zmniejszana z 54,9 (SD: 41,3) mg/dziennie do 25,7 (SD: 13,5) mg/dziennie po IVIG bez wystąpienia nawrotu osłabienia mięśni.

Z kolei w próbie *Cosi 1991* u 10 chorych możliwe było obniżenie dawki inhibitorów cholinoesterazy (z 450/465 mg [średnia/mediana] na początku do 383/435 mg w 28. dniu i do 272/240 mg w 60. dniu), u 2 udało się wycofać prednizon, a u 8 zmniejszyć jego dawkowanie (z 125/90 mg co drugi dzień [średnia/mediana] na początku badania, do 113/77 mg w 21. dniu i do 63/47 mg w 60. dniu).

1.9.4. Skuteczność kliniczna

W opisywanych badaniach autorzy przedstawili analizę skuteczności klinicznej dożyłnej immunoglobuliny (IVIG) w terapii chorych na miastenię. W badaniach *Arsura 1986* i *Arsura 1988* lek podawano w trakcie zaostrzenia choroby (wymagającego hospitalizacji) i chorzy mogli otrzymać więcej niż jeden cykl IVIG. Natomiast w próbie *Cosi 1991* uczestniczyli chorzy z uogólnioną miastenią, 11 chorych było w ostrej fazie choroby (lub w trakcie nawrotu), a 26 pacjentów miało stabilną fazę miastonii. Autorzy przedstawili wyniki ogółem dla całej populacji oraz w podgrupach (wyniki dotyczące jednego cyklu terapii IVIG). Ocenę odpowiedzi wykonano w 21. dniu obserwacji, a długoterminową ocenę utrzymywania się odpowiedzi przeprowadzono w 60. i 180. dniu. W badaniu *Arsura 1986* zaprezentowano wyniki dla pierwszego cyklu IVIG (czyli dane dla 12 chorych) oraz dodatkowe długoterminowe wyniki, w których uwzględniono dane z kolejnych cykli. Z kolei w próbie *Arsura 1988* przedstawiono wyniki dla 23 cykli IVIG wykonanych u 12 chorych, w tym również długoterminową ocenę.

W badaniach *Arsura 1986* i *Arsura 1988* opisywano takie same punkty końcowe, autorzy podawali wyniki dotyczące liczby chorych wykazujących odpowiedź na leczenie, uzyskujących poprawę siły mięśniowej powyżej początkowej wartości, czas do jej wystąpienia i czas jej utrzymywania się, czas do uzyskania maksymalnego efektu. Podano wyniki dotyczące klasyfikacji choroby (według *the University of Virginia's modification of Osserman's classification*) i oceny statusu funkcjonalnego pacjentów i zmiany tej oceny w czasie terapii IVIG. Autorzy podali również informacje o chorych, u których wystąpiło czasowe zmniejszenie siły mięśni. Z kolei w badaniu *Cosi 1991* ocena nasilenia miastonii wykonywana była za pomocą klasyfikacji OCCMS (*the Oosterhuis Global Clinical Classification of Myasthenic Severity*), która jest bardzo zbliżona do oceny statusu funkcjonalnego pacjentów. Definitywną poprawę zdefiniowano jako poprawę o ≥ 1 punkt klasyfikacji OCCMS lub zanik zajęcia mięśni opuszkowych (lub obydwu). Ponadto podawano również odsetek chorych z poprawą OGCCMS

o 2 punkty (i/lub zanik zajęcia mięśni opuszkowych) w kolejnych pomiarach. Natomiast w próbie *Arsura 1986* odpowiedź na leczenie stwierdzano, gdy chorobę oceniono na 1 lub 2 klasę i status funkcjonalny 1 lub 2 2 tygodnie po zakończeniu IV metyloprednizolonu, a w *Arsura 1988* – gdy wystąpiła poprawa oceny choroby i statusu funkcjonalnego z 3 do 5 lub 1 do 2 w czasie ≥ 14 dni od zakończenia leczenia IVIG.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny skuteczności.

Tabela 60. Skuteczność kliniczna; produkt Sandoglobulin P®; badania *Arsura 1986*, *Arsura 1988* i *Cosi 1991*.

Punkt końcowy	Badanie <i>Arsura 1986</i> , N = 12, łącznie 17 cykli IVIG (zakres: 1-2)	Badanie <i>Arsura 1988</i> , N = 9, łącznie 23 cykle IVIG (zakres: 2-5)	Badanie <i>Cosi 1991</i> , N = 37
Poprawa siły mięśni powyżej wartości początkowej, n (%)	• 11/12 (91,7%*)	• 20/23 (87,0%*) cykli, – w 3/23 (13,0%*) cyklach u 3 różnych pacjentów nie uzyskano satysfakcjonującej odpowiedzi [#]	Definitywna poprawa ^g wg OGCCMS ^{^^} w dniu: • 6.: 17 (45,9%) • 12.: 26 (70,3%) • 21.: 23 (62,2%) • 60.: 21 (56,8%)
Czas do uzyskania poprawy, średnia (SD) [dni]	• 3,6 (2,7), (zakres: 1-9)	• 4,3 (1,2), (zakres: 1-7)	Poprawa wg OGCCMS ^{^^} o 2 punkty i/lub zanik zajęcia mięśni opuszkowych, w dniu: • 6.: 11 (29,7%) • 12.: 16 (43,2%) • 21.: 20 (54,1%) • 60.: 14 (37,8%)
Czas do uzyskania maksymalnego efektu, średnia (SD) [dni]	• 8,6 (4,6), (zakres: 3-20)	• 8,2 (2,0), (zakres: 6-11)	• efektywność leczenia nie różniła się statystycznie u chorych, którzy rozpoczęli leczenie IVIG na etapie stabilnej fazy choroby lub w ostrej fazie lub w trakcie nawrotu
Czas trwania poprawy, średnia (SD) [dni]	• 52 (37)	• 106,6 (49,1) ogółem dla wszystkich cykli • 63,0 (56,3) dla 1. cyklu • 144,3 (73,5) dla 2. cyklu • 110,0 (34,6) dla 3. cyklu	<u>Długoterminowa ocena:</u> • 8 chorych leczonych w stabilnej fazie choroby uzyskało długoterminową odpowiedź (do 180 dni) • 5 chorych wykazujących odpowiedź na leczenie IVIG w ostrej fazie choroby miało nawrót choroby w czasie 30-158 dni (średnia 72,6, mediana 50) • 2/21 chorych z utrzymującą się odpowiedzią w 60. dniu uzyskało remisję choroby • u 10/20 (50%) chorych ustąpiło zajęcie mięśni opuszkowych w 12. dniu
Klasyfikacja choroby [†] , średnia (SD) zmiana w czasie	• przed IVIG: 4,25 (0,9), (zakres: 3-5), • po IVIG: 1,7 (0,9), (zakres: 1-4)	• przed IVIG: 4,0 (0,5), (zakres: 3-5), • po IVIG: 1,4 (0,5), (zakres: 1-2)	
Status funkcjonalny [‡] , średnia (SD) zmiana w czasie	• przed IVIG: 4,1 (1,0*), (zakres: 2-5), • po IVIG: 1,8 (0,8)*, (zakres: 1-4)	• przed IVIG: 4,3 (0,7), (zakres: 3-5), • po IVIG: 1,6 (0,5), (zakres: 1-2)	
Satysfakcjonująca odpowiedź, n (%)	• 11/12 (91,7%*) chorych	• 6/9 (66,7%*) chorych • 20/23 (87,0%*) cykli	
Zmniejszenie siły mięśni	• 4/12 (33,3%*) • średni czas (SD) do wystąpienia: 3,2 (2,5) dni, • średni czas (SD) trwania: 1,5 (0,6) dni	• 4/9 (44,4%*) • średni czas (SD) do wystąpienia: 1,8 (1,2) dni, • średni czas (SD) trwania: 2,3 (2,2) dni	
Długoterminowa ocena	• u 4 (33,3%*) chorych poprawa utrzymywała się		

Punkt końcowy	Badanie <i>Arsura 1986</i> , N = 12, łącznie 17 cykli IVIG (zakres: 1-2)	Badanie <i>Arsura 1988</i> , N = 9, łącznie 23 cykle IVIG (zakres: 2-5)	Badanie <i>Cosi 1991</i> , N = 37
	<p>średnio przez 78 (SD: 25) dni po podaniu IVIG,</p> <ul style="list-style-type: none"> • u 7 (58,3%*) chorych siła mięśni zmniejszyła się (od wartości max) o ≥ 1 (w klasyfikacji choroby lub statusie funkcjonalnym) po średnio 52,8 (SD: 12,6) dniach, <p>5 z nich podano drugi cykl IVIG i uzyskano podobną odpowiedź jak po 1. cyklu[^];</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 chory odmówił ponownego cyklu IVIG, uzyskano u niego poprawę poprzez stopniowe zwiększanie dawki prednizolonu • 1 (8,3%*) chory, bez odpowiedzi na IVIG, uzyskał odpowiedź po dużej dawce deksametazonu (20 mg/dziennie przed 10 dni, doustnie) 		

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] nie przedstawiono tych wyników;

† Klasyfikacja choroby według *the University of Virginia's modification of Osserman's classification*: 1 – miastenia oczna (*oculofacial weakness*), 2 – miastenia oczna i łagodne osłabienie mięśni w obrębie kończyn i obręczy miednicowej i barkowej (*mild limb-girdle weakness*), 3 – miastenia oczna i łagodne osłabienie mięśni w obrębie kończyn i obręczy miednicowej i barkowej i osłabienie mięśni gardła (*pharyngeal weakness*), 4 – uogólnione umiarkowane osłabienie mięśni (*generalized, moderate weakness*), 5 – uogólnione, ciężkie osłabienie mięśni (*generalized, severe weakness*);

‡ Status funkcjonalny: 1 – brak objawów, z wyjątkiem osłabienia mięśni okrężnych oka (*asymptomatic, except for orbicularis oculis weakness*), 2 – objawy o niewielkim nasileniu w trakcie powtarzania ćwiczeń (*minor symptoms with repetitive exercise*), 3 – łagodna niepełnosprawność, objawy widoczne przy bardziej wymagających ćwiczeniach (*mildly disabled, symptoms readily apparent, with restriction of more demanding activities*), 4 – objawy ograniczające codzienne czynności i widoczne w czasie odpoczynku (*patients restricted in daily activities and symptomatic at rest*), 5 – całkowita zależność od wykwalifikowanej pomocy (*completely depending on skilled care for support*);

u jednej pacjentki (po dobrej odpowiedzi na 3 cykle IVIG) odpowiedź na 4. cykl IVIG utrzymywała się < 14 dni, potem podano jej 2 dawki metyloprednizolonu (2000 mg IV, przez 12 h), po której odpowiedź utrzymywała się przez 45 dni, po czym wystąpił nawrót osłabienia mięśni przy 2 dodatkowych dawkach metyloprednizolonu (po 60 dniach), pacjentka odmówiła przyjęcia deksametazonu (20 mg/dziennie) i podano jej ponownie IVIG, po których po 4 dniach uzyskała zadowalającą odpowiedź; u 2 chorych odpowiedź (zwiększenie siły mięśni) była niewystarczająca, chorzy otrzymali dodatkowy cykl IVIG odpowiednio po 7 i 14 dniach, po których uzyskano satysfakcjonującą odpowiedź;

& definitywna poprawa – poprawa o ≥ 1 punkt klasyfikacji OCCMS lub zanik zajęcia mięśni opuszkowych, lub obydwa;

^{^^} klasyfikacja OCCMS (*the Oosterhuis Global Clinical Classification of Myasthenic Severity*) – ocena nasilenia objawów związanych z miastenią; ocena zajęcia mięśni opuszkowych i rdzenia kręgowego, lub samego rdzenia kręgowego; im więcej punktów tym gorzej.

Mimo iż w badaniach *Arsura 1986* i *Arsura 1988* oceniano takie same punkty końcowe w podobnej populacji (niektórzy pacjenci byli uwzględnieni w obu próbach), sposób prezentacji wyników uniemożliwił obliczenie zbiorczych wyników dla obu badań (np. średnie ważone). W próbie *Arsura 1986* podano wyniki po pierwszym cyklu IVIG dla 12 chorych (i dodatkowo informacje o pacjentach, u których wykonano kolejny cykl IVIG), natomiast w *Arsura 1988* wyniki zaprezentowano w przeliczeniu na 23 cykle IVIG (u 9 chorych).

Poprawę siły mięśni (powyżej wartości początkowej) odnotowano u 11 pacjentów (91,7%) z badania *Arsura 1986*, poprawa wystąpiła średnio po 3,6 (SD: 2,7) dniach (zakres od 1 do 9 dni) i utrzymywała

się średnio przez 52 dni (SD: 37). Średni czas do uzyskania maksymalnego efektu terapii wyniósł 8,6 (SD: 4,6) dni (zakres: 3-20). W badaniu *Arsura 1988* poprawę siły mięśni stwierdzono w czasie 20 cykli IVIG (87,0%), a średni czas do jej wystąpienia wynosił 4,3 (SD: 1,2) dni. Średnia liczba dni do uzyskania maksymalnego efektu terapeutycznego wyniosła 8,2 (SD: 2,0). Ogółem dla wszystkich cykli IVIG średni czas trwania poprawy wynosił 106,6 (SD: 49,1) dni, dla pierwszego cyklu wynosił 63,0 (SD: 56,3) dni, a dla drugiego i trzeciego odpowiednio 144,3 (SD: 83,5) i 110,0 (SD: 34,6) dni. Wyniki w obu badaniach były podobne.

W obu badaniach *Arsura 1986* i *Arsura 1988* wyjściowo stan chorych oceniono średnio na 4 klasę (średnia 4,25 i 4,0 odpowiednio w badaniach, zakres: 3-5), czyli uogólnioną miastenię z umiarkowanym osłabieniem mięśni, a status funkcjonalny wskazywał na objawy ograniczające codzienne czynności, widoczne w stanie odpoczynku (odpowiednio średnia 4,1 i 4,3 na 5 możliwych punktów). W obu próbach odnotowano poprawę w ocenie klasyfikacji miastonii (średnia odpowiednio 1,7 i 1,4, wskazująca na miastenię oczną z łagodnym osłabieniem mięśni obręczy) i poprawę stanu funkcjonalnego pacjentów (średnia odpowiednio 1,8 i 1,6 – objawy o niewielkim nasileniu widoczne w trakcie ćwiczeń, osłabienie mięśni okrężnych oka).

W obu badaniach u 4 pacjentów (33,3% i 44,4% odpowiednio w badaniach *Arsura 1986* i *Arsura 1988*) zaobserwowano czasowe zmniejszenie siły mięśni, które wystąpiło po odpowiednio 3,2 i 1,8 dniach i utrzymywało się odpowiednio przez 1,5 i 2,3 dni (wartości średnie). Autorzy badania *Arsura 1986* zaznaczyli, że tylko u jednego chorego osłabienie było na tyle silne, że wymagało intubacji i zastosowania mechanicznej wentylacji (ale ostatecznie nastąpiła poprawa siły mięśni, powyżej wartości początkowej), a u pozostałych 3 pacjentów osłabienie mięśni było łagodne.

Spośród 11 chorych wykazujących odpowiedź na leczenie w badaniu *Arsura 1986* u 4 (36,4%) poprawa utrzymywała się średnio przez 78 dni (od 21 do 120) po podaniu cyklu IVIG. Z kolei u 7 chorych siła mięśni zmniejszyła się o ≥ 1 punkt od wartości maksymalnej (w ocenie stanu funkcjonalnego lub klasyfikacji choroby), a średni czas do pogorszenia wynosił 52,8 dni (SD: 12,6), u 5 z tych chorych podano drugi cykl IVIG i uzyskano podobny efekt jak po 1. cyklu.

Po podaniu jednego cyklu IVIG w badaniu *Cosi 1991* definitywną poprawę w 6. dniu odnotowano u 45,9% (n = 17) chorych na MG, w kolejnych dniach (12. i 21.) odsetek zwiększał się, wynosił odpowiednio 70,3% i 62,2%. Poprawę o 2 punkty wg OGCCMS (i/lub zanik zajęcia mięśni opuszkowych) w 21. dniu stwierdzono u 54,1% chorych. W długoterminowej ocenie utrzymywania się odpowiedzi definitywną poprawę raportowano u 56,8% (n = 21; 17 leczonych w fazie stabilnej i 4 otrzymujących IVIG w trakcie zaostrzenia lub nawrotu MG) chorych, a poprawę o 2 punkty u 37,8% (n = 14; odpo-

wiednio 11 i 3) chorych. Autorzy badania podali, że efektywność terapii IVIG nie różniła się znacznie u chorych rozpoczynających stosowanie leku w stabilnej fazie miastonii lub ostrej fazie choroby (lub w trakcie nawrotu). Długoterminową odpowiedź (do 180 dni) uzyskało 30,7% (8/26) chorych leczonych w stabilnej fazie choroby. Natomiast 5 chorych z odpowiedzią na IVIG 21. dnia z podgrupy w ostrej fazie lub nawrocie MG miało nawrót choroby w czasie 30 do 158 dni (średnio po 72,6 dniach, mediana 50 dni). U dwóch pacjentów spośród 21 wykazujących odpowiedź w 60. dniu obserwacji, uzyskano remisję choroby. Ustąpienie zajęcia mięśni opuszkowych stwierdzono u 10 chorych (50% z 20 pacjentów z poprawą o 2 punkty wg OGCCMS w 21. dniu).

1.9.5. Bezpieczeństwo

W opisywanych badaniach nie przedstawiono szczegółowej analizy bezpieczeństwa stosowania produktu Sandoglobulin P®. Wszelkie informacje dotyczące tej analizy zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 61. Ocena bezpieczeństwa stosowania produktu Sandoglobulin P®; badania *Arsura 1986*, *Arsura 1988* i *Cosi 1991*.

Badanie <i>Arsura 1986</i> , N = 12, łącznie 17 cykli IVIG (zakres: 1-2)	Badanie <i>Arsura 1988</i> , N = 9, łącznie 23 cykle IVIG (zakres: 2-5)	Badanie <i>Cosi 1991</i> , N = 37
<ul style="list-style-type: none"> • u 1 (8,3%*) chorego z nadciśnieniem tętniczym (leczony lekami moczopędnymi przed hospitalizacją) wystąpiły obustronne obrzęki stóp (<i>bilateral pedal edema</i>), które ustąpiły 3 dni po zakończeniu wlewów leku • w czasie 2 ostatnich wlewów leku u 2 chorych (16,7%*) wystąpiły uogólnione bóle głowy, które zmniejszyły się po podaniu acetaminofenu (325 mg) i siarczanu kodeiny (30 mg) 	<ul style="list-style-type: none"> • w czasie 2 ostatnich wlewów leku u 1 chorego (11,1%*) wystąpił rozproszony, pulsujący ból głowy, który zmniejszył się po podaniu acetaminofenu (325 mg) i siarczanu kodeiny (30 mg) 	<ul style="list-style-type: none"> • nie zaobserwowano żadnych istotnych działań niepożądanych w krótkim okresie • w okresie obserwacji > 6 miesięcy u żadnego chorego nie stwierdzono zapalenia wątroby ani zmian w parametrach laboratoryjnych

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W żadnym z badań działania niepożądane nie były częste. Autorzy próby *Arsura 1986* podali, że u 1 chorego (8,3%), wyjściowo z nadciśnieniem tętniczym leczonym przed hospitalizacją lekami moczopędnymi, wystąpiły obustronne obrzęki stóp, które ustąpiły 3 dni po zakończeniu wlewów leku. Natomiast u 2 chorych (16,7%) w czasie 2 ostatnich wlewów IVIG wystąpiły uogólnione bóle głowy, które zmniejszyły się po podaniu acetaminofenu i kodeiny. Z kolei w trakcie 2 ostatnich wlewów IVIG w badaniu *Arsura 1988* ból głowy raportowano u 1 pacjenta (11,1%), który również zmniejszył się po podaniu acetaminofenu i kodeiny. Z kolei autorzy badania *Cosi 1991* podali, że w krótkim okresie obserwacji nie stwierdzono żadnych istotnych działań niepożądanych, a w czasie powyżej 6 miesięcy obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku zapalenia wątroby ani zmian w parametrach laboratoryjnych.

1.10. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

W celu określenia częstości stosowane są następujące definicje: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 19. Częstość działań niepożądanych w badaniach klinicznych obejmujących Sandoglobulin P®, na podstawie ChPL Sandoglobulin P® 2012.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Odwracalna anemia hemolityczna	Rzadko
	Bóle głowy	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Odwracalne aseptyczne zapalenie opon mózgowych	Rzadko
	Udar mózgu	Bardzo rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia serca	Przyspieszona akcja serca	Raczej rzadko
	Zawał mięśnia sercowego	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Obniżenie ciśnienia tętniczego	Często
	Nadciśnienie tętnicze, spadek ciśnienia tętniczego, zasinienie ust	Raczej rzadko
	Nagły spadek ciśnienia tętniczego krwi	Rzadko
	Zatorowość żył głębokich	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszności, uczucie ucisku lub bólu w klatce piersiowej	Raczej rzadko
	Zatorowość płucna	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, biegunka	Często
	Bóle brzucha	Raczej rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bładość	Często
	Objawy skórne	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowe, bóle stawów, łagodny ból w okolicy lędźwiowej	Często
	Nadmierne napięcie mięśni	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Wzrost poziomu kreatyniny w osoczu i/ lub ostra niewydolność nerek	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, dreszcze, uczucie zmęczenia, poty, zaczerwienienie skóry, objawy alergiczne	Często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
	Wstrząs anafilaktyczny	Rzadko

Następujące działania niepożądane występują często ($> 1/100$, $< 1/10$):

Bóle głowy, nudności, wymioty, biegunka, uczucie zmęczenia, zawroty głowy, dreszcze, poty, gorączka, zaczerwienienie skóry, objawy alergiczne, bóle mięśniowe, bóle stawów, obniżenie ciśnienia tętniczego, łagodny ból w okolicy lędźwiowej może występować w pojedynczych przypadkach.

Raczej rzadko ($>1/1000 < 1/100$):

Bóle brzucha, zasinienie ust, duszności, uczucie ucisku lub bólu w klatce piersiowej, nadmierne napięcie mięśni, bladość, nadciśnienie tętnicze, spadek ciśnienia tętniczego, przyspieszona akcja serca. Większość z powyższych działań niepożądanych związana jest z szybkością infuzji i można im zapobiec zmniejszając szybkość lub czasowo wstrzymując infuzję.

Rzadko ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$):

Nagły spadek ciśnienia tętniczego krwi, wzrost poziomu kreatyniny w osoczu i/ lub ostra niewydolność nerek, w pojedynczych przypadkach wstrząs anafilaktyczny występujący nawet u pacjentów uprzednio leczonych za pomocą IVIg bez powikłań. Przypadki odwracalnego aseptycznego zapalenia opon mózgowych, pojedyncze przypadki odwracalnej anemii hemolitycznej oraz przemijające objawy skórne, obserwowano u pacjentów leczonych IVIg.

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$):

Objawy zatorowo zakrzepowe takie jak: zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zatorowość płucna, zatorowość żył głębokich.

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

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

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

W komunikatach bezpieczeństwa, zamieszczanych w systemie AERS (*Adverse Event Reporting System*) prowadzonym przez FDA w celu rejestracji poważnych działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących produktu Sandoglobulin P®. Odnaleziono jedynie informację o komplikacjach wynikających z samego sposobu podawania leku. Doszło do wysunięcia się portu Clave zastosowanego do wlewu dożylnego u noworodka z niedociśnieniem tętniczym, jednak wysunięcie nie było na tyle duże, aby doszło do wylewu krwi i powstania zakrzepu (FDA 2012).

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) oraz w *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Sandoglobulin P®.

Data ostatniego wyszukiwania: do 9 kwietnia 2014 roku.

1.12. Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań odnośnie dożyłnej immunoglobuliny Sandoglobulin P®, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie *clinicaltrials.gov*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę (Sandoglobulin P® OR 'intravenous immunoglobulin' OR IVIG), zastosowano kwerendę dla jednostki chorobowej (CIDP OR MG OR GBS OR 'Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy' OR 'Guillain-Barré syndrome' OR 'Guillain-Barre syndrome' OR myasthenia). Wyszukiwanie przeprowadzono 7 kwietnia 2014 r. i otrzymano 22 trafienia. Wśród znalezionych badań poszukiwano prób klinicznych z randomizacją lub bez prowadzonych w populacji chorych na CIDP, GBS i MG. Ostatecznie nie odnaleziono badań spełniających przedstawione powyżej kryteria.

1.13. Wyniki

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 12 badań wtórnych, w których wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dożylnych immunoglobulin w analizowanej populacji docelowej (CIDP, GBS lub MG): *Dalakas 2004, Eftimov 2008, Eftimov 2013, Fergusson 2005, Gaebel 2009, Gaebel 2010, Gürcan 2007, Hughes 2007, Hughes 2012, Kivity 2010, Kumar 2006 i McDaneld 2010*. Badania te potwierdziły także trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie oraz prezentowane wnioski.

GBS – badania RCT

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy badania z randomizacją oceniające stosowanie ludzkiej dożylniej immunoglobuliny (IVIG), produktu Sandoglobulin P®, u chorych z zespołem Guillaina-Barrégo (GBS): *El-Bayoumi 2011* (IVIG vs PE [plazmafereza], dzieci wentylowane mechanicznie), *Gürses 1995* (IVIG vs brak leczenia, dzieci) i *Hughes 1997* (IVIG vs PE, dorośli). Łącznie w badaniach terapii IVIG zostało poddanych 159 chorych, PE wykonano u 142 pacjentów, a u 9 w ogóle nie stosowano żadnego leczenia.

Produkt Sandoglobulin P® w porównaniu do plazmaferezy w populacji dzieci z GBS z koniecznością stosowania mechanicznej wentylacji charakteryzuje się:

- brakiem istotnych różnic w częstości uzyskiwania pozytywnej odpowiedzi na leczenie, $RB = 0,95$ (95% CI: 0,73; 1,18), $p = 0,606$;
- podobnym czasem trwania hospitalizacji, odpowiednio mediana 16,5 dnia vs 15,0 dnia, $p = 0,094$;
- istotnie dłuższym czasem trwania mechanicznej wentylacji, odpowiednio mediana 13 dni vs 11 dni, $p = 0,037$;
- podobnym wnioskowaniem na temat braku istotnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem analizowanych terapii.

Produkt Sandoglobulin P® w porównaniu do plazmaferezy w populacji dorosłych z GBS charakteryzuje się:

- podobną częstością nawrotów choroby, 3% vs 6%, $RR = 0,53$ (95% CI: 0,17; 1,66);
- brakiem różnic w zmianie stopnia niepełnosprawności po 4 tygodniach leczenia, $MD = 0,09$ (95% CI: -0,23; 0,42);
- podobnym odsetkiem chorych niezdolnych do samodzielnego poruszania się po 48 tygodniach, $RR = 0,98$ (95% CI: 0,56; 1,71);

- brakiem istotnych różnic w medianie liczby dni do uzyskania zdolności do samodzielnego poruszania się (51 vs 49), medianie liczby dni do powrotu do pracy (371 vs 290), czasie trwania hospitalizacji i mechanicznej wentylacji (odpowiednio 53 vs 63 i 26 vs 29), a także odsetku chorych jej wymagającej (22,3% vs 23,1%);
- podobnym odsetkiem chorych z działaniami niepożądanymi związanymi z prowadzonym leczeniem (4,6% vs 6,6%), przerwaniem leczenia z powodu działań niepożądanych (1,5% vs 2,4%) oraz ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych (16,3% vs 16,7%), a także podobną częstością zgonów (4,6% vs 4,1%).

Produkt Sandoglobulin P® w porównaniu do braku leczenia w populacji dzieci z GBS charakteryzuje się:

- istotnie mniejszą średnią liczbą dni od maksymalnego nasilenia objawów do uzyskania poprawy, odpowiednio 7,5 dnia vs 11,8 dnia, $p < 0,05$;
- znamienne krótszą medianą czasu hospitalizacji, odpowiednio 16,5 dnia vs 23,8 dnia, $p < 0,05$;
- brakiem znamienych różnic w czasie trwania mechanicznej wentylacji, odpowiednio mediana 3 dni vs 4,5 dnia;
- brakiem istotnych różnic w odsetku chorych wymagających mechanicznej wentylacji, RR = 1,00 (95% CI: 0,21; 4,87);
- niższym odsetkiem zgonów (0% vs 11%), choć różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej, RR = 0,33 (95% CI: 0,03; 3,62).

GBS – badania bez randomizacji

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 4 badania bez randomizacji oceniające stosowanie ludzkiej dożylniej immunoglobuliny (produktu Sandoglobulin P®) w populacji chorych z zespołem Guillaina-Barrégo. Trzy z nich były badaniami bez grupy kontrolnej (*Abd-Allah 1997*, *Fasanaro 1996*, *Gücüyener 1995*), zaś w próbie *Singhi 1999* wyróżniono historyczną grupę kontrolną (brak leczenia IVIG). Tylko w badaniu *Fasanaro 1996* ocenę wykonano w populacji osób dorosłych, w pozostałych próbach ocenie poddano dzieci. Łącznie IVIG w badaniach stosowano u 52 chorych.

W populacji dorosłych z GBS, leczonych produktem Sandoglobulin P®, odnotowano, że:

- całkowite ustąpienie objawów po 6 miesiącach wystąpiło u 87% chorych;
- średni czas od rozpoczęcia leczenia do poprawy o 1 punkt w ocenie nasilenia GBS wyniósł 10,50 (SD: 7,01) dnia;

- średni czas od rozpoczęcia leczenia IVIG do uzyskania 2. stopnia nasilenia GBS wyniósł 13,67 (SD: 7,51) dnia;
- jedynym opisywanym działaniem niepożądanym była ciężka hipotensja, która doprowadziła do przerwania terapii u jednego chorego (*Fasanaro 1996*).

W populacji dzieci z GBS, otrzymujących produkt Sandoglobulin P®, zaobserwowano, że:

- odpowiedź na leczenie wystąpiła u 62,5% chorych, a leczenie było skuteczniejsze, jeśli rozpoczęto go w czasie do 3 dni od wystąpienia objawów (*Güçüyener 1995*);
- poprawa objawów występowała średnio do 3 dni od rozpoczęcia leczenia (*Abd-Allah 1997* i *Güçüyener 1995*);
- u 73% pacjentów wystąpiła poprawa o ≥ 1 punkt w ocenie nasilenia GBS, taki sam odsetek dzieci był także zdolny do samodzielnego poruszania się po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia IVIG (*Singhi 1999*);
- w trakcie terapii IVIG mechaniczna wentylacja była konieczna u 1 (14%) lub 6 dzieci (27%), odpowiednio w próbach *Abd-Allah 1997* i *Singhi 1999*; w drugim badaniu trwała ona średnio 13,7 (SD: 11,4) dnia;
- w próbie *Abd-Allah 1997* średni czas trwania hospitalizacji wynosił 10,6 (SD: 6,9) dnia, zaś w badaniu *Güçüyener 1995* 20,5 (SD: 11,4) dnia;
- pobyt chorych na dziecięcym oddziale intensywnej terapii w badaniu *Abd-Allah 1997* średnio trwał 1,4 (SD: 2,7) dnia, z kolei w próbie *Singhi 1999*, w którym wszyscy chorzy wyjściowo byli przyjmowani na ten oddział, wynosił 20,5 (SD: 13,0) dnia;
- nawroty choroby były rzadkie i wystąpiły u jednego chorego, zarówno w badaniu *Abd-Allah 1997*, jak i *Singhi 1999* (odpowiednio 14% i 4,5%);
- jedynym działaniem niepożądanym związanym z podawaniem IVIG była łagodna hipotensja u jednego chorego.

Produkt Sandoglobulin P® w porównaniu do braku leczenia immunoglobulinami w populacji dzieci z GBS charakteryzuje się:

- istotnie mniejszym ryzykiem konieczności rozpoczęcia mechanicznej wentylacji oraz intubacji, odpowiednio RR = 0,33 (95% CI: 0,16; 0,68), NNT = 2 (95% CI: 2; 6), $p < 0,05$ i RR = 0,39 (95% CI: 0,19; 0,76), NNT = 2 (95% CI: 2,8), $p < 0,05$;
- znamienne krótszym czasem trwania mechanicznej wentylacji, odpowiednio 13,7 vs 25,6 dnia, MD = -11,9 (95% CI: -21,5; -2,25) dnia, $p < 0,01$;
- istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia poprawy o ≥ 1 punkt w ocenie nasilenia GBS oraz uzyskania zdolności samodzielnego poruszania się po 3 miesiącach leczenia, od-

powiednio 73% vs 18%, RB = 4,00 (95% CI: 1,43; 14,42), NNT = 2 (95% CI: 2; 6), $p < 0,05$ i 73% vs 36%, RB = 2,00 (95% CI: 1,02; 4,93), NNT = 3 (95% CI: 2; 232), $p < 0,01$;

- brakiem istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych: zapalenia płuc, niedodmy, więcej niż jednego powikłania oraz zgonów.

CIDP – badania RCT

Odnaleziono 2 badania z randomizacją oceniające w układzie naprzemiennym (*cross-over*) IVIG u chorych na CIDP w porównaniu do prednizolonu (*Hughes 2001*) i placebo (*Thompson 1996*). W pierwszej próbie uczestniczyło 32 chorych, jednak tylko 24 (75% populacji) ukończyło po 2 tygodnie obu interwencji i dla tej grupy wykonano analizę skuteczności. Autorzy badania stwierdzili, że wycofanie 8 chorych z analizy mogło być przyczyną nie wykazania istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami, dla których obserwowano trend wskazujący na wyższą skuteczność IVIG w porównaniu do prednizolonu (autorzy przypuszczali, że większa próba umożliwiłaby potwierdzenie tej tezy z wystarczającą mocą statystyczną). Z kolei do badania *Thompson 1996* włączono jedynie 7 chorych – spowodowane to było faktem opublikowania wyników innego badania porównującego IVIG z placebo u chorych na CIDP, w którym wykazano większą skuteczność immunoglobuliny, kontynuowanie próby *Thompson 1996* było więc nieetyczne i zakończono ją przedwcześnie. W związku ze zbyt małą liczbą populacji w badaniu nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy IVIG a placebo, jednak autorzy zaznaczają, że u żadnego chorego w trakcie podawania placebo odpowiedź nie była lepsza niż w trakcie IVIG.

Obydwie próby charakteryzowały poważne ograniczenia metodyczne, które znacząco zmniejszały ich jakość i wiarygodność oraz nie miały wystarczającej mocy do wykazania założonej hipotezy (istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami). Uzyskane w nich wyniki należy więc traktować z ostrożnością.

Produkt Sandoglobulin P® w porównaniu do prednizolonu u chorych na CIDP charakteryzuje się:

- brakiem istotnych różnic w średniej różnicy zmian stopnia niepełnosprawności w skali INCAT, MD = -0,16 (95% CI: -0,66; 0,35); NS; w czasie 2 tygodni stosowania zarówno IVIG jak i prednizolonu uzyskano istotne statystycznie zmniejszenie niepełnosprawności, średnia zmiana wyniku po terapii IVIG wyniosła -0,71 (SD: 1,27) punktów, $p = 0,012$, a po terapii prednizolonem -0,58 (SD: 0,93), $p = 0,005$;
- brakiem znamienych różnic w średniej różnicy zmian szybkości przejścia 10-metrowego odcinka MD = 0,00 (95% CI: -0,01; 0,01), $p = 0,75$; w czasie 2 tygodni terapii obydwojema inter-

wencjami nie uzyskano znaczącej poprawy wyniku, średnie zmiany wyniosły 0,01 s przy SD równym 0,01 i 0,02;

- brakiem istotnych różnic w średniej różnicy zmian w czasie ukończenia 9-dołkowego testu manualnego, MD = 0,76 (95% CI: -2,24; 3,76), p = 0,70; po 2 tygodniach terapii średnie zmiany wyniosły -1,64 (SD: 3,87) i -2,40 (SD: 6,45) sekundy odpowiednio dla IVIG i prednizolonu;
- podobną częstością występowania działań niepożądanych ogółem, 60,0% vs 40,7%;
- brakiem istotnych różnic w ryzyku wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia, 3,3% vs 3,7%, i poważnych (*serious*) AEs, 3,3% vs 7,4%;
- istotnie większym ryzykiem wystąpienia gorączki, 17% vs 0%, RR = 9,92 (95% CI: 1,05; 100,51), NNH = 7 (95% CI: 3; 16); ale brakiem znamiennych różnic w częstości pozostałych AEs, z których najczęstszymi są ból głowy (33% vs 26%) i niestrawność (20% vs 20%).

Produkt Sandoglobulin P® vs placebo u chorych na CIDP:

- stosowanie IVIG w porównaniu do placebo wiąże się z większym (ale nieistotnym statystycznie) odsetkiem chorych uzyskujących istotną klinicznie odpowiedź na leczenie, 42,9% (3/7) vs 0, RB = 7,0 (95% CI: 0,85; 70,57);
- stosowanie IVIG wiąże się z poprawą czasu przejścia 10 metrów średnio o 2,6 (SD: 6,0) sekund, zakres zmiany od -16 s do +1 s, w porównaniu do średniej zmiany 0,9 (SD: 1,5) sekund, zakres: 0-4 s dla placebo (pogorszenie);
- średnie zmiany w szybkości ukończenia 9-dołkowego testu manualnego dla IVIG i placebo po 2 tygodniach stosowania wyniosły odpowiednio 0,9 (SD: 10,5) i 0,3 (SD: 4,1) sekund;
- po 2 tygodniach terapii poprawę o 1 stopień wyniku wskaźnika poruszania się stwierdzono u 1 chorego stosującego IVIG, u pozostałych chorych nie zaobserwowano żadnych zmian;
- po 2 tygodniach leczenia średnie zmiany wyniku skali MRC wyniosły 1,9 (SD: 3,0) punktów w grupie IVIG i 0 (SD: 1,7) dla placebo, a mediany odpowiednio 3 (zakres: -1 do 5) i 0 (zakres: -2 do 2);
- po 2 tygodniach terapii średnia zmiana wyniku skali HMAS w grupie IVIG wyniosła 1,3 (SD: 2,2), mediana 0 (zakres: 0-5), natomiast dla placebo średnia zmiana wyniosła 0,1 (SD: 0,4), mediana 0 (zakres: 0-1);
- po 2 tygodniach terapii IVIG średnia liczba grup mięśni z > 10% poprawą siły wyniosła 1,6 (SD: 1,7), mediana 1 (zakres: 0-4), natomiast dla placebo średnia 0,4 (SD: 0,5), mediana 0 (zakres: 0-1).

CIDP – badania bez randomizacji i grupy kontrolnej

Do niniejszego raportu włączono dwa prospektywne badania (*Grehl 1997* i *Nemni 1994*) bez randomizacji i grupy kontrolnej oceniające skuteczność i bezpieczeństwo produktu Sandoglobulin P® w populacji chorych na CIDP. Obydwie próby były małymi, jednośrodkowymi, europejskimi badaniami oceniającymi odpowiednio 11 i 9 pacjentów.

W obydwu badaniach podano oddzielnie wyniki dla poszczególnych chorych, z tego powodu wartości dla populacji obliczane były samodzielnie przez autorów raportu.

Podawanie produktu Sandoglobulin P® chorym na CIDP charakteryzuje się:

- uzyskaniem odpowiedzi na leczenie u większości pacjentów – 9/11 (81,8%) średnio po 6,6 dniach w *Grehl 1997* i 7/9 (77,8%) po pierwszym cyklu IVIG w *Nemni 1994*;
- uzyskaniem zmniejszenia nasilenia objawów i niepełnosprawności górnych kończyn, raportowanym poprzez zmniejszenie wyniku skali Rankin’a po podaniu IVIG – z 5,1 punktów (SD: 1,8, zakres: 2-9) przed podaniem IVIG do 1,4 punktów (SD: 1,8, zakres: 0-4) po terapii w próbie *Grehl 1997*; a w badaniu *Nemni 1994* z 4,0 (SD: 0,9), do 2,6 (SD: 1,9) po 1. cyklu, i do 2,2 (SD: 1,3) po 8 miesiącach terapii;
- poprawą siły mięśni ocenianej w skali MRC – w badaniu *Grehl 1997* zmiana (wartości średnie) z 81,0 punktów (SD: 10,9, zakres: 61-94) przed leczeniem, do 92,2 punktów (SD: 7,5, zakres: 81-100) po terapii IVIG; najlepszy wynik: średnia 93,3 punktów (SD: 6,3, zakres: 84-100);
- uzyskaniem obiektywnej poprawy kondycji klinicznej u 66,7% (6/9) chorych (*Nemni 1994*).

Analiza bezpieczeństwa stosowania produktu Sandoglobulin P® u chorych na CIDP:

- w badaniu *Grehl 1997* nie zaobserwowano żadnych ciężkich (*severe*) działań niepożądanych w trakcie 529 miesięcy terapii IVIG (bez względu na chorobę);
- nie stwierdzono przypadków zapalenia wątroby w próbie *Grehl 1997*;
- u jednej pacjentki (9,1%) kilka godzin po wlewie IVIG raportowano ból głowy i nudności, które nie były one powiązane z reakcjami anafilaktycznymi i pacjentka odmówiła zakończenia terapii;
- w próbie *Nemni 1994* nie przedstawiono opisu analizy bezpieczeństwa.

MG – badania bez randomizacji i grupy kontrolnej

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 3 prospektywne badania spełniające kryteria włączenia – *Arsura 1986* i *Arsura 1988* prowadzone w populacji chorych hospitalizowanych z powodu

zaostrenia miastenii oraz *Cosi 1991* oceniające pacjentów z uogólnioną miastenią (w stabilnej fazie choroby oraz w trakcie nawrotu lub w ostrej fazie). Wszystkie próby prowadzone były w pojedynczych ośrodkach i oceniały ogółem 58 chorych. W próbie *Cosi 1991* podano wyniki dla 37 pacjentów po jednym cyklu IVIG, w *Arsura 1986* dla 12 chorych po 1. cyklu IVIG i dodatkowe dane dla chorych, u których podano drugi cykl leku, a w *Arsura 1988* zaprezentowano wyniki dla 23 cykli IVIG podanych 9 pacjentom.

Podawanie produktu Sandoglobulin P® chorym na MG charakteryzuje się:

- uzyskaniem poprawy siły mięśni powyżej wartości początkowej w czasie kilku dni od rozpoczęcia podawania IVIG (średni czas do wystąpienia poprawy 3,6 i 4,3 dni odpowiednio u 11 (91,7%) chorych w badaniu *Arsura 1986* i dla 20 (87,0%) z 23 cykli w próbie *Arsura 1988*);
- uzyskaniem poprawy stanu pacjentów, rozumianego przez zmniejszenie punktacji w klasyfikacji choroby – ze średnich wartości 4,25 (*Arsura 1986*) i 4,0 (*Arsura 1988*) [klasyfikacja choroby – uogólniona MG z umiarkowanym osłabieniem mięśni] do odpowiednio 1,7 i 1,4 [klasyfikacja choroby – miastenia oczna z łagodnym osłabieniem mięśni obręczy kończyn] oraz statusie funkcjonalnym – ze średnich wartości 4,1 (*Arsura 1986*) i 4,3 (*Arsura 1988*) [status funkcjonalny – objawy ograniczające codzienne czynności i widoczne w czasie odpoczynku] do odpowiednio 1,8 i 1,6 [status funkcjonalny – objawy o niewielkim nasileniu w trakcie powtarzania ćwiczeń];
- uzyskaniem definitywnej poprawy ocenianej wg OGCCMS (poprawa o ≥ 1 punkt i/lub zanik zajęcia mięśni opuszkowych) u 62,2% chorych w 21. dniu po podaniu IVIG, oraz uzyskaniem poprawy o 2 punkty i/lub zanikiem zajęcia mięśni opuszkowych – u 54,1% chorych; w ocenie długoterminowej (60 dni) utrzymywanie się definitywnej poprawy stwierdzono u 56,8% (*Cosi 1991*);
- brakiem znamienych różnic w efektywności terapii IVIG u chorych rozpoczynających stosowanie leku w stabilnej fazie miastenii lub ostrej fazie choroby (lub w trakcie nawrotu) – badanie *Cosi 1991*;
- wystąpieniem odpowiedzi na leczenie u 11 (91,7%) chorych i 6 (66,7%) chorych (20 cykli, 87,0%) odpowiednio w *Arsura 1986* i *Arsura 1988*;
- utrzymywaniem się poprawy u 4 (33,3%) chorych, pogorszeniem siły mięśni u 7 (58,3%) chorych i koniecznością podania kolejnego cyklu IVIG (*Arsura 1986*);
- uzyskaniem remisji choroby u 9,5% (2 z 21) chorych wykazujących odpowiedź na leczenie w 60. dniu po oddaniu IVIG (*Cosi 1991*);

- możliwością zmniejszenia dawki leków dodatkowych (prednizolonu we wszystkich próbach, leków antycholinergicznyc w *Cosi 1991*) lub całkowitym wycofaniem prednizolonu w *Cosi 1991*.

Analiza bezpieczeństwa stosowania produktu Sandoglobulin P® u chorych na MG:

- AEs występowały rzadko; lek charakteryzował dobry profil bezpieczeństwa;
- w krótkim okresie nie obserwowano żadnych istotnych AEs, a w dłuższym okresie (> 6 mies.) nie stwierdzono przypadków zapalenia wątroby ani zmian w parametrach laboratoryjnych (*Cosi 1991*);
- w badaniach *Arsura 1986* i *Arsura 1988* raportowano pojedyncze przypadki bólu głowy, który zmniejszył się po podaniu leków przeciwbólowych.

Tabela 62. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: IVIG vs kontrola, populacja GBS, badania *El-Bayoumi 2011*, *Gürses 1995*, *Hughes 1997*.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgoda wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						IVIG	kontrola‡	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Odsetek chorych z pozytywną odpowiedzią na leczenie; populacja dzieci mechanicznie wentylowanych; badanie <i>El-Bayoumi 2011</i>											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	18/20 (90%)†	20/21 (95,2%)†	RB = 0,95 (0,73; 1,18); p = 0,606	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Średnia liczba dni od maksymalnego nasilenia objawów do uzyskania poprawy; populacja dzieci; badanie <i>Gürses 1995</i>											
1	RCT	bardzo poważne^	brak	brak	brak	9	9	-4,3 ¹ ; p < 0,05	ND	⊕⊕ niska	krytyczna
Średnia zmiana stopnia niepełnosprawności po 4 tygodniach leczenia; populacja dorosłych; badanie <i>Hughes 1997</i>											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	130	121	MD = 0,09 (-0,23; 0,42); NS	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Mediana liczby dni do uzyskania zdolności do samodzielnego poruszania się; populacja dorosłych; badanie <i>Hughes 1997</i>											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	130	121	2 ¹ ; NS	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Czas trwania mechanicznej wentylacji; populacja dzieci mechanicznie wentylowanych; badanie <i>El-Bayoumi 2011</i>											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	20	21	2 ¹ ; p = 0,037	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Czas trwania mechanicznej wentylacji; populacja dzieci; badanie <i>Gürses 1995</i>											
1	RCT	bardzo poważne^	brak	brak	brak	2	2	-1,5 ¹ ; NS	ND	⊕⊕ niska	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośrednio dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						IVIG	kontrola‡	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Czas trwania mechanicznej wentylacji; populacja dorosłych; badanie <i>Hughes 1997</i>											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	44	40	-3 ¹ ; NS	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Czas trwania hospitalizacji; populacja dzieci mechanicznie wentylowanych; badanie <i>El-Bayoumi 2011</i>											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	20	21	1,5 ¹ ; p = 0,094	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Czas trwania hospitalizacji; populacja dzieci; badanie <i>Gürses 1995</i>											
1	RCT	bardzo poważne^	brak	brak	brak	9	9	-7,3 ¹ ; p < 0,05	ND	⊕⊕ niska	krytyczna
Czas trwania hospitalizacji; populacja dorosłych; badanie <i>Hughes 1997</i>											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	130	121	-10 ¹ ; NS	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
AEs związane z prowadzonym leczeniem; populacja dorosłych; badanie <i>Hughes 1997</i>											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	6/130 (4,6%)†	8/121 (6,6%)†	RR = 0,70 (0,26; 1,87); NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przerwanie leczenia z powodu AEs; populacja dorosłych; badanie <i>Hughes 1997</i>											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	2/130 (1,5%)†	3/121 (2,4%)†	RR = 0,62 (0,13; 3,06); NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zgony; populacja dzieci; badanie <i>Gürses 1995</i>											
1	RCT	bardzo poważne^	brak	brak	brak	0/9 (0%)†	1/11 (11%)†	RR = 0,33 (0,03; 3,62); NS	NS	⊕⊕ niska	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						IVIG	kontrola‡	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Zgony; populacja dorosłych; badanie <i>Hughes 1997</i>											
1	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	6/130 (4,6%) [†]	5/121 (4,1%) [†]	RR = 1,12 (0,37; 3,37); NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

* nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależność efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;
[†] n/N (%);
[‡] komparator: plazmafereza w badaniach: *El-Bayoumi 2011, Hughes 1997* i brak leczenia w badaniu *Gürses 1995*;
[^] brak zaślepienia we wszystkich badaniach i dodatkowo pseudorandomizacja w *Gürses 1995*;
¹ różnica między grupami obliczona na podstawie dostępnych danych, brak możliwości oszacowania przedziału ufności;
 NS nieistotne statystycznie;
 ND nie dotyczy.

Tabela 63. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: IVIG vs kontrola, populacja CIDP, badania *Hughes 2001, Thompson 1996*.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						IVIG	kontrola‡	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Średnia zmiana stopnia niepełnosprawności wg skali INCAT chorych na CIDP po 2 tyg. terapii; badanie <i>Hughes 2001</i>											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	24	24	MD = -0,16 (-0,66; 0,35); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Odsetek chorych z istotną odpowiedzią na leczenie w trakcie terapii; badanie <i>Thompson 1996</i>											
1	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	3/7 (42,9%) [†]	0/7 (0%) [†]	RB = 7,0 (0,85; 70,57); NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						IVIG	kontrola‡	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Zmiana wyniku skali MRC (po 2 tyg. terapii); badanie <i>Thompson 1996</i>											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	7	7	MD = 1,9 ¹ ; bd.	ND	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Uzyskanie poprawy skurczu mięśniowego (po 2 tyg. terapii); badanie <i>Thompson 1996</i>											
1	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	7	7	MD = 1,2 ¹ ; bd.	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
AEs ogółem; badanie <i>Hughes 2001</i>											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	18/30 (60,0%) [†]	11/27 (40,7%) [†]	RR = 1,47 (0,88; 2,60); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
AEs prowadzące do zakończenia leczenia; badanie <i>Hughes 2001</i>											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	1/30 (3,3%) [†]	1/27 (3,7%) [†]	RR = 0,90 (0,10; 8,39); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Poważne (<i>serious</i>) AEs; badanie <i>Hughes 2001</i>											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	1/30 (3,3%) [†]	2/27 (7,4%) [†]	RR = 0,45 (0,06; 3,28); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

* nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależność efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

† n/N (%);

‡ komparator: prednizolon w badaniu: *Hughes 2001* i placebo w badaniu *Thompson 1996*;

[^] brak opisu procesu randomizacji;

¹ obliczono na podstawie dostępnych danych, brak możliwości oszacowania przedziału ufności;

NS nieistotne statystycznie;

ND nie dotyczy.

1.14. Dyskusja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.16. Wnioski

Produkt Sandoglobulin P® należy do grupy preparatów ludzkich dożylnych immunoglobulin (IVIG) stosowanych w zespole Guillaina-Barrégo (GBS), przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP) oraz miastonii (MG [REDACTED])

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2. Piśmiennictwo

- APD Aestimo 2014** Aestimo. Sandoglobulin P® (immunoglobulina ludzka normalna) w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo, przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej oraz miastonii. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. Kraków 2014.
- Abd-Allah 1997** Abd-Allah SA, Jansen PW, Ashwal S, Perkin RM. Intravenous immunoglobulin as therapy for pediatric Guillain-Barre syndrome. *J Child Neurol* 1997; 12(6):376-380
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Arsura 1986** Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Namba T, Grob D. High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. *Arch Intern Med* 1986; 146(1900-01-03):1365-1368
- Arsura 1988** Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Grob D. Effects of repeated doses of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Am J Med Sci* 1988; 295(5):438-443
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- ChPL Sandoglobulin P® 2012** Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandoglobulin P z dnia 24 stycznia 2012 r. Dostępne on-line pod adresem:
http://www.imed.com.pl/file/Sandoglobulin_P_SPC_z_data_24_01_2012.pdf
Data ostatniego dostępu: 15 kwietnia 2014 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997; 126(5): 376-80.
- Cornblath 1991** Cornblath DR, Chaudhry V, Griffin JW. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with intravenous immunoglobulin. *Ann Neurol* 1991;30:104-6.
- Cosi 1991** Cosi V, Lombardi M, Piccolo G, Erbetta A. Treatment of myasthenia gravis with high-dose intravenous immunoglobulin. *ACTA NEUROL SCAND* 1991; 84(2):81-84
- Dalakas 2004** Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA* 2004; 291(19):2367-2375.
- Debes 2007** Debes A, Bauer M, Kremer S. Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin Octagam: a 10-year prospective observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16:1038-47.
- Eftimov 2008** Eftimov F, van Schaik IN. Immunotherapy of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8(5):643-655.
- Eftimov 2013** Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD001797. DOI: 10.1002/14651858.CD001797.pub3.
- El-Bayoumi 2011** El-Bayoumi MA, El-Refaey AM, Abdelkader AM, El-Assmy MM, Alwakeel AA, El-Tahan HM. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain Barre syndrome: a randomized study. *Crit Care* 2011; 15(4):R164
- Faed 1989** Faed JM, Day B, Pollock M et al. High-dose intravenous human immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1989;39:422-5.
- Fasanaro 1996** Fasanaro AM, Pizza V, Rossi V. Immunoglobulins i.v.: A new approach to the treatment of Guillain Barre syndrome. *MINERVA MED* 1996; 87(2014-01-02):17-20
- FDA 2012** MAUDE Adverse Event Report: ABBOT LABORATORIESLIFESHIELD MICROBE EXT. SETAD-MINISTRATION SET. Dostępne on-line pod adresem:

- http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/detail.cfm?mdrfoi__id=234354
Data ostatniego dostępu: 09.04.2014 r.
- Fergusson 2005** Fergusson D, Hutton B, Sharma M, Tinmouth A, Wilson K, Cameron D W, Hebert P C. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of neurologic conditions: a systematic review (Structured abstract). *Transfusion* 2005; 45(10):1640-1657.
- Gaebel 2009** Gaebel K, Blackhouse G, Campbell K, Robertson D, Xie F, Assasi N, Chalk C, Levine M, Giacomini M, Goeree R. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Clinical- and cost-effectiveness analyses (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2009 (1).
- Gaebel 2010** Gaebel K, Blackhouse G, Campbell K, Robertson D, Xie F, Assasi N, Chalk C, Levine M, Goeree R. Intravenous immunoglobulin for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Open Med* 2010; 4(3):e154-66.
- Gajdos 2004** Gajdos P. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. In: Dalakas MC, Spath PJ, eds. *Immunoglobulins in the Third Millenium*. Lancaster, England: Parthenon Publishing; 2004:203-205.
- García 1985** García AC, Vidal BE, Rebolledo A, Texeira F, Ordaz FA, Futra'n YJ. Treatment of the acute phase of Guillain-Barré-Strohl syndrome with megadosis of methylprednisolone. *Rev Invest Clín (Méx)* 1985; 37: 119-24.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- Grehl 1997** Grehl H, Jaspert A, Claus D, Neundorfer B. Long-term therapy with high-dose intravenous immunoglobulins (IVIg) in inflammatory neuropathies. *EUR J NEUROL* 1997; 4(3):266-273
- Gücüyener 1995** Gücüyener K, Ezer U, Beyazova U, Turkyilmaz C. Advantages of intravenous gamma globulin therapy in Guillain Barre's syndrome (in eight children). *GAZI MED J* 1995; 6(4):191-194
- Gürcan 2007** Gurcan HM, Ahmed AR. Efficacy of various intravenous immunoglobulin therapy protocols in autoimmune and chronic inflammatory disorders. *Ann Pharmacother* 2007; 41(5):812-823.
- Gürses 1995** Gürses N, Uysal S, Cetinkaya F, Islek I, Kalayci AG. Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barre syndrome. *SCAND J INFECT DIS* 1995; 27(3):241-243
- Hahn 1994** Hahn AF, Bolton CF, Vandervoort P, Feasby TE, Zochodne D. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic demyelinating polyneuropathy (CIDP): a double blind placebo-controlled cross-over study. *Proceedings of the Peripheral Nerve Study Group Meeting, St. Paul's, Minneapolis, USA. Peripheral Nerve Study Group, Rochester, Minn.* 1994 [abstrakt].
- Hauser 1983** Hauser SL, Dawson DM, Lehigh JR, Beal MF, Kevy SV, Propper RD, Mills JA, Weiner HL. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, threearm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *N Engl J Med.* 1983 Jan 27;308(4):173-80.
- HFMS 2014** Modified Hammersmith Functional Motor Scale Extended. Docstoc.com.
Dostępne on-line:
<http://www.docstoc.com/docs/100263497/Modified-Hammersmith-Functional-Motor-Scale-Extended>.
lub
http://smaoutcomes.org/hammersmith_manual/pdf/mhfms_and_grossr.pdf
Data ostatniego dostępu 14 marca 2014.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.

- Hughes 1997** Hughes RAC. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. *LANCET* 1997; 349(9047):225-230
- Hughes 2001** Hughes R, Bensa S, Willison H, Bergh P, Comi G, Illa I, Nobile-Orazio E, Doorn P, Dalakas M, Bojar M, Swan A. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Annals of neurology* 2001; 50(2):195-201
- Hughes 2007** Hughes R A, Swan A V, Raphael J C, Annane D, Koningsveld R, Doorn P A. Immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: a systematic review (Structured abstract). *Brain* 2007; 130(9):2245-2257.
- Hughes 2008** Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, Latov N, Merkies IS, Doorn PA. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet neurology* 2008; 7(2):136-144.
- Hughes 2012** Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 7. Art. No.: CD002063. DOI: 10.1002/14651858.CD002063.pub5.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Kivity2010** Kivity S, Katz U, Daniel N, Nussinovitch U, Papageorgiou N, Shoenfeld Y. Evidence for the use of intravenous immunoglobulins - A review of the literature. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010; 38(2014-02-03):201-269.
- Kleyweg 1991** Kleyweg RP, van der Meche FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barre syndrome. *Muscle Nerve* 1991;14:1103-1109.
- Kubori 1999** Kubori T, Mezaki T, Kaji R et al. The clinical usefulness of high-dose intravenous immunoglobulin therapy for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy. *No To Shinkei* 1999;51:127-35.
- Kumar 2006** Kumar A, Teuber SS, Gershwin ME. Intravenous immunoglobulin: striving for appropriate use. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 140(3):185-198.
- Kurlander 1986** Kurlander RJ, Hall J. Comparison of intravenous gamma globulin and a monoclonal anti-Fc receptor antibody as inhibitors of immune clearance in vivo in mice. *J Clin Invest* 1986;77: 2010-8.
- Léger 2013** Leger J-M, De Bleecker JL, Sommer C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J, Stelmasiak Z, Mielke O, Tackenberg B, Shebl A, Bauhofer A, Zenker O, Merkies ISJ. Efficacy and safety of Privigen(registered trademark) in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Results of a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). *J Peripher Nerv Syst* 2013; 18(1899-12-31):130-140
- McCrone 2003** McCrone P, Chisholm D, Knapp M, Hughes R, Comi G, Dalakas MC, Illa I, Kilindireas C, Nobile-Orazio E, Swan A, Van den Bergh P, Willison HJ, INCAT Study Group. Cost-utility analysis of intravenous immunoglobulin and prednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol*. 2003;10(6):687-694.
- McDaneld 2010** McDaneld LM, Fields JD, Bourdette DN, Bhardwaj A. Immunomodulatory therapies in neurologic critical care. *Neurocrit Care* 2010; 12(1):132-143.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- MRC 1981** Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system, Memorandum no. 45, Her Majesty's Stationery Office, London, 1981.

- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Nemni 1994** Nemni R, Amadio S, Fazio R, Galardi G, Previtali S, Comi G. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating neuropathy not responsive to other treatments. *J NEUROL NEUROSURG PSYCHIATRY* 1994; 57(SUPPL.):43-45
- NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf. Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- NMC 2011** National Medical Policy. The Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). IVIG for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. Posted: April 2011, pages: 1-16.
- Nomura 2001** Nomura K, Hamaguchi K, Hosokawa T, Hattori T, Satou T, Mannen T, et al. A randomized controlled trial comparing intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome. *Neurological Therapeutics* 2001;18(1):69-81.
- PPL 2014** Projekt programu leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G26.0).
Materiały dostarczone przez Zleceniodawcę.
- Sekul 1994** Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 1994;121:259-62.
- Singhi 1999** Singhi SC, Jayshree M, Singhi P, Banerjee S, Prabhakar S. Intravenous immunoglobulin in very severe childhood Guillain-Barre syndrome. *Ann Trop Paediatr* 1999; 19(2):167-174
- Thompson 1996** 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
- van Doorn 2007** Van Doorn PA, Dippel DWJ, Vermeulen M. Longterm iv immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy [abstract]. *J Peripher Nerv Syst* 2007; 12(Suppl):89.
- Van Doorn 2008** Van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):939-950. doi:10.1016/S1474-4422(08)70215-1.
- van Schaik 1994** Van Schaik IN, Vermeulen M, Brand A. In vitro effects of polyvalent immunoglobulin for intravenous use. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(Suppl):15-7.
- van Schaik 2002** van Schaik IN, Winer JB, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review. *Lancet Neurol* 2002; 1(8):491-498.
- van Schaik 2002a** Van Schaik IN, Winer JB, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD001797.
- Vermeulen 1985** Vermeulen M, Van der Meche FG, Speelman JD et al. Plasma and gamma-globulin infusion in chronic inflammatory polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1985;70:317-26
- Wang 2001** Wang R, Feng A, Sun W, Wen Z. Intravenous immunoglobulin in children with Guillain-Barré syndrome. *J Appl Clin Pediatr* 2001;16:223-4.
- Wells 2012** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem:

http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Data ostatniego dostępu:
19.11.2012 r.

Zwolińska 2013

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

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Opis skal wykorzystanych w raporcie

3.1.1. Skala Jadad

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

Tabela 64. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

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

1. Czy badanie opisano jako randomizowane?
2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?
3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]

Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:

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

Punkty można odjąć, gdy:

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

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

3.1.2. Skala NICE

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

Tabela 65. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

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

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

3.1.3. Skala NOS (*New Ottawa Scale*)

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

dzi, patrz Tabela 66 i Tabela 67) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS: pytania oraz możliwe odpowiedzi (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 66. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

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

Czynniki zakłócające

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

Ocena efektów zdrowotnych

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

Tabela 67. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

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

Czynniki zakłócające

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

Ekspozycja

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

3.1.4. Skala niepełnosprawności INCAT

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

Tabela 68. Skala niepełnosprawności INCAT (NMC 2011).

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

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

3.1.5. Dopasowana skala oceny siły mięśni MRC

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

Tabela 69. Skala oceny siły mięśni (MRC 1981).

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

3.1.6. Skala nasilenia objawów GBS

Skala nasilenia objawów zespołu Guillaina-Barrégo wyróżnia 5 stanów chorego – pacjent może uzyskać od 0 do 6 punktów. Zmniejszanie punktacji oznacza poprawę stanu chorego (*Hughes 1997*).

Tabela 70. Skala nasilenia objawów zespołu Guillaina-Barrégo (*Hughes 1997*).

Punktacja	Opis
0	osoba zdrowa, brak objawów

Punktacja	Opis
1	drobne objawy i zdolność do szybkiego poruszania się
2	zdolność do przejścia 5 m na otwartej przestrzeni bez pomocy
3	zdolność do przejścia 5 m na otwartej przestrzeni z pomocą innej osoby
4	chory poruszający się na wózku inwalidzkim lub chory leżący
5	konieczność mechanicznej wentylacji (przez co najmniej część dnia lub nocy)
6	zgon chorego

3.1.7. Skala Rankin'a

Zmodyfikowana skala Rankin'a służy do oceny odpowiedzi na leczenie. Pacjent może uzyskać od 0 (brak objawów) do 5 punktów ciężki (stopień niepełnosprawności). Zmniejszanie punktacji oznacza poprawę stanu chorego (Nemni 1994).

Tabela 71. Zmodyfikowana skala Rankin'a (Nemni 1994).

Punktacja	Opis
0	brak objawów
1	objawy nie wpływają na styl życia
2	łagodne objawy niepełnosprawności prowadzące do niewielkich ograniczeń stylu życia, ale nie wpływające na zdolność pacjentów do zajmowania się własną osobą
3	umiarkowane objawy niepełnosprawności istotnie ograniczające styl życia lub uniemożliwiające całkowicie niezależne od innych funkcjonowanie
4	umiarkowanie ciężkie objawy niepełnosprawności uniemożliwiające niezależne funkcjonowanie, ale chorzy nie wymagają stałej uwagi dzień i noc
5	ciężka niepełnosprawność, całkowita zależność od osób trzecich, konieczność stałej opieki dzień i noc

3.1.8. Skala the Hammersmith Motor Ability Score (HMAS)

Skala oceniająca sprawność ruchową pacjentów. Skala ocenia sprawność za pomocą zdolności do wykonywania różnych czynności, takich jak zdolność samodzielnego siedzenia bez podpierania, zmianę pozycji z siedzącej na macie, do leżącej i odwrotnie, podnoszenie głowy w trakcie leżenia, turlanie się w prawo/lewo z pozycji leżenia na brzuchu i na plecach, możliwość czołgania się, wchodzenia po schodach, wstawania z krzesła, stanie w miejscu na jednej i obu nogach. Ocena około 30 pozycji, każdej przyporządkowuje się punkty: 0 – pacjent niezdolny do wykonania danej czynności (lub wykonania jej prawidłowo), 1 – pacjent używa pomocy do wykonania danej czynności (lub pozycja utrzymywana przez określony czas), 2 – pacjent wykonuje daną czynność poprawnie bez pomocy (utrzymuje

daną pozycję w określonym czasie). Uzyskanie wyższego wyniku oznacza lepszą sprawność ruchową pacjenta (HFMS 2014).

3.1.9. Wskaźnik poruszania się (*Ambulation Index*)

Wskaźnik poruszania się (*Ambulation Index*) służy do oceny zdolności pacjenta do samodzielnego poruszania się. Wskaźnik przyjmuje wartości od 0 (pacjent w pełni sprawny) do 9, pacjent całkowicie niezdolny do poruszania się (*Hauser 1983*).

Tabela 72. Wskaźnik poruszania się (*Hauser 1983*).

Punktacja	Opis
0	brak objawów; pacjent w pełni sprawny
1	pacjent porusza się normalnie, ale zgłasza zmęczenie, które koliduje z wykonywaniem ćwiczeń lub innych zajęć wymagających aktywności
2	pacjent ma zaburzony chód lub epizodyczne zaburzenia równowagi, zaburzenie chodu jest zauważalne przez rodzinę i przyjaciół; pacjent jest w stanie przejść 25 metrów w czasie ≤ 10 sekund
3	pacjent porusza się samodzielnie; pacjent jest w stanie przejść 25 metrów w czasie ≤ 20 sekund
4	pacjent wymaga jednostronnego wsparcia (laska, pojedyncza kula) podczas chodzenia, pacjent używa pomocy przez > 80% czasu; pacjent jest w stanie przejść 25 metrów w czasie ≤ 20 sekund
5	pacjent wymaga obustronnego wsparcia (laski, kule, balkonik) aby przejść 25 metrów w czasie ≤ 20 sekund lub jednostronnego wsparcia, ale przejście 25 metrów zajmuje mu > 20 sekund
6	pacjent wymaga obustronnego wsparcia i przejście 25 metrów zajmuje mu > 20 sekund; pacjent może używać wózka inwalidzkiego okazjonalnie*
7	chodzenie ograniczone do kilku kroków przy obustronnym wsparciu; pacjent nie jest zdolny do przejścia 25 metrów; pacjent używa wózka inwalidzkiego przy większości aktywności
8	pacjent samodzielnie porusza się na wózku inwalidzkim
9	pacjent na wózku inwalidzkim, niezdolny do samodzielnego przemieszczania się

* używanie wózka inwalidzkiego może zależeć od stylu życia i motywacji; oczekuje się, że pacjenci z oceną 7. stopnia będą używali wózka inwalidzkiego znacznie częściej niż pacjenci z oceną 5. i 6. stopnia; przypisanie stopnia 5-7 jest uzależnione od zdolności pacjenta do przejścia danej odległości, a nie od czasu, w którym pacjent korzysta z wózka inwalidzkiego.

3.2. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

- Abd-Allah 1997** Abd-Allah SA, Jansen PW, Ashwal S, Perkin RM. Intravenous immunoglobulin as therapy for pediatric Guillain-Barre syndrome. *J Child Neurol* 1997; 12(6):376-380
- Arsura 1988** Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Grob D. Effects of repeated doses of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Am J Med Sci* 1988; 295(5):438-443
- Arsura 1986** Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Namba T, Grob D. High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. *Arch Intern Med* 1986; 146(1900-01-03):1365-1368
- Cosi 1991** Cosi V, Lombardi M, Piccolo G, Erbetta A. Treatment of myasthenia gravis with high-dose intravenous immunoglobulin. *ACTA NEUROL SCAND* 1991; 84(2):81-84
- El-Bayoumi 2011** El-Bayoumi MA, El-Refaey AM, Abdelkader AM, El-Assmy MM, Alwakeel AA, El-Tahan HM. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain Barre syndrome: a randomized study. *Crit Care* 2011; 15(4):R164
- Fasanaro 1996** Fasanaro AM, Pizza V, Rossi V. Immunoglobulins i.v.: A new approach to the treatment of Guillain Barre syndrome. *MINERVA MED* 1996; 87(2014-01-02):17-20
- Grehl 1997** Grehl H, Jaspert A, Claus D, Neundorfer B. Long-term therapy with high-dose intravenous immunoglobulins (IVIG) in inflammatory neuropathies. *EUR J NEUROL* 1997; 4(3):266-273
- Gücüyener 1995** Gücüyener K, Ezer U, Beyazova U, Turkyilmaz C. Advantages of intravenous gamma globulin therapy in Guillain Barre's syndrome (in eight children). *GAZI MED J* 1995; 6(4):191-194
- Gürses 1995** Gürses N, Uysal S, Cetinkaya F, Islek I, Kalayci AG. Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barre syndrome. *SCAND J INFECT DIS* 1995; 27(3):241-243
- Hughes 2001** Hughes R, Bensa S, Willison H, Bergh P, Comi G, Illa I, Nobile-Orazio E, Doorn P, Dalakas M, Bojar M, Swan A. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Annals of neurology* 2001; 50(2):195-201
- Hughes 1997** Hughes RAC. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. *LANCET* 1997; 349(9047):225-230
- Nemni 1994** Nemni R, Amadio S, Fazio R, Galardi G, Previtali S, Comi G. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating neuropathy not responsive to other treatments. *J NEUROL NEUROSURG PSYCHIATRY* 1994; 57(SUPPL.):43-45
- Singhi 1999** Singhi SC, Jayshree M, Singhi P, Banerjee S, Prabhakar S. Intravenous immunoglobulin in very severe childhood Guillain-Barre syndrome. *Ann Trop Paediatr* 1999; 19(2):167-174
- Thompson 1996** 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

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

- | | | |
|----|---|--|
| 1 | Achiron A, Barak Y, Miron S, Sarova-Pinhas I. Immunoglobulin treatment in refractory Myasthenia gravis. <i>Muscle Nerve</i> 2000; 23(4):551-555 | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Octagam, Omrix, Israel) |
| 2 | Barnett C, Wilson G, Barth D, Katzberg HD, Bril V. Changes in quality of life scores with intravenous immunoglobulin or plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2013; 84(1):94-97 | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gamunex(R), Talecris Biotherapeutics); dodatkowa analiza jakości życia do badania NCT01179893 |
| 3 | Berlit P, Weng Y. Immunoglobulin therapy of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. <i>NERVENHEILKUNDE</i> 1996; 15(6):346-352 | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Venimmun) |
| 4 | Bohn AB, Nederby L, Harbo T, Skovbo A, Vorup-Jensen T, Krog J, Jakobsen J, Hokland ME. The effect of IgG levels on the number of natural killer cells and their Fc receptors in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. <i>Eur J Neurol</i> 2011; 18(6):919-924 | Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena wpływu stężenia IgG na liczbę komórek NK i ich Fc receptory u chorych na CIDP |
| 5 | Bril V, Barnett-Tapia C, Barth D, Katzberg HD. IVIG and PLEX in the treatment of myasthenia gravis. <i>Ann N Y Acad Sci</i> 2012; 1275:1-6 | Opracowanie wtórne – analiza wyników z różnych badań porównujących IVIG z PE, ocena skuteczności, bezpieczeństwa, jakości życia i analiza czynników predykcyjnych wystąpienia odpowiedzi |
| 6 | Bril V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barre syndrome. <i>NEUROLOGY</i> 1996; 46(1):100-103 | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, Kanadyjski Czerwony Krzyż dostarczył IVIG, produkowaną przez Miles Canada Inc., Cutter Biological (Etobicoke, Ontario) |
| 7 | Buchwald B, Ahangari R, Weishaupt A, Toyka KV. Intravenous immunoglobulins neutralize blocking antibodies in Guillain-Barre syndrome. <i>Ann Neurol</i> 2002; 51(6):673-680 | Nieprawidłowy rodzaj badania – zbyt mała liczba pacjentów leczona immunoglobuliną Sandoglobulin (3 pacjentów otrzymało IVIG po plazmaferezie, tylko 4 chorych otrzymywało monoterapię IVIG: 2 produkt Sandoglobulin, a 2 produkt Endoglobulin) |
| 8 | Buraga I, Martin R-E, Dobrescu A, Buraga I. Clinical response to intravenous immunoglobulin in acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. <i>Farmacía</i> 2013; 61(5):957-965 | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Flebogamma® 50mg/mL, Instituto Grifols S.A. Spain) |
| 9 | Choudhary PP, Hughes RAC. Long-term treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with plasma exchange or intravenous immunoglobulin. <i>QJM MON J AS-SOC PHYS</i> 1995; 88(7):493-502 | Nieprawidłowa interwencja – dwa rodzaje IVIG (przed 1992 Baxter, potem Sandoz), nie podano ilu chorych, który produkt otrzymywało, nie przedstawiono również wyników w takich podgrupach |
| 10 | Cocito D, Ciaramitaro P, Isoardo G, Barbero P, Migliaretti G, Pipieri A, Proto G, Quadri R, Bergamasco B, Durelli L. Intravenous immunoglobulin as first treatment in diabetics with concomitant distal symmetric axonal polyneuropathy and CIDP. <i>J Neurol</i> 2002; 249(6):719-722 | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki |
| 11 | Cocito D, Paolasso I, Antonini G, Benedetti L, Briani C, Comi C, Fazio R, Jann S, Mata S, Mazzeo A, Sabatelli M, Nobile-Orazio E. A nationwide retrospective analysis on the effect of immune therapies in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. <i>Eur J Neurol</i> 2010; 17(2):289-294 | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki |
| 12 | Creange A, Belec L, Clair B, Degos J-D, Raphael J-C, Gherardi RK. Circulating transforming growth factor beta 1 (TGF-(beta)1) in Guillain-Barre syndrome: Decreased concentrations in the early course and increase with motor function. <i>J Neurol Neurosurg</i> | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki |

- Psychiatry 1998; 64(2):162-165
- 13 Creange A, Gregson NA, Hughes RAC. Intravenous immunoglobulin modulates lymphocyte CD54 and monocyte Fc(gamma)RII expression in patients with chronic inflammatory neuropathies. *J Neuroimmunol* 2003; 135(2014-01-02):91-95
- 14 Da Penha A Morita M, Gabbai AA, Oliveira ASB, Penn AS. Myasthenia gravis in children: Analysis of 18 patients. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2001; 59(3 B):681-685
- 15 Dalakas MC. Intravenous immune globulin therapy for neurologic diseases. *ANN INTERN MED* 1997; 126(9):721-730
- 16 Deng C, Hanna K, Bril V, Dalakas MC, Donofrio P, van Doorn PA, Hartung HP, Merkies IS. Challenges of clinical trial design when there is lack of clinical equipoise: use of a response-conditional crossover design. *J Neurol* 2012; 259(2):348-352
- 17 Diener H-C, Haupt WF, Kloss TM, Rosenow F, Philipp T, Koeppen S, Vietorisz A. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barre syndrome. *Eur Neurol* 2001; 46(2):107-109
- 18 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
- 19 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
- 20 Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, Windebank AJ, Karnes JL, O'Brien PC. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994; 36(6):838-845
- 21 Ebadi H, Barth D, Bril V. Safety of plasma exchange therapy in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2013; 47(4):510-514
- 22 Evoli A, Bianchi MR, Riso R, Minicuci GM, Batocchi AP, Servidei S, Scuderi F, Bartoccioni E. Response to therapy in myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132:76-83
- 23 Fateh-Moghadam A, Wick M, Besinger U, Geursen RG. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1984; 1(8381):848-849
- 24 Foster R, Suri A, Filate W, Hallett D, Meyer J, Ruijs T, Callum JL, Sutton D, Mehta S. Use of intravenous immune globulin in the ICU: a retrospective review of prescribing practices and patient outcomes. *Transfus Med* 2010; 20(6):403-408
- 25 Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immuno-
- Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
- Nieprawidłowa interwencja – najpierw podawano leki blokujące esterazę cholinową, w razie niepowodzenia podawano prednizon, potem wykonywano tymektomię, a dopiero potem IVIG
- Opracowanie wtórne – analiza wyników z różnych badań oceniających IVIG w chorobach neurologicznych
- Opracowanie wtórne – opis metodyki badania *ICE*
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gammonativ)
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gamunex); dodatkowa analiza do badania *ICE*
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (the Central Laboratory of the Netherlands Red Cross Blood Transfusion Service)
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gamimune, Miles Biological Products)
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gamunex); dodatkowa analiza do badania *ICE*
- Nieprawidłowa interwencja – ocena różnych terapii stosowanych u chorych na MG z obecnymi przeciwciałami anti-MuSK, w tym IVIG, ale nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny
- Nieprawidłowy rodzaj badania – opis (w formie listu) 4 pacjentów z MG leczonych immunoglobuliną inną niż oceniana w raporcie (produkty Intraglobin i Gamma-Venin)
- Nieprawidłowa populacja – użycie immunoglobulin dożylnych w ramach jednostek intensywnej opieki medycznej (ICUs, z ang. *intensive care units*) i analiza ich bezpieczeństwa stosowania, nie podano informacji o jednostkach chorobowych, które były leczone
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gammachron,

- | | | |
|----|---|--|
| | globulin in myasthenia gravis. ANN NEUROL 1997; 41(6):789-796 | LFB, France) |
| 26 | Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Plasma exchange and intravenous immunoglobulin in autoimmune myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 1998; 841:720-726 | Opracowanie wtórne – omówienie badań z IVIG i plazmaferezą u chorych na MG |
| 27 | Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, Attarian S, Chevret S. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. Arch Neurol 2005; 62(11):1689-1693 | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Tegeline; LFB Laboratories, Les Ulis, France) |
| 28 | Goodhew PM, Johnston HM. Immune globulin therapy in children with Guillain-Barre syndrome. Muscle Nerve 1996; 19(11):1490-1492 | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki |
| 29 | Graf WD, Katz JS, Eder DN, Smith AJ, Chun MR. Outcome in severe pediatric Guillain-Barre syndrome after immunotherapy or supportive care. Neurology 1999; 52(7):1494-1497 | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki |
| 30 | Green DM, Ropper AH. Mild Guillain-Barre syndrome. Arch Neurol 2001; 58(1900-01-03):1098-1101 | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki |
| 31 | Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. Muscle Nerve 2011; 44(1):36-40 | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki |
| 32 | Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, Zielasek J, Hartung HP, Toyka KV, Swan AV. Electrophysiological classification of Guillain-Barre syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. Ann Neurol 1998; 44(5):780-788 | Brak poszukiwanych punktów końcowych – wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie badań elektrofizjologicznych, bez względu na zastosowane leczenie |
| 33 | Hadden RD, Karch H, Hartung HP, Zielasek J, Weissbrich B, Schubert J, Weishaupt A, Cornblath DR, Swan AV, Hughes RA, Toyka KV. Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barre syndrome. Neurology 2001; 56(6):758-765 | Brak poszukiwanych punktów końcowych – wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie zakażeń występujących u chorych przed rozpoczęciem podawania interwencji w badaniu, bez względu na zastosowane leczenie |
| 34 | 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 | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Cutter Biological Products, Miles Inc; 5% human protein in 9-11% mannose) |
| 35 | Harb T, Andersen H, Jakobsen J. Acute motor response following a single IVIG treatment course in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Muscle Nerve 2009; 39(4):439-447 | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki |
| 36 | Harkins C, Hammond-Tooke G, Faed J. Intravenous immunoglobulin therapy for neurological disorders. N Z Med J 2009; 122(1305):41-46 | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki; ocena terapii zaburzeń neurologicznych immunoglobulinami dożylnymi, w tym informacje o leczeniu MG, GBS i CIDP |
| 37 | Haupt WF, Birkmann C, Van Der Ven C, Pawlik G. Apheresis and selective adsorption plus immunoglobulin treatment in Guillain-Barre syndrome. Ther Apheresis 2000; 4(3):198-200 | Nieprawidłowa interwencja – skojarzenie terapii immunoglobuliną Sandoglobulin z selektywną adsorpcją |
| 38 | Haupt WF, Borberg H, Rosenow F. Pilot study of a new treatment concept for acute Guillain-Barre syndrome. Transfus Sci 1995; 16(1899-12-31):139-144 | Nieprawidłowa interwencja – skojarzenie terapii immunoglobuliną Sandoglobulin z selektywną adsorpcją |
| 39 | Haupt WF, Rosenow F, van der Ven C, Borberg H, Pawlik G. Sequential treatment of Guillain-Barre syndrome with extracorporeal elimination and intravenous immunoglobulin. J Neurol Sci 1996; 137(2):145-149 | Nieprawidłowa interwencja – skojarzenie terapii immunoglobuliną Sandoglobulin z selektywną adsorpcją |
| 40 | Haupt WF, Rosenow F, van der Ven C, Borberg H, Pawlik G. Sequential treatment of Guillain-Barre syndrome with extracor- | Nieprawidłowa interwencja – skojarzenie terapii immunoglobuliną Sandoglobulin z selektywną |

	poreal elimination and intravenous immunoglobulin. <i>Ther Apher</i> 1997; 1(1):55-57	adsorpcją
41	Hilkevich O, Drory VE, Chapman J, Korczyn AD. The use of intravenous immunoglobulin as maintenance therapy in myasthenia gravis. <i>Clin Neuropharmacol</i> 2001; 24(3):173-176	Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
42	Hosokawa T, Hamaguchi K, Tomioka R, Tsuji T, Nomura K, Ohno R, Okada H, Moriwaki K, Sugawara S, Nakamoto H, Suzuki H, Shimazu K. Comparative study of efficacy of plasma exchange versus intravenous gammaglobulin treatment on acute postinfectious polyradiculoneuropathy: a preliminary report. <i>Ther Apher</i> 1998; 2(4):288-291	Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
43	Huang C-S, Hsu H-S, Kao K-P, Huang M-H, Huang B-S. Intravenous immunoglobulin in the preparation of thymectomy for myasthenia gravis. <i>Acta Neurol Scand</i> 2003; 108(2):136-138	Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (immune globulin intravenous <human>, 5% <in 10% Maltose>, pH 4.25; “gamimune N”, 1Bayer Corporation, Elkhart, IN, USA) (przed tymektomią)
44	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>Lancet neurology</i> 2008; 7(2):136-144	Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gamunex); badanie ICE (RCT) porównujące IVIG z placebo
45	Iijima M, Yamamoto M, Hirayama M, Tanaka F, Katsuno M, Mori K, Koike H, Hattori N, Arimura K, Nakagawa M, Yoshikawa H, Hayasaka K, Onodera O, Baba M, Yasuda H, Saito T, Nakazato M, Nakashima K, Kira J, Kaji R, Oka N, Sobue G. Clinical and electrophysiologic correlates of IVIg responsiveness in CIDP. <i>Neurology</i> 2005; 64(8):1471-1475	Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
46	Jann S, Beretta S, Bramerio MA. Different types of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy have a different clinical course and response to treatment. <i>Muscle Nerve</i> 2005; 32(3):351-356	Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
47	Jann S, Bramerio MA, Facchetti D, Sterzi R. Intravenous immunoglobulin is effective in patients with diabetes and with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: long term follow-up. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2009; 80(1):70-73	Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
48	Jensen P, Bril V. A comparison of the effectiveness of intravenous immunoglobulin and plasma exchange as preoperative therapy of myasthenia gravis. <i>J Clin Neuromuscul Dis</i> 2008; 9(3):352-355	Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
49	Jongen JLM, Van Doorn PA, Van Der Meche FGA. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for myasthenia gravis. <i>J Neurol</i> 1998; 245(1):26-31	Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
50	Katzberg HD, Barnett C, Merkies IS, Bril V. Minimal clinically important difference in myasthenia gravis: Outcomes from a randomized trial. <i>Muscle Nerve</i> 2014	Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gamunex; Talecris Biotherapeutics, Toronto, Canada), dodatkowa analiza do badania <i>Zinman 2007</i>
51	Kimura A, Sakurai T, Koumura A, Yamada M, Hayashi Y, Tanaka Y, Hozumi I, Yoshino H, Yuasa T, Inuzuka T. Motor-dominant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. <i>J Neurol</i> 2010; 257(4):621-629	Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
52	Kleyweg RP, Meche FGA. Treatment related fluctuations in Guillain-Barre syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma-exchange. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry</i> 1991; 54(11):957-960	Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gammagard®, Baxter)
53	Kleyweg RP, Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial compar-	Nieprawidłowa interwencja – nie podano infor-

- | | | |
|----|--|---|
| | ing intravenous immunoglobulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. <i>Transfusion science</i> 1994; 15(4):389-392 | macji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki |
| 54 | Kleyweg RP, Van der Meche FGA, Meulstee J. Treatment of Guillain-Barre syndrome with high-dose gammaglobulin. <i>NEUROLOGY</i> 1988; 38(10):1639-1641 | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (immunoglobulina przygotowywana przez Central Laboratory Dutch Red Cross and by Travenol) |
| 55 | Kohler W, Bucka C, Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. <i>Journal of Clinical Apheresis</i> 2011; 26(6):347-355 | Nieprawidłowa interwencja – porównanie plazmaferezy z immunoadsorpcją |
| 56 | Korinthenberg R, Monting JS. Natural history and treatment effects in Guillain-Barre syndrome: a multicentre study. <i>Arch Dis Child</i> 1996; 74(4):281-287 | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki; badanie miało na celu retrospektywną analizę efektów leczenia dzieci chorych na GBS |
| 57 | Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Monting JS. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barre syndrome: A randomized trial. <i>Pediatrics</i> 2005; 116(1):8-14 | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, podawano immunoglobuliny dostępne w danym ośrodku, w czasie badania dostępnych było 9 różnych immunoglobulin w 3 różnych krajach, 3 z nich podawano u przeszło 63% chorych (nie podano które); badanie finansowane było przez następujące firmy: Bayer Vital GmbH, Centeon Pharma GmbH, Grifols Deutschland GmbH, Immuno GmbH/Baxter Health Care, Novartis Pharma GmbH, Octapharma GmbH |
| 58 | Kowal P, Zmyslony A. Hemorheological changes after intravenous gammaglobulin administration in patients with neurological disorders. <i>Clin Hemorheol Microcirc</i> 2008; 40(3):229-234 | Nieprawidłowy rodzaj badania – immunoglobulinę (Sandoglobulin) podawano u 10 chorych z zaburzeniami neurologicznymi, w tym tylko 3 z MG |
| 59 | Kuitwaard K, De Gelder J, Tio-Gillen AP, Hop WCJ, Van Gelder T, Van Toorenenbergen AW, Van Doorn PA, Jacobs BC. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barre syndrome. <i>Ann Neurol</i> 2009; 66(5):597-603 | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gammagard lub Gammagard S/D, Baxter BioScience, Deerfield, IL); ocena farmakokinetyki dożyłnej immunoglobuliny u chorych na GBS, w badaniu uczestniczyli chorzy z dwóch badań RCT |
| 60 | Kuitwaard K, van Doorn PA, Vermeulen M, van den Berg LH, Brusse E, van der Kooij AJ, van der Pol WL, van Schaik IN, Notermans N, Tio-Gillen AP, van Rijs W, van Gelder T, Jacobs BC. Serum IgG levels in IV immunoglobulin treated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2013; 84(8):859-861 | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gammagard S/D) |
| 61 | Kuwabara S, Mori M, Ogawara K, Hattori T, Oda S, Koga M, Yuki N. Intravenous immunoglobulin therapy for Guillain-Barre syndrome with IgG anti-GM1 antibody. <i>Muscle Nerve</i> 2001; 24(1):54-58 | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki |
| 62 | 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. <i>Archives of neurology</i> 2010; 67(7):802-807 | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gamunex); dodatkowa analiza do badania ICE |
| 63 | Lee YC, Woodfield DG, Douglas R. Clinical usage of intravenous immunoglobulins in Auckland. <i>New Zealand Med J</i> 1998; 111(1060):48-50 | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Intragam, Commonwealth Serum Laboratories Bioplasma Ltd, Melbourne, Australia) |
| 64 | Leger J-M, De Bleecker JL, Sommer C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J, Stelmasiak Z, Mielke O, Tackenberg B, Shebl A, Bauhofer A, Zenker O, Merkies ISJ. Efficacy and safety of | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Privigen) |

- Privigen(registered trademark) in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Results of a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). *J Peripher Nerv Syst* 2013; 18(1899-12-31):130-140
- 65 Levy JB, Pusey CD. Nephrotoxicity of intravenous immunoglobulin. *QJM* 2000; 93(11):751-755
- 66 Lin CS-Y, Krishnan AV, Park SB, Kiernan MC. Modulatory effects on axonal function after intravenous immunoglobulin therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Arch Neurol* 2011; 68(7):862-869
- 67 Liu JF, Wang WX, Xue J, Zhao CB, You HZ, Lu JH, Gu Y. Comparing the autoantibody levels and clinical efficacy of double filtration plasmapheresis, immunoabsorption, and intravenous immunoglobulin for the treatment of late-onset myasthenia gravis. *Ther Apher Dial* 2010; 14(2):153-160
- 68 Lopate G, Pestronk A, Al-Lozi M. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with high-dose intermittent intravenous methylprednisolone. *Arch Neurol* 2005; 62(2):249-254
- 69 Magda P, Latov N, Brannagan III TH, Weimer LH, Chin RL, Sander HW. Comparison of Electrodiagnostic Abnormalities and Criteria in a Cohort of Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Arch Neurol* 2003; 60(12):1755-1759
- 70 Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, Katirji B, Alshekhlee A. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2010; 68(6):797-805
- 71 Markvardsen LH, Christiansen I, Harbo T, Jakobsen J. Hemolytic anemia following high dose intravenous immunoglobulin in patients with chronic neurological disorders. *Eur J Neurol* 2013
- 72 Markvardsen LH, Debost J-C, Harbo T, Sindrup SH, Andersen H, Christiansen I, Otto M, Olsen NK, Lassen LL, Jakobsen J. Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *European Journal of Neurology* 2013; 20(5):836-842
- 73 Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *The New England journal of medicine* 1992; 326(17):1123-1129
- 74 Meché FG. The place of high dose immunoglobulins in the treatment of Guillain-Barré patients based upon the dutch trial. *Wiener klinische Wochenschrift Supplementum* 1991; 190:17-18
- 75 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
- Nieodpowiednia populacja – ocena u 8 chorych z zaburzeniami pracy nerek, różne jednostki chorobowe, wśród tych 8 pacjentów nie było żadnego z ocenianymi w niniejszym raporcie chorobami
- Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
- Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
- Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
- Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
- Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
- Nieprawidłowa populacja – w badaniu porównywano terapię produktem Privigen podawanym *de novo* z terapią podtrzymującą (produkt Privigen vs Kiovig) u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi, w tym CIDP i MG, ale nie podano oddzielnych wyników dla tych jednostek chorobowych
- Nieprawidłowa interwencja – ocena immunoglobulin podskórnych (Subcuvia® (16%); Baxter A/S, Baxter AG, Vienna, Austria) w porównaniu do placebo u chorych na CIDP wykazujących odpowiedź na immunoglobuliny dożylnie (Kiovig®, Baxter A/S)
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gammagard, Baxter Healthcare, Hyland Division, Glendale, Calif.)
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gammagard)
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Pasteurized Gammart IV; Aventis Behring LLC, King of Prussia, PA)

- | | | |
|----|--|---|
| 76 | Mori I, Parizot C, Dorgham K, Demeret S, Amoura Z, Bolgert F, Gorochov G. Prominent plasmacytosis following intravenous immunoglobulin correlates with clinical improvement in Guillain-Barre syndrome. <i>PLoS ONE</i> 2008; 3(5) | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Tegeline, LFB laboratories, Les Ulis, France); ocena wpływu terapii IVIG na mobilizację komórek osocza u chorych na GBS, CIDP, MG i miopatię zapalną |
| 77 | Netto AB, Kulkarni GB, Taly AB, Rao GU, Periyavan S, Rao S. A comparison of immunomodulation therapies in mechanically ventilated patients with Guillain Barre syndrome. <i>J Clin Neurosci</i> 2012; 19(12):1664-1667 | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki |
| 78 | Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, Antonini G, Fazio R, Gallia F, Schenone A, Francia A, Pareyson D, Santoro L, Tamburin S, Macchia R, Cavaletti G, Giannini F, Sabatelli M. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A randomised controlled trial. <i>Lancet Neurol</i> 2012; 11(6):493-502 | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (IgVena, Kedrion, Italy) |
| 79 | Ochi K, Kohriyama T, Higaki M, Ikeda J, Harada A, Nakamura S. Changes in serum macrophage-related factors in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy caused by intravenous immunoglobulin therapy. <i>J Neurol Sci</i> 2003; 208(2014-01-02):43-50 | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (polyethylene glycol-treated human normal immunoglobulin; Glovenin-I, Nihon Pharmaceutical, Tokyo, Japan) |
| 80 | Odaka M, Tatsumoto M, Hoshiyama E, Hirata K, Yuki N. Side effects of combined therapy of methylprednisolone and intravenous immunoglobulin in Guillain-Barre syndrome. <i>Eur Neurol</i> 2005; 53(4):194-196 | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Venilon®-I, Teijin, Tokyo, Japan) |
| 81 | Oomes PG, Meché FG, Kleyweg RP. Liver function disturbances in Guillain-Barré syndrome: a prospective longitudinal study in 100 patients. Dutch Guillain-Barré Study Group. <i>Neurology</i> 1996; 46(1):96-100 | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gammagard) |
| 82 | Pfausler B, Nussbaumer W, Auckenthaler A, Grubwieser G, Haring HP, Kampfl A, Vollert-Rogenhofer H, Schmutzhard E. Combination therapy of acute Guillain-Barre syndrome with plasma exchange and intravenous immune globulin - A prospective open pilot trial. <i>INTENSIV- NOTFALLBEHANDL</i> 1996; 21(1):8-10 | Nieprawidłowa interwencja – terapia skojarzona immunoglobuliną dożylną z plazmaferezą |
| 83 | Pfausler B, Nussbaumer W, Auckenthaler A, Grubwieser G, Haring HP, Kampfl A, Vollert-Rogenhofer H, Schmutzhard E. Combination therapy of acute Guillain-Barre syndrome with plasma exchange and intravenous immune globulin - A prospective open pilot trial. <i>NEUROPSYCHIATRIE</i> 1995; 9(4):186-188 | Nieprawidłowa interwencja – terapia skojarzona immunoglobuliną dożylną z plazmaferezą |
| 84 | Press R, Deretzi G, Zou LP, Zhu J, Fredman P, Lycke J, Link H. IL-10 and IFN-(gamma) in Guillain-Barre syndrome. <i>J Neuroimmunol</i> 2001; 112(2014-01-02):129-138 | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Endobulin, Baxter, Sweden) |
| 85 | Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, Mohammad Y, Chua HC, Yahia AM, Ulatowski JA, Krendel DA, Leshner RT. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. <i>Neurology</i> 1999; 52(3):629-632 | Nieprawidłowa interwencja – w badaniu chorzy z MG otrzymywali różne immunoglobuliny, w zależności od preferencji danego ośrodka, Gammimune N (Bayer, West Haven, CT), Gammagard (Baxter, Glendale, CA) i Sandoglobulin (Sandoz, East Hanover, NJ); nie podano ilu chorych otrzymywało konkretny produkt, nie podano również wyników w podgrupach wyróżnionych na podstawie stosowanego produktu |
| 86 | Radhakrishnan VV, Sumi MG, Reuben S, Mathai A, Nair MD. Circulating tumour necrosis factor alpha & soluble TNF receptors in patients with Guillain-Barre syndrome. <i>Indian J Med Res</i> 2003; 117(MAY):216-220 | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki; ocena krążących TNF alfa u chorych na GBS |
| 87 | Rajabally YA, Seow H, Wilson P. Dose of intravenous immunoglobulins in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie |

- | | | |
|----|--|--|
| | thy. <i>J Peripher Nerv Syst</i> 2006; 11(4):325-329 | podano jaka firma dostarczała leki; retrospektywna analiza dawkowania |
| 88 | Raphael J-C, Chevret S, Harboun M, Jars-Guinestre M-Ce. Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barre syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 Days versus 6 days. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2001; 71(2):235-238 | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Laboratoire Français des Biotechnologies, LFB) |
| 89 | Ravasio A, Pasquinelli M, Curro Dossi B, Neri W, Guidi C, Gessaroli M, Rasi F, Fabbri R, Mazzini G, Rebutti GG, et al. High dose intravenous immune globulins and plasma exchange in Guillain-Barre Syndrome. <i>Ital J Neurol Sci</i> 1995; 16(7):487-492 | Nieprawidłowa interwencja – różne preparaty immunoglobulin dożylnych (Endobulin, Sandoglobulin, Venogamma, Globuman), nie podano oddzielnie wyników dla każdego z leków |
| 90 | Reuben S, Sumi MG, Mathai A, Nair MD, Radhakrishnan VV. Intravenous immunoglobulin reduces serum tumor necrosis factor (alpha) in patients with Guillain-Barre syndrome. <i>Neurol India</i> 2003; 51(4):487-489 | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Bharat Serum and Vaccine, India); analiza TNF alfa w osoczu chorych na GBS |
| 91 | Ronager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. <i>Artif Organs</i> 2001; 25(12):967-973 | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gammagard S/D, Baxter; Glenade, CA, U.S.A.) |
| 92 | Ruts L, Koningsveld R, Jacobs BC, Doorn PA. Determination of pain and response to methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. <i>Journal of neurology</i> 2007; 254(10):1318-1322 | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gammagard SD, Baxter Bioscience, Brussels, Belgium); retrospektywna analiza chorych z badania RCT <i>Van Koningsveld 2004</i> |
| 93 | Schaller B, Radziwill AJ, Steck AJ. Successful treatment of Guillain-Barre syndrome with combined administration of interferon-beta-1a and intravenous immunoglobulin. <i>Eur Neurol</i> 2001; 46(3):167-168 | Nieprawidłowy rodzaj badania – opis przypadku |
| 94 | Selcen D, Dabrowski ER, Michon AM, Nigro MA. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in juvenile myasthenia gravis. <i>Pediatr Neurol</i> 2000; 22(1):40-43 | Nieprawidłowa interwencja – dwa rodzaje IVIG (Baxter, a później Sandoz; Central Laboratory Blood Transfusion Service, Swiss Red Cross), nie podano ilu chorych, który produkt otrzymywało, nie przedstawiono również wyników w takich podgrupach |
| 95 | Shahar E, Leiderman M. Outcome of severe Guillain-Barre syndrome in children: Comparison between untreated cases versus gamma-globulin therapy. <i>Clin Neuropharmacol</i> 2003; 26(2):84-87 | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki |
| 96 | Sharma KR, Cross J, Ayyar DR, Martinez-Arizala A, Bradley WG. Diabetic demyelinating polyneuropathy responsive to intravenous immunoglobulin therapy. <i>Arch Neurol</i> 2002; 59(5):751-757 | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki |
| 97 | 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. <i>J Clin Immunol</i> 2013; 33 Suppl 1:S67-71 | Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki; badanie z prospektywnego rejestru SIGNS, w którym uwzględniano pacjentów leczonych immunoglobulinami (dożylnie lub podskórnie) z chorobami neurologicznymi |
| 98 | Treatment of Guillain-Barre syndrome with high-dose immune globulins combined with methylprednisolone: a pilot study. The Dutch Guillain-Barre Study Group. <i>Ann Neurol</i> 1994; 35(6):749-752 | Nieprawidłowa interwencja –immunoglobulina dożylna (Central Laboratory of the Dutch Red Cross Bloodtransfusion Service [CLB], Amsterdam, the Netherlands) podawana w skojarzeniu z metyloprednizolonem |
| 99 | Van Koningsveld R, Schmitz PIM, Van Der Meche FGA, Visser LH, Meulstee J, Van Doorn PA. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome: Randomised trial. <i>Lancet</i> 2004; | Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gammagard SD, Baxter Bioscience, Brussels, Belgium) + metyloprednizolon |

- 363(9404):192-196
- 100 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
- 101 Visser LH, Meché FG, Meulstee J, Doorn PA. Risk factors for treatment related clinical fluctuations in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré study group. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1998; 64(2):242-244
- 102 Yata J, Nihei K, Ohya T, Hirano Y, Momoi M, Maekawa K, Sakakihara Y. High-dose immunoglobulin therapy for Guillain-Barre syndrome in Japanese children. *Pediatr Int* 2003; 45(5):543-549
- 103 Yuki N, Ang CW, Koga M, Jacobs BC, Van Doorn PA, Hirata K, Van Der Meche FGA. Clinical features and response to treatment in Guillain-Barre syndrome associated with antibodies to GM1b ganglioside. *Ann Neurol* 2000; 47(3):314-321
- 104 Zafeiriou DI, Kontopoulos EE, Katzos GS, Gombakis NP, Kanakoudi FG. Single dose immunoglobulin therapy for childhood Guillain-Barre syndrome. *Brain Dev* 1997; 19(5):323-325
- 105 Zinman L, Baryshnik D, Bril V. Surrogate therapeutic outcome measures in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; 37(2):172-176
- 106 Zinman L, Bril V. IVIG treatment for myasthenia gravis: Effectiveness, limitations, and novel therapeutic strategies. *Ann New York Acad Sci* 2008; 1132:264-270
- 107 Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2007; 68(11):837-841
- 108 Zinman LH, Sutton D, Ng E, Nwe P, Ngo M, Bril V. A pilot study to compare the use of the Excorim staphylococcal protein immunoadsorption system and IVIG in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Transfus Apher Sci* 2005; 33(3):317-324
- 109 Vucic S, Black K, Baldassari LE, Tick Chong PS, Dawson KT, Cros D. Long-term effects of intravenous immunoglobulin in CIDP. *Clin Neurophysiol* 2007; 118(9):1980-1984
- 110 Wegner B, Ahmed I. Intravenous immunoglobulin monotherapy in long-term treatment of myasthenia gravis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 105(1899-12-31):3-8
- 111 Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, Day JW, Thornton CA, Nations SP, Bryan WW, Amato AA, Freimer ML, Parry GJ. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002; 26(4):549-552
- Nieprawidłowa interwencja – immunoglobulina przygotowane przez CLB: Central Laboratory of the Netherlands Red Cross Blood Transfusion Service Amsterdam
- Opracowanie wtórne – analiza czynników predykcyjnych na podstawie danych pochodzących od pacjentów uczestniczących wcześniej w dwóch badaniach (porównującym IVIG z PLEX i oceniającym IVIG + metyloprednizolon)
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Teijin Ltd, Tokyo, Japan/The Chemo-Sero-Theraeutic Research Institute, Kumamoto, Japan)
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gammagard, Baxter Healthcare, Hyland Division, Glendale, Calif.); dodatkowa analiza do badania *Van der Meche 1992*
- Nieprawidłowa interwencja –immunoglobulina Sandoglobulin P®odawana w nieprawidłowym dawkowaniu (pojedyncza dawka 2 g/kg mc. podawana w jednym dniu)
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gamunex; Talecris Biotherapeutics, Toronto, Canada)
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gamunex; Talecris Biotherapeutics, Toronto, Canada); dodatkowa analiza do badania *Zinman 2008*
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gamunex; Talecris Biotherapeutics, Toronto, Canada)
- Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki
- Nieprawidłowa interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Venoglobulin-3, 5% albumin, Alpha therapeutics lub Gammagard/Polygam, 5%, Baxter/Hyland/ Immuno)
- Nieprawidłowy rodzaj badania – w badaniu oceniano 6 chorych, ale przedstawiono opis tylko 2 przypadków
- Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej immunoglobuliny, nie podano jaka firma dostarczała leki

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

Charra B, Hachimi A, Benslama A, Motaouakkil S. Intravenous immunoglobulin vs plasma exchange in treatment of mechanically ventilated adults with Guillain-Barre syndrome. *Pan African Medical Journal* 2014; 18.

Eienbroker C, Seitz F, Spengler A, Kurz H, Seipelt M, Sommer N, Oertel WH, Timmesfeld N, Tackenberg B. IVIg maintenance treatment in myasthenia gravis - a RCT sample size simulation. *Muscle Nerve* 2014.

Fokkink WJ, Selman MHJ, Dortland JR, Durmus B, Kuitwaard K, Huijzinga R, Rijs W, Tio-Gillen AP, Doorn PA, Deelder AM, Wuhler M, Jacobs BC. IgG Fc N-glycosylation in guillain-barre syndrome treated with immunoglobulins. *Journal of proteome research* 2014; 13:1722-1730.

Nieodpowiednia interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej stosowanej immunoglobuliny

Nieodpowiednia interwencja – nie podano informacji o nazwie handlowej stosowanej immunoglobuliny

Nieodpowiednia interwencja – inna niż oceniana w raporcie immunoglobulina (Gammagard or Gammagard S/D, Baxter BioScience)

3.5. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

Allen D, Lunn MPT, Niermeijer J, Nobile-Orazio E. Treatment for IgG and IgA paraproteinaemic neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD005376. DOI: 10.1002/14651858.CD005376.pub2

Bright RJ, Wilkinson J, Coventry BJ. Therapeutic options for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A systematic review. *BMC Neurology* 2014;26

Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD002277. DOI: 10.1002/14651858.CD002277.pub4

Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD005224. DOI: 10.1002/14651858.CD005224.pub2

Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD006832. DOI: 10.1002/14651858.CD006832.pub3

Hughes RAC, Lunn MPT, Frost C, van Schaik IN. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD010369. DOI: 10.1002/14651858.CD010369

Khan F, Ng L, Amatya B, Brand C, Turner-Stokes L. Multidisciplinary care for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 10. Art. No.: CD008505. DOI: 10.1002/14651858.CD008505.pub2

Liu J, Wang LN, McNicol ED. Pharmacological treatment for pain in Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 10. Art. No.: CD009950. DOI: 10.1002/14651858.CD009950.pub2

Lunn MPT, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art.No.:CD002827.DOI:

Przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono wyników dotyczących produktu Sandoglobulin; zaprezentowano jedynie wyniki próby oceniającej stosowanie plazmaferezy w populacji chorych z *paraproteinaemic neuropathy* (gammapatia monoklonalna)

Przegląd systematyczny i metaanaliza różnych opcji terapeutycznych u chorych na CIDP; włączono 9 badań RCT, jednak w żadnym z nich nie oceniano efektywności produktu Sandoglobulin (spośród badań, w których interwencję stanowiły IVIG oceniano: Gamunex, Gammagard S/D, Kiovig bądź też nie podano informacji o rodzaju stosowanej immunoglobuliny, ani o tym jaka firma dostarczała leki)

Przegląd systematyczny i metaanaliza mająca na celu ocenę efektywności dożylnych immunoglobulin u chorych na MG; włączono 7 badań RCT; w żadnym z badań nie oceniano produktu Sandoglobulin

Przegląd systematyczny uwzględniający leki immunosupresyjne (z wyłączeniem immunoglobulin)

Przegląd systematyczny, którego celem jest ocena interwencji stosowanych w leczeniu polineuropatii i miopatii u chorych w stanie krytycznym; brak poszukiwanych jednostek chorobowych

Przegląd systematyczny, w którym włączano przeglądy systematyczne oceniające terapie stosowane w CIDP

Przegląd systematyczny oceniający różne terapie stosowane w GBS, autorzy nie włączyli żadnego badania (żadne nie spełniło kryteriów selekcji)

Przegląd systematyczny oceniający różne terapie stosowane w łagodzeniu bólu u chorych z GBS; immunoglobuliny podawane są jako ogólna terapia; w żadnym z włączonych badań nie oceniano produktu Sandoglobulin

Przegląd systematyczny, w którym oceniano immunoterapię (w tym immunoglobuliny) w populacji chorych z *IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies*; brak poszukiwanych jednostek

10.1002/14651858.CD002827.pub3

Matney SE, Huff DR. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Consult Pharm* 2007; 22(3):239-248

Overell JR, Hseih ST, Odaka M, Yuki N, Willison HJ. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD004761. DOI: 10.1002/14651858.CD004761.pub2

Zandman-Goddard G, Krauthammer A, Shoenfeld Y. The steroid-sparing effect of intravenous immunoglobulin in patients with autoimmune diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2007; 3(5):773-780

chorobowych

Przegląd systematyczny prezentujący diagnozowanie i różne opcje leczenia miastonii, wymieniono różne terapie (w tym IVIG) podano ich sposoby dawkowania, krótko scharakteryzowano skuteczność i bezpieczeństwo terapii ogółem; w żadnym z włączonych badań nie oceniano produktu Sandoglobulin

Przegląd systematyczny oceniający różne terapie stosowane w zespole Fishera, zapaleniu pnia mózgu Bickerstaffa i związanych z nimi zaburzeniach; autorzy nie włączyli żadnego badania (żadne nie spełniło kryteriów selekcji)

Przegląd systematyczny oceniający wpływ IVIG na redukcję zużycia steroidów w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych; brak poszukiwanych jednostek chorobowych

3.6. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 20 lutego 2014 roku.

Tabela 73. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"intravenous gammaglobulin"[tw]	512
2	"immunoglobulins, intravenous"[mh]	9496
3	ivig[tw]	4528
4	"intravenous immune globulin"[tw]	687
5	"intravenous immunoglobulin"[tw]	6868
6	sandoglobulin[tw]	135
7	privigen[tw]	19
8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	13636
9	"Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy"[all]	1162
10	CIDP[all]	1673
11	"Guillain-Barre syndrome"[all]	6812
12	"Guillain-Barre"[tw]	7107
13	myasthenia[tw]	15225
14	"myasthenia gravis"[all]	14836
15	(#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)	23289
16	randomized controlled trial[pt]	359868
17	random allocation[mh]	78675
18	random*[tiab]	698454
19	controlled[tiab]	475987
20	clinical trial[pt]	737962
21	clinical trials[mh]	271286
22	(clinical[tiab] AND trial[tiab])	150243
23	trial[ti]	122885
24	validation studies[pt]	64491
25	evaluation studies[pt]	187279
26	drug evaluation[mh]	41111
27	drug therapy, combination[mh]	250335
28	(#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27)	2036431
29	((#8 AND #28) OR (#6 OR #7)) AND #15)	440

Tabela 74. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'intravenous gammaglobulin' AND [embase]/lim	590
2	ivig AND [embase]/lim	7744

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
3	'intravenous immune globulin' AND [embase]/lim	818
4	'intravenous immunoglobulins' AND [embase]/lim	2328
5	'intravenous immunoglobulin' AND [embase]/lim	8566
6	'sandoglobulin' AND [embase]/lim	1169
7	'privigen' AND [embase]/lim	130
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	15214
9	'chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy'/de AND [embase]/lim	1600
10	cidp AND [embase]/lim	1679
11	'guillain barre syndrome'/de AND [embase]/lim	9378
12	'guillain-barre' AND [embase]/lim	10508
13	'myasthenia gravis'/de AND [embase]/lim	12852
14	myasthenia AND [embase]/lim	15233
15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	26516
16	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	258437
17	random*:ab,ti AND [embase]/lim	718298
18	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	482128
19	randomization:de AND [embase]/lim	37360
20	'clinical trial'/exp AND [embase]/lim	774353
21	'clinical trial'/de AND [embase]/lim	664743
22	clinical:ab,ti AND trial:ab,ti AND [embase]/lim	178181
23	trial:ti AND [embase]/lim	134672
24	'validation study':de AND [embase]/lim	21436
25	'evaluation study'/exp AND [embase]/lim	63309
26	'drug evaluation'/exp AND [embase]/lim	110913
27	'combination drug therapy'/exp AND [embase]/lim	121209
28	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	1801729
29	#8 AND #15 AND #28	505

Tabela 75. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"intravenous gammaglobulin"	60
2	ivig	467
3	'intravenous immune globulin'	185
4	'intravenous immunoglobulins'	638
5	'intravenous immunoglobulin'	1122
6	'sandoglobulin'	30
7	'privigen'	1
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	1431
9	'chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy'	35

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
10	cidp	58
11	'guillain-barre'	162
12	myasthenia	192
13	#9 or #10 or #11 or #12	414
14	#8 and #13	119

Tabela 76. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"intravenous gammaglobulin"[tw]	512
2	"immunoglobulins, intravenous"[mh]	9496
3	ivig[tw]	4528
4	"intravenous immune globulin"[tw]	687
5	"intravenous immunoglobulin"[tw]	6868
6	sandoglobulin[tw]	135
7	privigen[tw]	19
8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	13666
9	"Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy"[all]	1162
10	CIDP[all]	1673
11	"Guillain-Barre syndrome"[all]	6812
12	"Guillain-Barre"[tw]	7107
13	myasthenia[tw]	15225
14	"myasthenia gravis"[all]	14836
15	(#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)	23289
16	meta-analysis[ptyp]	43638
17	systematic[sb]	223087
18	(#16 OR #17)	223559
19	(#8 AND #15 AND #18)	91

Tabela 77. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'intravenous gammaglobulin' AND [embase]/lim	590
2	ivig AND [embase]/lim	7744
3	'intravenous immune globulin' AND [embase]/lim	818
4	'intravenous immunoglobulins' AND [embase]/lim	2328
5	'intravenous immunoglobulin' AND [embase]/lim	8566
6	'sandoglobulin' AND [embase]/lim	1169
7	'privigen' AND [embase]/lim	130
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	15214
9	'chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy'/de AND [embase]/lim	1600

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
10	cidp AND [embase]/lim	1679
11	'guillain barre syndrome'/de AND [embase]/lim	9378
12	'guillain-barre' AND [embase]/lim	10508
13	'myasthenia gravis'/de AND [embase]/lim	12852
14	myasthenia AND [embase]/lim	15233
15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	26516
16	[meta analysis]/lim AND [embase]/lim	64106
17	[systematic review]/lim AND [embase]/lim	71503
18	#16 OR #17	106984
19	#8 AND #15 AND #18	24

Tabela 78. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

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

3.7. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

3.7.1. GBS – badania RCT

Tabela 79. Charakterystyka (critical appraisal) badania El-Bayoumi 2011.

El-Bayoumi 2011 (NCT01306578)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą
Zaślepienie	brak
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)
Liczba ośrodków	1 (Egipt)
Okres obserwacji	nie podano; chorych włączano na przełomie trzech lat – między styczniem 2007 r, a grudniem 2009 r.
Oszacowanie wielkości próby	w badaniu podano, że liczba włączonych chorych zapewniła 86,9% moc statystyczną próby
Analiza statystyczna	ocena wyższości leczenia immunoglobuliną Sandoglobulin® nad wymianą osocza (PE, z ang. <i>plasma exchange</i>); przyjęto poziom istotności $p < 0,05$
Punkty końcowe	Główny punkt końcowy: <ul style="list-style-type: none"> • czas trwania mechanicznej wentylacji Dodatkowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • czas trwania hospitalizacji • ocena zdolności do samodzielnego poruszania się 4 tygodnie po wypisie ze szpitala
Interwencja i komparatory	
<ul style="list-style-type: none"> • IVIG: ludzka dożylna immunoglobulina, produkt Sandoglobulin®, w dawce 0,4 g/kg mc. dziennie przez 5 dni • PE: wymiana objętości całego osocza przez 5 kolejnych dni 	
Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • dzieci • diagnoza GBS według kryteriów <i>van Doorn 2008</i> • konieczność stosowania mechanicznej wentylacji z następujących przyczyn: <ul style="list-style-type: none"> ○ brak zdolności ochrony dróg oddechowych ○ wzrost pracy oddychania (WOB, z ang. <i>Work of Breathing</i>) ○ PaO₂ (prężność tlenu w krwi tętniczej) < 70 mmHg w pomieszczeniu wymagającym zwiększenia FiO₂ ○ retencja CO₂
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • osłabienie mięśni trwające > 14 dni przed rozpoczęciem mechanicznej wentylacji • wcześniejsze leczenie IVIG lub PE

El-Bayoumi 2011 (NCT01306578)

Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (SD) [miesiące]	Mediana masy ciała (SD) [kg]	Mediana czasu trwania choroby (SD) [dni]	Mediana wyniku skali MRC (SD)
IVIG	20	106,0 (22,8)	32,5 (7,0)	9,0 (2,7)	12,0 (4,8)
PE	21	96,0 (32,8)	29,0 (10,1)	9,0 (2,8)	12,0 (5,9)
Wyjściowe różnice między grupami	nie odnotowano istotnych różnic w wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych między grupami				
Liczba chorych:	Poddani kwalifikacji	Randomizacja (populacja ITT)	Ocena bezpieczeństwa	Chorzy utraceni z obserwacji	
IVIG		20	20 (100%)	0	
PE	44	21	21 (100%)	0	
łącznie		41	41 (100%)	0	

Wyniki

Skuteczność kliniczna (IVIG vs PE; N = 20 vs N = 21):

- **czas trwania mechanicznej wentylacji (dni):** mediana 13,0 (SD: 2,1) vs 11,0 (SD: 1,5), p = 0,037
- **czas trwania hospitalizacji (dni):** mediana 16,5 (SD: 2,1) vs 15,0 (SD: 2,6), p = 0,094
- **zdolność samodzielnego przejścia 10 m 4 tygodnie po wypisie ze szpitala:** 18/20 (90%) vs 20/21 (95,2%), p = 0,606

Bezpieczeństwo:

W badaniu nie stwierdzono żadnych istotnych działań niepożądanych związanych z prowadzonym leczeniem.

Uwagi

- badanie zostało zatwierdzone przez wewnętrzną komisję etyczną
- randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1, z wykorzystaniem komputerowo generowanych tabel
- w sytuacji kiedy dziecko było w stanie wywołać spontaniczny oddech, następowała zmiana mechanicznej wentylacji na podtrzymywanie spontanicznego oddechu poprzez utrzymywanie stałego dodatniego ciśnienia na poziomie 5 cm H₂O – trwało to do uzyskania poziomu ciśnienia 10 cm H₂O; następnie, gdy możliwa była kontrola wydzieliny, a odruchy dróg oddechowych pozostawały nienaruszone, przeprowadzano ocenę spontanicznego procesu oddychania przez 2 godziny (SBT, z ang. *spontaneous breathing trial*) z wykorzystaniem trójnika; rozintubowanie pacjenta następowało, gdy SBT zakończyła się powodzeniem, które definowano jako: brak obfitego pocenia się, niewystąpienia wzrostu pracy oddychania (WOB), brak bezdechu i tachykardii (wzrost tętna \geq 40 uderzeń na minutę) oraz gdy wartości SpO₂, pH, PaO₂ i PaCO₂ pozostawały na poziomie zbliżonym do okresu sprzed SBT; decyzję o wdrożeniu, odstawieniu bądź zakończeniu mechanicznej wentylacji podejmował niezależny konsultant

Tabela 80. Charakterystyka (critical appraisal) badania Gürses 1997.

Gürses 1997

Metodyka

Rodzaj badania	prospektywne badanie z pseudorandomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą
-----------------------	--

Gürses 1997

Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	1 (R0; B0; W1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	1 (Turcja)	Sponsor	nie podano informacji
Okres obserwacji	1-2,5 roku po wystąpieniu ostrej fazy choroby; chorych włączano do badania od stycznia 1991 r. do marca 1993 r.		
Oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono		
Analiza statystyczna	wykorzystywano test Mann-Whitney U; przyjęto poziom istotności $p < 0,05$		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • ocena tętna, częstości oddechów, ciśnienia krwi oraz temperatury • liczba komórek płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) oraz poziom białek • badania elektrodiagnostyczne • czas od momentu wystąpienia objawów do hospitalizacji • czas od momentu wystąpienia objawów do maksymalnego osłabienia mięśni • czas od maksymalnego osłabienia mięśni do momentu poprawy • czas trwania mechanicznej wentylacji • czas trwania hospitalizacji 		

Interwencja i komparatory

- **IVIG:** ludzka dożylna immunoglobulina, produkt Sandoglobulin®, w dawce 1 g/kg mc. w ciągłym wlewie trwającym 4-6 godzin przez 2 dni
- **kontrola:** brak leczenia

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • dzieci chore na GBS • spełnienie kryteriów rozpoznania fazy ostrej GBS: <ul style="list-style-type: none"> – wymagane: postępujące osłabienie motoryczne w > 1 kończynie, arefleksja lub znaczące osłabienie odruchów oraz liczba komórek CSF nie przekraczająca $10/mm^3$ jednojądrzastych leukocytów – wspomagające diagnozę: progresja choroby podstępująca w ciągu kilku dni do kilku tygodni, względna symetria objawów, łagodne objawy czuciowe, zaburzenia czynności układu autonomicznego, zajęcie nerwów czaszkowych, powrót do zdrowia 2-4 tygodnie po zatrzymaniu progresji choroby 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano 			
Charakterystyka populacji	N	Średnia wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia masa ciała (zakres) [kg]
IVIG	9	10,4 (7-14)	12 (66,7%)	28,4 (18,5-41)
PE	9	9,5 (6-11)		27,2 (17-36,5)
Wyjściowe różnice między grupami	nie podano informacji na temat oceny różnic w wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych między grupami			

Gürses 1997

Liczba chorych:	Poddani kwalifikacji	Randomizacja (populacja ITT)	Ocena skuteczności	Chorzy utraceni z obserwacji
IVIG		9	9 (100%)	0 (0%)
brak leczenia	18	9	9 (100%)	0 (0%)
łącznie		18	18 (100%)	0 (0%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna (IVIG vs brak leczenia; N = 9 vs N = 9):

- średni czas od wystąpienia objawów do hospitalizacji (zakres) [dni]: 4,6 (2-6) vs 4,2 (1-6)
- średni czas od wystąpienia objawów do ich maksymalnego nasilenia (zakres) [dni]: 9,3 (7-11) vs 12,5 (9-17), p < 0,05
- średni czas od maksymalnego osłabienia do uzyskania poprawy (zakres) [dni]: 7,5 (5-11) vs 11,8 (8-16), p < 0,05
- średni czas trwania mechanicznej wentylacji (zakres) [dni]: 3 (2,5-3,5) vs 4,5 (4-5), liczba chorych: 2 vs 2
- średni czas trwania hospitalizacji (zakres) [dni]: 16,5 (11-20) vs 23,8 (13-23), p < 0,05
- w okresie obserwacji nie stwierdzono żadnego przypadku nawrotu choroby ani innych poważniejszych komplikacji

Bezpieczeństwo:

- zgony: 0 vs 1

Uwagi

- badanie zostało zatwierdzone przez wewnętrzną komisję etyczną
- randomizacja w stosunku 1:1; przeprowadzona w oparciu o kolejność przyjęcia pacjentów do szpitala – pseudorandomizacja
- w badaniu nie wprowadzono zaślepienia

Tabela 81. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hughes 1997.

Hughes 1997

Metodyka

Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	38 (11 krajów)	Sponsor	Sandoz
Okres obserwacji	48 tygodni; chorych włączano do badania od 30 stycznia 1993 r. do 30 kwietnia 1995 r.		
Oszacowanie wielkości próby	w celu wykrycia rzeczywistej różnicy w stopniu niepełnosprawności na poziomie $\geq 0,5$ stopnia między IVIG a PE za pomocą jednostronnych testów przy istotności statystycznej p = 0,025 założono, że do każdej z grup powinno zostać włączonych po 122 chorych		
Analiza	ocena równoważności lub wyższości leczenia immunoglobuliną nad wymianą osocza (PE,		

Hughes 1997

statystyczna

z ang. *plasma exchange*);

analizę wstępną (*interim*) zaplanowano w momencie zebrania danych dla głównego punktu końcowego dla 225 pacjentów – w przypadku wystąpienia różnic między grupami na poziomie większym niż 3,5 SD, dopuszczono możliwość podjęcia decyzji o zaprzestaniu włączania chorych do badania;

przyjęto poziom istotności $p < 0,025$

Główny punkt końcowy:

- ocena stopnia niepełnosprawności

Dodatkowe punkty końcowe:

Punkty końcowe

- czas od randomizacji do zdolności samodzielnego chodzenia (bez pomocy)
- czas do trwałego zaprzestania mechanicznej wentylacji
- średni odsetek chorych powracających do zdrowia (na podstawie zmian stopnia niepełnosprawności w ciągu 48 tygodni obserwacji)
- liczba zgonów
- odsetek chorych wymagających pomocy przy chodzeniu po 48 tygodniach obserwacji

Interwencja i komparatory

- **IVIG:** ludzka dożylna immunoglobulina, produkt Sandoglobulin®, w dawce 0,4 g/kg mc. dziennie przez 5 dni
- **PE:** pięciokrotna wymiana osocza, 50 ml/kg, które kończono w ciągu 8-13 dni po randomizacji; w przypadku niepowodzenia którejś z procedur dopuszczano możliwość przeprowadzenia szóstej plazmaferezy, aby uzyskać plazmaferezę na poziomie 250 ml/kg

Populacja

Kryteria włączenia

- diagnoza GBS (przez wykwalifikowanych neurologów)
- spełnienie kryteriów klinicznych i kryteriów dotyczących płynu mózgowo-rdzeniowego
- choroba ciężka (konieczność pomocy w chodzeniu lub stan gorszy)
- wiek > 16 lat
- wystąpienie objawów neuropatycznych w czasie 14 dni poprzedzających włączenie

Kryteria wykluczenia

- atypowa postać GBS
- inna poważna choroba towarzysząca
- przeciwwskazania do stosowania PE lub IVIG

Charakterystyka populacji

	N	Średnia wieku (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas od ostatnich objawów choroby do randomizacji (SD) [dni]	Średni stopień niepełnosprawności (SD)
IVIG	130	51,5 (17,9)	79 (61%)	6,4 (3,2)	4,0 (0,5)
PE	121	51,0 (16,5)	74 (61%)	6,9 (3,2)	3,9 (0,5)

Wyjściowe różnice między grupami

nie odnotowano istotnych różnic w wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych między grupami

Liczba chorych:

	Poddani kwalifikacji	Randomizacja (populacja ITT)	Chorzy poddani 4-tygodniowej obserwacji	Chorzy poddani 48-tygodniowej obserwacji	Ocena bezpieczeństwa	Chorzy utraceni z obserwacji
IVIG	651	130	130 (100%)	127 (98%)	130 (100%)	bd.
PE		121	121 (100%)	114 (94%)	121 (100%)	bd.

Hughes 1997

łącznie	251	251 (100%)	241 (96%)	251 (100%)	bd.
---------	-----	------------	-----------	------------	-----

Wyniki

Skuteczność kliniczna (IVIG vs PE; N = 130 vs N = 121):

- średnia zmiana stopnia niepełnosprawności (SD) po 4 tyg.: 0,8 (1,3) vs 0,9 (1,3)
- liczba chorych poddawanych mechanicznej wentylacji (MV) (po randomizacji): 29 (22,3%) vs 28 (23,1%)
- mediana dni do zaprzestania MV (IQR), u chorych poddawanych MV: 16 (15-45) vs 29 (14-57)
- mediana czasu trwania hospitalizacji (IQR) [dni]: 53 (21-135) vs 63 (28-124)
- mediana czasu do uzyskania zdolności samodzielnego poruszania się (IQR) [dni]: 51 (20-164) vs 49 (19-148)
- liczba chorych niezdolnych do poruszania się po 48 tyg. obserwacji: 21 (16,5%) vs 19 (16,7%)
- liczba chorych z nawrotem choroby po 48 tyg. obserwacji: 4 (3%) vs 7 (6%)

Bezpieczeństwo (IVIG vs PE; N = 130 vs N = 121):

- liczba zgonów: 6 (4,6%) vs 5 (4,1%)
- AEs związane z prowadzonym leczeniem: 6 (4,6%) vs 8 (6,6%)
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych po 2 tyg. leczenia: 22 (16,7%) vs 20 (16,3%)

Uwagi

- badanie zostało zatwierdzone przez wewnętrzną komisję etyczną
- randomizacja w stosunku 1:1; za pomocą zamkniętych kopert z numerami randomizacyjnymi przygotowanymi przez statystyka
- leczenie rozpoczynano w czasie do 8 godzin po przeprowadzeniu randomizacji
- pomiary pacjentów w badaniu przeprowadzał personel nie mający informacji o stosowanej terapii
- w badaniu wyróżniono także grupę chorych, u których po 5-krotnej wymianie osocza, począwszy od dnia randomizacji, podawano immunoglobulinę przez 5 dni – grupy tej nie opisywano w niniejszym raporcie (nie włączano terapii skojarzonej IVIG)

3.7.2. GBS – badania bez randomizacji

Tabela 82. Charakterystyka (critical appraisal) badania Abd-Allah 1997.

Abd-Allah 1997

Metodyka

Rodzaj badania	Retrospektywne badanie kliniczne, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia	Okres obserwacji	do 6 miesięcy po wypisie ze szpitala; do próby włączono dzieci leczone między listopadem 1991 a lutym 1995
Skala NOS	3/8	Klasyfikacja AOTM	IVC
Liczba ośrodków	1 (USA)	Sponsor	nie podano informacji
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	wykorzystywano test Mann-Whitney oraz χ^2 ; przyjęto poziom istotności $p < 0,05$; nie przedstawiono oszacowania wielkości próby		
Interwencja oraz komparatory	W badaniu obecna 1 grupa: <ul style="list-style-type: none"> • produkt Sandoglobulin®: dożylna ludzka immunoglobulina (IVIG), w dawce 0,4 g/kg 		

Abd-Allah 1997

	mc. dziennie przez 4-5 kolejnych dni			
Kryteria włączenia	<p>Dodatkowe leczenie: nie przedstawiono informacji.</p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci chore na GBS leczone w Loma Linda University Children's Hospital diagnoza GSB na podstawie wywiadu, badania fizycznego i testów neurodiagnostycznych 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 			
Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Mediana masy ciała (zakres) [kg]
IVIG	7	5,8 (3,5-12)	4 (57%)	19,1 (14,5-54,5)
Przeptyw chorych	<p>skryning: 10 → włączenie do badania: 7 → podanie immunoglobulin: 7</p> <p>N = 7 (IVIG)</p> <ul style="list-style-type: none"> średni czas od wystąpienia objawów do wdrożenia leczenia (SD) [dni]: 9,3 (6,0) średni czas od rozpoczęcia leczenia do odnotowania klinicznej poprawy (SD) [dni]: 2,4 (1,3) średni czas od rozpoczęcia leczenia do poprawy o 1 punkt w ocenie nasilenia GBS (SD) [dni]: 10,0 (10,4) średnie nasilenie GBS przed podaniem IVIG (SD) [pkt]: 3,7 (0,8) średnie nasilenie GBS po podaniu IVIG (SD) [pkt]: 2,6 (1,3) średni czas pobytu na oddziale intensywnej terapii (SD) [dni]: 1,4 (2,7) średni czas trwania hospitalizacji (SD) [dni]: 10,6 (6,9) liczba pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji (%): 1 (14%) liczba chorych z nawrotem choroby (%): 1 (14%) 6 (86%) dzieci otrzymało 5 dawek IVIG – jedno dziecko otrzymało 4 dawki 			
Skuteczność kliniczna				
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> u jednego dziecka (14%) wystąpił łagodny epizod hipotensji – poza nim nie odnotowano żadnych innych działań niepożądanych związanych z podawaniem IVIG spośród 3 dzieci nie włączonych do badania w czasie skryningu u jednego podejrzewano CIDP, u kolejnego zastosowano niestandardową dawkę IVIG, zaś ostatnie zostało szybko wypisane ze szpitala ze wskazaniem do leczenia prednizonem w badaniu przeprowadzono także porównanie z grupą chorych, którzy otrzymywali plazmaferezę w tym samym szpitalu, ale w ramach innego, wcześniejszego badania; stwierdzono, że w porównaniu do tej grupy chorych (N = 8), w grupie chorych leczonych IVIG istotnie mniejszy odsetek wymagał przyjęcia na oddział intensywnej terapii (odpowiednio 100% vs 29%, p < 0,05), a wśród tej podgrupy pacjentów czas pobytu na tym oddziale także był znacząco krótszy dla leczenia IVIG (odpowiednio 12,4 [SD: 7,6] vs 1,4 [SD: 2,7] dnia, p < 0,05) 			
Uwagi				

Tabela 83. Charakterystyka (critical appraisal) badania Fasanaro 1996.

Fasanaro 1996			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie kliniczne, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia	Okres obserwacji	1 rok

Fasanaro 1996				
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTM	IVA	
Liczba ośrodków	1 (Włochy)	Sponsor	nie podano informacji	
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	przedstawiono statystyki opisowe; nie przedstawiono oszacowania wielkości próby			
Interwencja oraz komparatory	W badaniu obecna 1 grupa: <ul style="list-style-type: none"> • produkt Sandoglobulin®: dożylna ludzka immunoglobulina (IVIg), w dawce 0,4 g/kg mc. dziennie przez 5 dni; terapię rozpoczynano w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów choroby Dodatkowe leczenie: nie przedstawiono informacji.			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z diagnozą GBS wg kryteriów NINCDS • niezdolność do samodzielnego poruszania się 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • czas trwania choroby \geq 7 dni 			
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni stopień niepełnosprawności (SD)
IVIg	15	40,0 (23,3)	7 (47%)	3,56 (0,88)
Przeptyw chorych	nie przedstawiono			
Skuteczność kliniczna	N = 15 <ul style="list-style-type: none"> • średni czas od rozpoczęcia IVIg do poprawy o 1 punkt w ocenie nasilenia niepełnosprawności (SD) [dni]: 10,50 (7,01) • średni czas od rozpoczęcia IVIg do uzyskania oceny 2. stopnia nasilenia GBS (możliwość samodzielnego poruszania się) (SD) [dni]: 13,67 (7,51) • liczba chorych z całkowitym ustąpieniem objawów po 6 miesiącach (%): 13 (87%) • w badaniu nie zaobserwowano przypadków nawrotu choroby 			
Bezpieczeństwo	N = 15 <ul style="list-style-type: none"> • jeden (7%) pacjent z powodu ciężkiej reakcji alergicznej (ostrego niedociśnienia) nie ukończył leczenia • zgony: 2 (13%) 			
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • w badaniu chorych oceniano codziennie w ciągu pierwszych 3 tygodni, a następnie po 6 tygodniach oraz po 6 i 12 miesiącach 			

Tabela 84. Charakterystyka (critical appraisal) badania Gücüyener 1995.

Gücüyener 1995			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie kliniczne, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia	Okres obserwacji	nie podano
Skala NICE	3/8	Klasyfikacja AOTM	IVA

Gücüyener 1995

Liczba ośrodków	1 (Turcja)	Sponsor	nie podano informacji	
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	przedstawiono statystyki opisowe; nie przedstawiono oszacowania wielkości próby			
Interwencja oraz komparatory	W badaniu obecna 1 grupa: <ul style="list-style-type: none"> • produkt Sandoglobulin®: dożylna ludzka immunoglobulina (IVIG), w dawce 0,5 g/kg mc. dziennie przez 5 kolejnych dni Dodatkowe leczenie: nie przedstawiono informacji.			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • dzieci z diagnozą GBS • zmniejszona szybkość przewodzenia nerwów lub blok przewodzenia, stwierdzone w badaniach neurofizjologicznych 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono 			
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas trwania osłabienia mięśni (SD) [dni]
IVIG	8	6,3 (4,7)	4 (50%)	4,9 (3,8)
Przeływ chorych	nie przedstawiono			
Skuteczność kliniczna	N = 8 <ul style="list-style-type: none"> • średni czas trwania hospitalizacji (SD) [dni]: 20,5 (11,4) • średni czas od wystąpienia objawów do podania IVIG (SD) [dni]: 5,0 (4,1) • liczba chorych z odpowiedzią na leczenie (%): 5 (63%) • średni czas od podania IVIG do uzyskania poprawy (SD) [dni]: 3,0 (1,2) • leczenie było bardziej efektywne, gdy rozpoczęto je w czasie do 3 dni od wystąpienia objawów osłabienia mięśni 			
Bezpieczeństwo	N = 8 <ul style="list-style-type: none"> • zgony: 4 (50%) 			
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • w badaniu większość wyników została przedstawiona w sposób opisowy osobno dla każdego dziecka • nie podano definicji korzystnej odpowiedzi na leczenie (<i>favourable response</i>) 			

Tabela 85. Charakterystyka (critical appraisal) badania Singhi 1999.

Singhi 1999			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną	Okres obserwacji	do 2 lat; do próby włączono dzieci leczone między czerwcem 1993 a grudniem 1997
Skala NOS	D••; Z••; E••	Klasyfikacja AOTM	IIIC
Liczba ośrodków	1 (Indie)	Sponsor	nie podano informacji
Analiza statystyczna i oszacowanie	wykorzystywano test t oraz χ^2 ;		

Singhi 1999

wielkości próby	przyjęto poziom istotności $p < 0,05$; nie przedstawiono oszacowania wielkości próby				
Interwencja oraz komparatory	W badaniu obecne 2 grupy: <ul style="list-style-type: none"> • produkt Sandoglobulin®: dożylna ludzka immunoglobulina (IVIg), w dawce 0,4 g/kg/dzień przez co najmniej 5 dni • chorzy nieleczeni produktem Sandoglobulin® Dodatkowe leczenie: w razie konieczności chorzy otrzymywali leczenie wspomagające w postaci: intubacji dotchawiczej, monitorowania stanu pacjenta oraz mechanicznej wentylacji (także synchronicznie przerywanej)				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • dzieci chore na GBS • diagnoza GBS na podstawie kryteriów ustanowionych przez <i>Asbury & Cornblath</i>, dotyczących oceny klinicznej, neurofizjologicznej oraz badania CSF: <ul style="list-style-type: none"> – ostry początek i wzrastająca wiotkość i słabość wszystkich kończyn z występującą hipo- lub arefleksją – podwyższony poziom białek w CSF – stwierdzenie neuropatii demielinizacyjnej na podstawie badań przewodzenia nerwowego 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • niedowład czterokończynowy lub poważne osłabienie mięśni (ocenione na 0-2/5 w 0-5/5 punktowej skali <i>British Medical Council</i>) • niezdolność do stania przy pomocy z zewnątrz (odpowiednik 4. stopnia niepełnosprawności skali GBS) • wczesny etap niewydolności mięśni oddechowych (szybki oddech, wykorzystanie narzędzi wspomagających pracę mięśni lub nieprawidłowe ruchy brzucha podczas wdechu) • konieczność suplementacji tlenem w celu utrzymania wysycenia tlenem hemoglobiny krwi tętniczej na poziomie $> 95\%$ • zdolność do stania z użyciem pomocy i brak oznak niewydolności mięśni oddechowych • czas trwania choroby > 15 dni • ciężkie choroby współtowarzyszące • wcześniejsza terapia lekami immunosupresyjnymi • epizody polineuropatii w wywiadzie • ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne w wywiadzie 				
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas trwania choroby (SD) [dni]	Średnia ocena siły mięśni (SD)
IVIg	22	5,22 (2,5-11)	15 (68%)	5,35 (3,47)	9,3 (7,0)/60
bez IVIg	11	5,11 (2-11)	8 (73%)	4,1 (1,8)	9,1 (8,0)/60
Wyjściowe różnice między grupami	w badaniu nie stwierdzono istotnych różnic w wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych między analizowanymi grupami				
Przeptyw chorych	nie przedstawiono				
Skuteczność kliniczna	IVIg vs brak IVIg (N = 22 vs N = 11) <ul style="list-style-type: none"> • średni czas od momentu wystąpienia objawów do ich ustąpienia (SD) [dni]: 14,8 (6,8) vs 20,9 (8,6) • średni czas trwania hospitalizacji (SD) [dni]: 20,5 (13,0) vs 50,5 (33,3) • liczba pacjentów z poprawą o ≥ 1 stopień w ocenie niepełnosprawności po miesiącu leczenia (%): 16 (73%) vs 2 (18%), $p < 0,05$ 				

Singhi 1999

Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • liczba pacjentów zdolnych do samodzielnego poruszania się po 3 miesiącach leczenia (%): 16 (73%) vs 4 (36%), $p < 0,01$ • liczba chorych wymagających intubacji (%): 7 (32%) vs 9 (82%), $p < 0,05$ • liczba chorych wymagających mechanicznej wentylacji (%): 6 (27%) vs 9 (82%), $p < 0,05$ • czas trwania mechanicznej wentylacji (SD) [dni]: 13,7 (6,8) vs 25,6 (14), $p < 0,01$ <p>IVIG vs brak IVIG (N = 22 vs N = 11)</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapalenie płuc: 3 (14%) vs 4 (36%), $p < 0,05$ • niedodma: 3 (14%) vs 3 (27%), $p < 0,05$ • różne komplikacje: 4 (18%) vs 3 (27%) • zgony: 1 (4,5%) vs 2 (18%)
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • w badaniu prospektywnie włączano chorych, którzy otrzymali IVIG, natomiast grupa kontrolna była dobierana retrospektywnie

3.7.3. CIDP – badania RCT

Tabela 86. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hughes 2001.

Hughes 2001	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie naprzemiennym, z aktywną kontrolą
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)
Liczba ośrodków	9 (Europa)
Okres obserwacji	6 tygodni dla każdej z interwencji (6 tygodni jednej interwencji, potem 4-tygodniowy okres wypłukiwania leków [<i>washout period</i>] i kolejne 6 tygodni drugiej interwencji)
Oszacowanie wielkości próby	zaplanowano włączenie do badania około 40 chorych (w czasie 3 lat); taka liczebność umożliwiłaby wykazanie istotnej różnicy pomiędzy grupami z 80% mocą statystyczną i 95% CI
Analiza statystyczna	hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) interwencji nad placebo; badanie nie było zaprojektowane ani nie miało wystarczającej mocy do wykrycia równoważności (<i>equivalence</i>) pomiędzy prednizolonem i IVIG; przyjęto poziom istotności $p < 0,05$
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana w całkowitym wyniku niepełnosprawności w skali INCAT po 2 tygodniach terapii <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana w czasie przejścia 10 metrów po 2 tygodniach terapii • zmiana w czasie 9-dołkowego testu manualnego (<i>9-hole pegboard</i>) po 2 tygodniach terapii
Interwencja i komparatory	

- **IVIG**: produkt Sandoglobulin®, ludzka immunoglobulina dożylna w dawce 1,0 g/kg mc. podawana w 2 kolejnych dniach lub 2,0 g/kg mc. w ciągu 24 h;

Hughes 2001

- **placebo dopasowane do immunoglobuliny:** dożylnie wlewy zawierające albuminę o stężeniu 6 mg/ml, wyglądem identyczne jak wlewy IVIG
- **PRED:** doustny prednizolon w dawce 60 mg codziennie rano przez 2 tygodnie i następnie podawanie dawek zmniejszających się co tydzień: 40 mg, 30 mg, 20 mg i 10 mg, łącznie 6 tygodni
- **placebo dopasowane do prednizolonu**

Po zakończeniu pierwszego etapu badania (podawanie pierwszej interwencji) założono 4-tygodniowy okres wypłukiwania leków (*washout period*), przed podaniem drugiej interwencji (drugi etap badania). Jeśli u chorego w trakcie pierwszego etapu badania wystąpiła tak duża poprawa, że dalsze leczenie nie było konieczne (ocena neurologa), dalsze leczenie było wstrzymywane, aż do momentu kiedy było potrzebne. Jeśli u chorego wystąpiło pogorszenie po rozpoczęciu terapii w pierwszym etapie, neurolog mógł zdecydować o zmianie interwencji na drugą (pod warunkiem, że od rozpoczęcia pierwszej interwencji minęło ≥ 2 tygodnie). Pogorszenie choroby musiało być potwierdzone za pomocą obiektywnej oceny objawów: pogorszenie o 1 punkt w ocenie niepełnosprawności ręki lub nogi. Jeśli u chorego wystąpiło pogorszenie również po zmianie interwencji rezygnowano z zaślepienia i dopuszczano podanie odpowiedniej terapii.

Grupy:

- **IVIG → PRED:** w pierwszym etapie podawano immunoglobulinę (+ placebo doustnie), w drugim prednizolon (+ placebo dożylnie)
- **PRED → IVIG:** w pierwszym etapie podawano prednizolon (+ placebo dożylnie), w drugim immunoglobulinę (+ placebo doustnie)

Dodatkowe leczenie: nie podano informacji.

	Populacja
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • diagnoza CIDP postawiona przez neurologa • postępujące lub nawracające zaburzenia motoryczne i sensoryczne w > 1 kończynie wynikające z neuropatii rozwijającej się > 2 miesiące • zmniejszony lub brak odruchu ścięgniętego (<i>tendon reflexes</i>) • < 10 białych krwinek/μl w CSF (badanie CSF zalecane, ale nie obowiązkowe) • spełnienie kryteriów INCAT dla CIDP (<i>multifocal demyelinating polyradiculoneuropathy</i>): <ol style="list-style-type: none"> 1. częściowy blok przewodzenia lub czasowe rozproszenie impulsu nerwowego (<i>abnormal temporal dispersion of conduction</i>) w ≥ 2 nerwach oraz istotnie zredukowana szybkość przewodzenia (<i>conduction velocity</i>) lub istotnie wydłużona dystalna latencja ruchowa (<i>distal motor latency</i>) lub brak lub istotne wydłużenie minimalnego opóźnienia fali F w ≥ 1 innym nerwie <p>lub</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. w przypadku braku bloku lub zaburzeń przewodzenia, istotna redukcja szybkości przewodzenia lub istotnie wydłużona dystalna latencja ruchowa (<i>distal motor latency</i>) lub brak lub istotne wydłużenie minimalnego opóźnienia fali F w ≥ 3 nerwach <p>lub</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. w przypadku stwierdzenia istotnych zaburzeń neurofizjologicznych tylko w 2 nerwach, obecna musi być jednoznaczne potwierdzenie histologicznie demielinizacji lub zdemielinizowane włókna nerwowe w biopsji nerwu <p>Wykonywano pomiary nerwów po obu stronach (chyba że wystarczyło spełnienie przez mniejszą liczbę nerwów): nerw pośrodkowy (<i>median</i>) (nadgarstek, łokieć, pacha), nerw łokciowy (<i>ulnar</i>) (nadgarstek, łokieć, pacha, punkt Erba), nerw strzałkowy wspólny (<i>peroneal</i>) (kostka, poniżej głowy kości strzałkowej, ponad głową kości strzałkowej), nerw piszczelowy (<i>tibial</i>) (kostka, dół podkolanowy). Nagrano 10 kolejnych fal F z każdego z nerwów i zmierzono minimalną latencję (opóźnienie).</p> <ul style="list-style-type: none"> • istotna niepełnosprawność czynności górnej lub dolnej kończyny (niepełnosprawność górnej kończyny ≥ 2. stopnia lub nogi ≥ 1. stopnia) • stabilna lub pogarszająca się kondycja kliniczna (bez spontanicznej poprawy)

Hughes 2001

Kryteria wykluczenia

- towarzyszące choroby ogólnoustrojowe, przy których może występować neuropatia, takie jak rak, toczeń rumieniowaty układowy, cukrzyca, gammapatia monoklonalna (paraproteinemia) wykrywana za pomocą konwencjonalnej elektroforezy na żelu agarozowym wysokiej rozdzielczości, zakażenie HIV
- ciąża lub jej planowanie
- ciężkie schorzenia towarzyszące lub deficyt neurologiczny (*neurological deficit*) w stopniu kolidującym z leczeniem, włączając aktywną chorobę wrzodową żołądka i dwunastnicy, niewydolność nerek, wskazania do stosowania sterydów lub reakcja alergiczna na IVIG w wywiadzie
- znaczące upośledzenie oddychania
- leczenie sterydami, IVIG, wykonana plazmafereza lub stosowanie jakiegokolwiek leku immunosupresyjnego w czasie 6 tygodni przed randomizacją, z wyjątkiem leczenia azatiopryną w niezmiennym dawkowaniu przez 6 miesięcy (i oczekiwanym dalszym takim dawkowaniu)
- wiek < 18 lat
- zespół czysto ruchowy (*pure motor syndrome*) spełniający kryteria wieloogniskowej neuropatii ruchowej z blokiem przewodzenia
- wcześniejsze niepowodzenie leczenia IVIG lub prednizolonu

Charakterystyka populacji

	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	Liczba chorych z nawrotem choroby (%)
IVIG → PRED	17	55,8 (16,2)	12 (70,6%)	5,3 (7,8)	10 (58,8%)
PRED → IVIG	15	52,1 (18,3)	9 (60,0%)	5,2 (6,5)	10 (66,7%)

Wyjściowe różnice między grupami

Nie podano informacji o ocenie istotności różnic w wyjściowych charakterystykach klinicznych i demograficznych.

Liczba chorych:

	Chorzy poddani randomizacji	Chorzy leczeni w 1. etapie	Chorzy włączeni do 2. etapu	Ukończenie ≥ 2 tyg. leczenia obu interwencjami	Utrata z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>)
IVIG → PRED	17	17 (100%)	12 (70,6%)	12 (70,6%)	0
PRED → IVIG	15	15 (100%)	13 (86,7%)	12 (80%)	0
łącznie	32	32 (100%)	25 (78%)	24 (75%)	0

Wyniki

Skuteczność kliniczna (IVIG vs PRED, N = 24)

- średnia (SD) zmiana stopnia niepełnosprawności w skali INCAT po 2 tygodniach leczenia: -0,71 (1,27) vs -0,58 (0,93), MD = -0,16 (95% CI: -0,66; 0,35), NS
- średnia (SD) zmiana stopnia niepełnosprawności w skali INCAT po 6 tygodniach leczenia: -0,71 (1,19) vs -0,62 (1,53), MD = -0,22 (95% CI: -1,06; 0,62), p = 0,59
- średnia (SD) zmiana w szybkości przejścia 10 metrów po 2 tygodniach leczenia [m/sek]: 0,01 (0,01) vs 0,01 (0,02), MD = 0,00 (95% CI: -0,01; 0,01), p = 0,75
- średnia zmiana w czasie ukończenia testu manualnego „9-hole pegboard” [sek]: -1,64 (3,87) vs -2,40 (6,45), MD = 0,76 (95% CI: -2,24; 3,76), p = 0,70
- średnia (SD) zmiana pola pod krzywą oceny stopnia niepełnosprawności w czasie 6 tygodni leczenia [stopień/czas]: -3,13 (5,50) vs -3,88 (5,64), MD = 0,64 (95% CI: -2,15; 3,42), p = 0,64

Bezpieczeństwo (IVIG vs PRED, N = 30 vs N = 27)

- AEs raportowane z podobną częstością w trakcie obu interwencji

Hughes 2001

- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 1 vs 1 (pokrzywka vs psychoza)
- SAEs: 1 vs 2
- AEs: 18/30 vs 11/27
- ból głowy: 10 (33%) vs 7 (26%)
- niestrawność: 6 (20%) vs 4 (20%)
- AEs tylko w trakcie IVIG: gorączka: 5 (17%), wysypka: 2 (6%), niedociśnienie tętnicze: 1 (3%)

Uwagi

- randomizacja do dwóch sekwencji podawania leków za pomocą sekwencji liczb losowych dostarczonych przez statystyka
- czynniki stratyfikacji: ośrodek, bloki po 2 zgodnie z sekwencjami
- podwójne zaślepienie utrzymywane za pomocą dopasowanego placebo (dożylnie wlewy placebo i tabletki placebo)
- główną analizę wykonano w populacji 24 chorych, którzy ukończyli ≥ 2 tyg. terapii obydwoma interwencjami

Definicje:

- Częściowy blok przewodzenia (*partial conduction block*): $< 15\%$ zmiana w czasie trwania impulsu pomiędzy końcem proksymalnym i dystalnym i $> 20\%$ zmniejszenie w powierzchni wychylenia ujemnego i amplituda między wychyleniami
- Czasowe rozproszenia impulsu nerwowego i prawdopodobny blok przewodzenia (*abnormal temporal dispersion and possible conduction block*): $> 15\%$ zmiana w czasie trwania impulsu pomiędzy końcem proksymalnym i dystalnym i $> 20\%$ zmniejszenie w powierzchni wychylenia ujemnego i amplituda między wychyleniami pomiędzy końcem proksymalnym i dystalnym; w celu potwierdzenia tego parametru konieczne jest wykonanie dodatkowych badań takich jak stymulacja krótszych fragmentów nerwu lub monitorowanie pojedynczych jednostek ruchowych mięśnia
- Istotnie zredukowana szybkość przewodzenia (*significantly reduced conduction velocity*): $< 80\%$ DGN lub $< 70\%$ DGN, gdy amplituda dystalnej składowej potencjału czynnościowego wzbudzającego ruch mięśnia $< 80\%$ wartości prawidłowej
- Istotnie wydłużona dystalna latencja ruchowa (*significantly prolonged distal motor latency*): $> 125\%$ GGN lub $> 150\%$ GGN jeśli amplituda $< 80\%$ wartości prawidłowej
- Istotne wydłużenie minimalnego opóźnienia fali F (*significantly delayed minimum F wave latency*): $> 120\%$ GGN lub $> 150\%$ GGN jeśli amplituda $< 80\%$ wartości prawidłowej

Tabela 87. Charakterystyka (critical appraisal) badania Thompson 1996.

Thompson 1996		Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie naprzemiennym, z kontrolą placebo		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	4 (R1; B2; W1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	brak danych	Sponsor	the Muscular Dystrophy Group of Great Britain, the Guillain-Barré Syndrome Support Group of the United Kingdom i the Wellcome Research Foundation
Okres obserwacji	1. etap: 5 dni podawania interwencji i 4 tygodnie obserwacji, potem zmiana interwencji i również 5 dni podawania i 4 tygodnie obserwacji; 2. etap: 24 tygodnie obserwacji (8 wle-		

Thompson 1996

Oszacowanie wielkości próby	wów leków co 3 tygodnie) zaplanowano włączenie 15 chorych na podstawie założenia, że IVIG jest zawsze lepsza niż placebo, co pozwalało na wykrycie istotnego efektu pomiędzy grupami już po włączeniu 5 chorych ($p < 0,05$); założenie to pozwalało na wykrycie istotnych ($p < 0,05$ dla testu dwustronnego) różnic pomiędzy analizowanymi grupami z 80% mocą statystyczną, jeżeli IVIG jest rzeczywiście lepsza od placebo z prawdopodobieństwem $> 85\%$
Analiza statystyczna	przyjęto hipotezę wyższości (<i>superiority</i>) IVIG nad placebo; przyjęto poziom istotności $p < 0,05$
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana szybkości przejścia 10 metrów • zmiana wyniku skali MRC oceniającej siłę mięśni (<i>Medical Research Council Scale</i>) • zmiana wyniku wskaźnika poruszania (<i>Ambulation Index</i>) • zmiana w czasie 9-dołkowego testu manualnego (<i>9-hole pegboard</i>) • zmiana w skali oceniającej sprawność ruchową (<i>the Hammersmith Motor Ability Score, HMAS</i>) • zmiana średniego wyniku skurczu mięśniowego oddzielnych grup mięśni

Interwencja i komparatory

1. etap

- **IVIG:** produkt Sandoglobulin®, ludzka immunoglobulina dożylna w dawce 0,4 g/kg mc. dziennie przez 5 kolejnych dni;
- **placebo dopasowane do immunoglobuliny:** dożylne wlewy zawierające albuminę, wyglądem identyczne jak wlewy IVIG

Grupy:

- **IVIG → placebo:** w pierwszym etapie podawano immunoglobulinę, w drugim placebo
- **placebo → IVIG:** w pierwszym etapie podawano placebo, w drugim immunoglobulinę

Przed zmianą interwencji chorzy obserwowani byli przez 4 tygodnie. Jeśli u chorego w trakcie pierwszego etapu badania wystąpiła tak duża poprawa, że dalsze leczenie nie było konieczne (ocena neurologa), było ono wstrzymywane aż do momentu kiedy było potrzebne. 28 dni po drugim wlewie wykonywano ocenę czy chory wykazał wyższą odpowiedź na pierwszy czy drugi wlew.

2. etap

- chorzy, u których po stwierdzonej odpowiedzi na leczenie nastąpił nawrót choroby otrzymywali **IVIG** 0,4 g/kg mc. dziennie przez 5 kolejnych dni bez wprowadzonego zaślepienia interwencji, a następnie w wyniku randomizacji przydzielani byli do **IVIG** (pojedyncza dawka 0,4 g/kg mc. co 3 tygodnie) lub **placebo** (albumina co 3 tygodnie), 8 wlewów (łącznie 24 tygodnie), z utrzymaniem podwójnego zaślepienia. Chorzy byli monitorowani przed każdym wlewem i jeśli zaobserwowano u nich pogorszenie powyżej określonego progu stwierdzano niepowodzenie leczenia i rozpoczynano terapię IVIG 0,4 g/kg mc. dziennie przez 5 kolejnych dni a następnie placebo lub IVIG co 3 tygodnie.

Dodatkowe leczenie: nie podano informacji.

Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • diagnoza CIDP na podstawie kryteriów klinicznych, neurofizjologicznych i badania CSF
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • towarzyszące choroby ogólnoustrojowe • obecność paraprotein w surowicy

Thompson 1996

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas trwania choroby (SD) [lata]
Populacja ogólna	7	46,1 (17,6)	6 (85,7%)	7,8 (2,9)
Wyjściowe różnice między grupami	Nie podano informacji o ocenie istotności różnic w wyjściowych charakterystykach klinicznych i demograficznych.			
Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji	Chorzy leczeni w 1. etapie	Chorzy włączeni do 2. etapu	Utrata z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>)
IVIG	7	7	1	0
placebo	7	7	0	0

Wyniki

Skuteczność kliniczna (IVIG vs placebo; N = 7)

- istotna odpowiedź na leczenie: 3/7 po podaniu IVIG, u 2 chorych z odpowiedzią odpowiednio po 6 miesiącach i 1 roku od wlewu choroba była stabilna, tylko jeden pacjent rozpoczął 2. etap badania (w czasie otrzymywania wlewów placebo w 3-tygodniowych odstępach stwierdzono pogorszenie jego stanu zdrowia i sprawności motorycznej i konieczne było u niego rozpoczęcie terapii IVIG, w czasie której ustabilizowano chorobę)
- zmiana wyniku wskaźnika poruszania się: średnia wartość początkowa 3 (SD: 2), mediana 2 (zakres: 1-7); zmiana po wlewie IVIG: średnia -0,1 (SD: 0,4), mediana 0 (zakres: -1 do 0); zmiana po placebo: 0
- zmiana wyniku skali MRC: średnia wartość początkowa 53,0 (SD: 13,7), mediana 60 (zakres: 50-64); zmiana po wlewie IVIG: średnia 1,9 (SD: 3,0), mediana 3 (zakres: -1 do 5); zmiana po placebo: średnia 0 (SD: 1,7), mediana 0 (zakres: -2 do 2)
- zmiana wyniku skali HMAS: średnia wartość początkowa 8,4 (SD: 4,6), mediana 9 (zakres: 1-14); zmiana po wlewie IVIG: średnia 1,3 (SD: 2,2), mediana 0 (zakres: 0-5); zmiana po placebo: średnia 0,1 (SD: 0,4), mediana 0 (zakres: 0-1)
- zmiana czasu 9-dołkowego testu manualnego [s]: średnia wartość początkowa 26,0 s (SD: 3,8), mediana 26 s (zakres: 22-31); zmiana po wlewie IVIG: średnia 0,9 (SD: 10,5), mediana -2 (zakres: -7 do 24); zmiana po placebo: średnia 0,3 (SD: 4,1), mediana -1 (zakres: -3 do 9)
- zmiana czasu 10-metrowego marszu [s]: średnia wartość początkowa 11,7 s (SD: 8,0), mediana 8 s (zakres: 6-27); zmiana po wlewie IVIG: średnia -2,6 (SD: 6,0), mediana -1 (zakres: -16 do 1); zmiana po placebo: średnia 0,9 (SD: 1,5), mediana 0 (zakres: 0-4)
- liczba grup mięśni z poprawą średniego wyniku skurczu mięśniowego (z 4 grup mięśni): po wlewie IVIG: średnia 1,6 (SD: 1,7), mediana 1 (zakres: 0-4), po placebo: średnia 0,4 (SD: 0,5), mediana 0 (zakres: 0-1)

Bezpieczeństwo

- nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa

Uwagi

- brak opisu sposobu randomizacji
- podwójne zaślepienie utrzymywane za pomocą dopasowanego placebo (podwójne maskowanie)
- cel: (1) ocena efektów leczenia IVIG u chorych na CIDP, którzy nie otrzymali wcześniej takiej terapii; (2) ocena czy efekt leczenia utrzymuje się w czasie
- w momencie, gdy 7 chorych było poddanych randomizacji autorzy podobnego badania *Hahn 1994* przedstawili wyniki wskazujące na istotną korzyść z terapii IVIG, co spowodowało że kontynuacja badania *Thompson 1996* była niepotrzebna i nieetyczna

Definicje:

- Istotna odpowiedź na leczenie: spełnione ≥ 3 z poniższych: poprawa o 1 stopień wskaźnika poruszania się

Thompson 1996

(*Ambulation Index*), poprawa o > 2 s szybkości 10-metrowego marszu, poprawa wyniku o ≥ 4 jednostki skali MRC, poprawa o > 3 s wyniku testu manualnego „9-hole pegboard”, poprawa średniego wyniku skurczu mięśniowego dwóch oddzielnych grup mięśniowych o 10% średniej wartości prawidłowej dla danej grupy mięśni, poprawa o ≥ 2 punkty skali oceniającej sprawność ruchową (*the Hammersmith Motor Ability Score*)

- prawidłowe wartości dla poszczególnych testów (test manualny „9-hole pegboard”, szybkość 10-metrowego marszu) uzyskano poprzez przeprowadzenie pomiarów w populacji 10 osób dopasowanych do chorych uczestniczących w badaniu na podstawie wieku i płci

3.7.4. CIDP – badania bez randomizacji

Tabela 88. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Grehl 1997.

Grehl 1997					
Metodyka					
Rodzaj badania	prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia			Okres obserwacji	nie podano dokładnych informacji, ale czas trwania terapii wynosił do 65 miesięcy
Skala NICE	4/8			Klasyfikacja AOTM	IVA
Liczba ośrodków	1 (Niemcy)			Sponsor	brak danych
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	przedstawiono wyniki dla każdego z chorych, podano również wartości średnie i zakresy				
Interwencja oraz komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG: ludzka immunoglobulina dożylna, produkt Sandoglobulin®; w dawce 400 mg/kg mc. dziennie przez 5 kolejnych dni • jeśli objawy choroby nasiliły się po 4 tygodniach powtórzono wlew IVIG w tej samej dawce • jeśli nie zaobserwowano efektów leczniczych terapia IVIG była zatrzymana • jeśli chory wykazywał odpowiedź na leczenie w kolejnych miesiącach kontynuowano podawanie pojedynczych dawek IVIG w tym samym odstępie czasowym <p>Dodatkowe leczenie: nie podano.</p>				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy leczeni IVIG (w tym chorzy na CIDP, również z MGUS, oraz na MMN) • nie przedstawiono dodatkowych kryteriów selekcji, podano jedynie charakterystykę włączonych pacjentów 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono 				
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek w momencie diagnozy (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas trwania CIDP (SD) [mies.]	Wcześniejsze leczenie, n (%)
IVIG	11	47,5 (11,0)	8 (72,7%)	51,4 (67,7)	7 (63,6%), u 4 skuteczne
Przeływ chorych	11 chorych z CIDP leczono IVIG w czasie od 2 miesięcy (2 cykle, po których nie było konieczności dalszej terapii przez 2 lata) do 65 miesięcy				
Skuteczność kliniczna	<p>N = 11</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie: 9/11 (81,8%), u 2 chorych brak odpowiedzi również po drugim cyklu IVIG 				

Grehl 1997

Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> zmiana wyniku skali MRC: średnia 81,0 (SD: 10,9) vs 92,2 (SD: 7,5), odpowiednio przed i po terapii IVIG, najlepszy wynik: średnia 93,3 (SD: 6,3) zmiana wyniku skali Rankin’a: średnia 2,6 (SD: 0,8) vs 1,3 (SD: 1,0), odpowiednio przed i po terapii IVIG, najlepszy wynik: średnia 1,4 (SD: 0,9) zmiana wyniku skali oceny niepełnosprawności górnych kończyn: średnia 5,1 (SD: 1,8) vs 1,4 (SD: 1,8), odpowiednio przed i po terapii IVIG, najlepszy wynik: średnia 1,4 (SD: 1,8) podano, że nie zaobserwowano żadnych ciężkich (<i>severe</i>) działań niepożądanych w trakcie 529 miesięcy terapii IVI (bez względu na chorobę) w badaniu oceniano 20 chorych poddawanych terapii IVIG, jednak ze względu na kryteria dotyczące populacji przyjęte w niniejszym raporcie opisano tylko dane dotyczące chorych na CIDP (wykluczono dane dla chorych z MMN i MGUS, typu I kappa) odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako poprawa wyniku skali MRC o ≥ 2 punkty w ≥ 2 mięśniach; jeśli wynik skali MRC nie zmieniła się o > 2 punkty (2/100) w okresie 2 cykli terapii, poprawę kliniczną definiowano jako stabilizację choroby i próbowano powoli zmniejszać dawkowanie
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> skala MRC: suma punktów 10 najbardziej dotkniętych chorobą mięśni górnych i dolnych kończyn (łącznie 20 mięśni, najlepszy możliwy wynik 100 punktów) skala Rankin’a: ocena niepełnosprawności pacjentów, od 0 (brak objawów) do 5 (całkowicie niepełnosprawny) ocena zaburzeń funkcjonowania kończyn dolnych i górnych: dla każdej kończyny od 0 (brak objawów) do 5 punktów (całkowity paraliż); najlepszy możliwy wynik 0 punktów, najgorszy: 10

Tabela 89. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Nemni 1994.

Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia	Okres obserwacji	średnio 19 miesięcy (zakres: 8-35); chorzy leczeni od 1991 do 1993
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTM	IVA
Liczba ośrodków	1 (Włochy)	Sponsor	Telethon, Italy
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	przedstawiono wyniki dla każdego z 9 leczonych chorych, podano również wartości średnie i zakresy		
Interwencja oraz komparatory	<ul style="list-style-type: none"> IVIG: ludzka immunoglobulina dożylna, produkt Sandoglobulin®; w dawce 0,4 g/kg mc. przez 5 kolejnych dni u chorych wykazujących odpowiedź na leczenie po 6-10 tygodniach sprawdzano utrzymywanie się odpowiedzi, jeśli ocena w skali Rankin’a uległa pogorszeniu o ≥ 1 punkt, powtarzano cykl terapii IVIG <p>Dodatkowe leczenie: nie podano.</p>		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> spełnienie kryteriów diagnozy CIDP niepowodzenie wcześniejszego leczenia prednizonem lub plazmaferezy 		

Nemni 1994

Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 				
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek w momencie diagnozy (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas trwania CIDP (SD) [mies.]	Wcześniejsze leczenie, n (%)
IVIG	9	51,4 (12,7)	6 (66,7%)	19,6 (15,8)	prednizon: 6 (66,7%); plazmafereza: 1 (11,1%); prednizon + plazmafereza: 2 (22,2%)
Przebieg chorych	9 chorych poddano leczeniu IVIG, drugi cykl IVIG otrzymało 8 chorych, ocenę odpowiedzi po 8 miesiącach wykonano u 6 chorych				
Skuteczność kliniczna	N = 9				
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa 				
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> skala Rankin'a – odpowiedź na leczenie stwierdzano przy obniżeniu wyniku o ≥ 1 punkt 				

3.7.5. MG – badania bez randomizacji

Tabela 90. Charakterystyka (critical appraisal) badania Arsura 1986.

Arsura 1986		Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia	Okres obserwacji	20 do 180 dni (średnia 145 ± 62 dni)
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTM	IVA
Liczba ośrodków	1 (USA)	Sponsor	w części z grantu the Maimonides Research and Development Foundation i the J. R. Aron Fund
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<p>przedstawiono wyniki dla każdego z włączonych pacjentów oraz podano wartości średnie i SD</p> <ul style="list-style-type: none"> IVIG: ludzka immunoglobulina dożylna, produkt Sandoglobulin®; w dawce 400 mg/kg mc. przez 5 kolejnych dni 		
Interwencja oraz komparatory	<p>Dodatkowe leczenie: dozwolone inhibitory cholinesterazy (bromek pirydostygminy doustnie lub metylosiarczan neostygminy domięśniowo) i prednizon w dawkach ustalonych przed podaniem IVIG i nie zmienianych w trakcie terapii IVIG; w miarę potrzeby w celu łagodzenia efektów muskarynowych esterazy cholinowej podawano siarczan atropiny.</p>		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> spełnienie kryteriów diagnozy MG zaostrenie MG wymagające hospitalizacji (chorzy, których przyjęto do szpitala) 		

Arsura 1986

Kryteria wykluczenia	z powodu zaostrzenia MG byli obserwowani przez 2-5 dni; włączano tylko takich chorych, którzy nie wykazywali żadnej poprawy lub stwierdzano u nich pogorszenie choroby, a nasilenie miastonii nie było związane z żadnym zakażeniem, zmianą leczenia, ani inną znaną przyczyną				
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas trwania MG (SD) [mies.]	Wcześniejsze leczenie, n (%)
IVIG	12	47,9 (20,6)	6 (50%)	52,2 (64,6)	inhibitory cholinesterazy: 12/12 (100%); prednizon: 8/12 (66,7%); tymektomia: 8/12 (66,7%); brak kortykosteroidów: 4 (33%)
Przeptyw chorych	obserwacji pod kątem włączenia do badania poddano 13 chorych przyjętych do szpitala z powodu zaostrzenia MG, 12 włączono do badania (1 chorego wykluczono, ponieważ w trakcie obserwacji stwierdzono u niego spontaniczną poprawę)				
Skuteczność kliniczna	<p>N = 12, 17 cykli IVIG (zakres: 1-2)</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wyniku oceny klasyfikacji choroby: średnia 4,25 (SD: 0,9) vs 1,7 (SD: 0,9), odpowiednio przed i po IVIG zmiana wyniku oceny statusu funkcjonowania: średnia 4,1 (SD: 1,0) vs 1,8 (SD: 0,8), odpowiednio przed i po IVIG poprawa siły mięśni powyżej wartości początkowej: 11/12 (91,7%), średni czas od podania IVIG do stwierdzenia poprawy 3,6 (SD: 2,7) dni, do uzyskania maksymalnego efektu 8,6 (SD: 4,6) dni średni czas utrzymywania się poprawy 52 (SD: 37) dni 				
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> u 1 chorego z nadciśnieniem tętniczym (leczony lekami moczopędnymi przed hospitalizacją) wystąpił obustronny obrzęk stóp (<i>bilateral pedal edema</i>), który ustąpił 3 dni po zakończeniu wlewów leku w czasie 2 ostatnich wlewów leku u 2 chorych wystąpiły uogólnione bóle głowy, które zmniejszyły się po podaniu acetaminofenu (325 mg) i siarczanu kodeiny (30 mg) 				
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie stwierdzano, gdy chorobę oceniono na 1 lub 2 klasę i status funkcjonalny 1 lub 2 2 tygodnie po zakończeniu IV metyloprednizolonu u wszystkich chorych przed rozpoczęciem IVIG stwierdzono opadanie powiek, podwójne widzenie, zaburzenia mowy, zaburzenia połykania, a u 10 osłabienie mięśni kończyn i mięśni oddechowych <u>Klasyfikacja choroby</u> według <i>the University of Virginia's modification of Osserman's classification</i>: 1 – miastenia oczna (<i>oculofacial weakness</i>), 2 – miastenia oczna i łagodne osłabienie mięśni w obrębie kończyn i obręczy miednicowej i barkowej (<i>mild limb-girdle weakness</i>), 3 – miastenia oczna i łagodne osłabienie mięśni w obrębie kończyn i obręczy miednicowej i barkowej i osłabienie mięśni gardła (<i>pharyngeal weakness</i>), 4 – uogólnione umiarkowane osłabienie mięśni (<i>generalized, moderate weakness</i>), 5 – uogólnione, ciężkie osłabienie mięśni (<i>generalized, severe weakness</i>); <u>Status funkcjonalny</u>: 1 – brak objawów, z wyjątkiem osłabienia mięśni okularnych (<i>asymptomatic, except for orbicularis oculis weakness</i>), 2 – objawy o niewielkim nasileniu w trakcie powtarzania ćwiczeń (<i>minor symptoms with repetitive exercise</i>), 3 – łagodna niepełnosprawność, objawy widoczne przy bardziej wymagających ćwiczeniach (<i>mildly disabled, symptoms readily apparent, with restriction of more demanding activities</i>), 4 – objawy ograniczające codzienne czynności i widoczne w 				

Arsura 1986

czasie odpoczynku (*patients restricted in daily activities and symptomatic at rest*), 5 – całkowita zależność od wykwalifikowanej pomocy (*completely depending on skilled care for support*)

Tabela 91. Charakterystyka (critical appraisal) badania Arsura 1988.

Arsura 1988						
Metodyka						
Rodzaj badania	prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia		Okres obserwacji	nie podano		
Skala NICE	4/8		Klasyfikacja AOTM	IVA		
Liczba ośrodków	1 (USA)		Sponsor	nie podano informacji		
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	przedstawiono wyniki dla każdego z włączonych pacjentów oraz podano wartości średnie i SD					
Interwencja oraz komparatory	<ul style="list-style-type: none"> IVIG: ludzka immunoglobulina dożylna, produkt Sandoglobulin®; w dawce 400 mg/kg mc. przez 5 kolejnych dni Dodatkowe leczenie: w miarę potrzeby (zaburzona zdolność połykania) dozwolone inhibitory cholinoesterazy (bromek pirydostrygminy doustnie lub metylosiarczan neostygminy domięśniowo) i prednizon w dawkach ustalonych przed podaniem IVIG i nie zmienianych w trakcie terapii IVIG; w celu łagodzenia efektów muskarynowych esterazy cholinowej podawano siarczan atropiny. 					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> spełnienie kryteriów diagnozy MG zaostrenie MG wymagające hospitalizacji (chorzy, których przyjęto do szpitala z powodu zaostrenia MG byli obserwowani przez 2-5 dni; włączano tylko takich chorych, którzy nie wykazywali żadnej poprawy lub stwierdzano u nich pogorszenie choroby, a nasilenie miastonii nie było związane z żadnym zakażeniem, zmianą leczenia, ani inną znaną przyczyną) 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 					
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas trwania MG (SD) [mies.]	Wcześniejsze leczenie, n (%)	
IVIG	9	43,6 (24,2)	3/9 (33,3%)	31,9 (33,2)	inhibitory cholinoesterazy: 9/9 (100%); tymektomia: 6/9 (66,7%); prednizon: 6/9 (66,7%); mechaniczna wentylacja: 4/9 (44,4%)	
Przeptyw chorych	16 chorych otrzymało inicjującą dawkę IVIG, 7 chorych wykluczono z różnych przyczyn; 9 chorych otrzymało kilkukrotne cykle IVIG (od 2 do 5)					
Skuteczność kliniczna	N = 9, łącznie 23 cykle IVIG (zakres: 2-5) <ul style="list-style-type: none"> zmiana wyniku oceny klasyfikacji choroby: średnia 4,0 (SD: 0,5) vs 1,4 (SD: 0,5), odpowiednio przed i po IVIG zmiana wyniku oceny statusu funkcjonowania: średnia 4,3 (SD: 0,7) vs 1,6 (SD: 0,5), odpowiednio przed i po IVIG poprawa siły mięśni powyżej wartości początkowej: 20/23 (87,0%) cykle IVIG, śred- 					

Arsura 1988

Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> ni czas od podania IVIG do stwierdzenia poprawy 4,3 (SD: 1,2) dni, do uzyskania maksymalnego efektu 8,2 (SD: 2,0) dni • średni czas utrzymywania się poprawy 106,6 (SD: 49,1) dni dla wszystkich cykli ogółem • w czasie 2 ostatnich wlewów leku u 1 chorego wystąpił rozproszony, pulsujący ból głowy, który zmniejszył się po podaniu acetaminofenu (325 mg) i siarczaniu kodeiny (30 mg)
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie stwierdzano, gdy wystąpiła poprawa oceny choroby i statusu funkcjonalnego z 3 do 5 lub 1 do 2 w czasie ≥ 14 dni od zakończenia leczenia IVIG • badanie prowadzono w tym samym ośrodku co próbę <i>Arsura 1986</i>, autorzy podali że część chorych opisana już była wcześniej

Tabela 92. Charakterystyka (critical appraisal) badania Cosi 1991.

Metodyka					
Rodzaj badania	prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia			Okres obserwacji	do 180 dni po terapii IVIG
Skala NICE	5/8			Klasyfikacja AOTM	IVA
Liczba ośrodków	1 (Włochy)			Sponsor	nie podano informacji
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	wyniki przedstawiono w postaci wartości średnich i procentowych				
Interwencja oraz komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG: ludzka immunoglobulina dożylna, produkt Sandoglobulin®; w dawce 400 mg/kg mc. dziennie przez 5 kolejnych dni • Dodatkowe leczenie: dozwolone inhibitory cholinoesterazy, prednizon, azatiopryna. 				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • spełnienie kryteriów klinicznych, farmakologicznych i elektrofizjologicznych diagnozy MG • nieskuteczne leczenie immunosupresyjne lub przeciwwskazania do niego 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono 				
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas trwania MG (zakres) [mies.]	Wcześniejsze leczenie, n (%)
IVIG	37	38,8 (11-78), mediana 34	4 (10,8%)	98,7 (2-384), mediana 81	tymektomia: 29 (78,4%); chorzy w ostrej fazie MG (n = 11): inhibitory cholinoesterazy: 10 (90,9%); prednizon: 6 (54,5%); azatiopryna: 2 (18,2%) chorzy w stabilnej fazie MG (n = 26): inhibitory cholinoesterazy: 26 (100%); prednizon: 12 (46,2%); azatiopryna: 2 (7,7%); azatiopryna + prednizon: 8 (30,8%)
Przeływ chorych	37 chorych otrzymało terapię IVIG i było obserwowanych do 180 dni po wlewie leku				

Cosi 1991

<p>Skuteczność kliniczna</p>	<p>N = 37</p> <ul style="list-style-type: none"> definitywna poprawa: w 6. dniu n = 17 (45,9%), w 12. dniu n = 26 (70,3%), w 21. dniu n = 23 (62,2%), w 60. dniu n = 21 (56,8%) poprawa OGCCMS o 2 punkty i/lub zanik zajęcia mięśni opuszkowych: w kolejnych punktach czasowych odpowiednio 11 (29,7%), 16 (43,2%), 20 (54,1%) i 14 (37,8%) efektywność leczenia nie różniła się znamienne u chorych, którzy rozpoczęli leczenie IVIG na etapie stabilnej fazy choroby lub w ostrej fazie lub w trakcie nawrotu
<p>Bezpieczeństwo</p>	<ul style="list-style-type: none"> nie zaobserwowano żadnych istotnych działań niepożądanych w krótkim okresie w okresie obserwacji > 6 miesięcy u żadnego chorego nie stwierdzono zapalenia wątroby ani zmian w parametrach laboratoryjnych
<p>Uwagi</p>	<ul style="list-style-type: none"> definitywna poprawa – poprawa o ≥ 1 punkt klasyfikacji OCCMS lub zanik zajęcia mięśni opuszkowych, lub obydwu klasyfikacja OCCMS (<i>the Oosterhuis Global Clinical Classification of Myasthenic Severity</i>) – ocena nasilenia objawów związanych z miastenią; ocena zajęcia mięśni opuszkowych i rdzenia kręgowego, lub samego rdzenia kręgowego; im więcej punktów tym gorzej odpowiedź kliniczną oceniano w 21. dniu po terapii IVIG, 60. i 180. dnia sprawdzano utrzymywanie się poprawy u chorych odpowiadających na leczenie

3.8. Wkład autorów w opracowanie raportu

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

3.9. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed..	17
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	18
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	19
Tabela 4. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	21
Tabela 5. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	22
Tabela 6. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	23
Tabela 7. Opis badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej produktu Sandoglobulin®.....	27
Tabela 8. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją, włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu GBS.....	40
Tabela 9. Wynik oceny jakości badań El-Bayoumi 2011, Gürses 1995 i Hughes 1997 według skali Jadad.....	41
Tabela 10. Przeptyw chorych w badaniach El-Bayoumi 2011, Gürses 1995 i Hughes 1997.	42
Tabela 11. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P®; badania El-Bayoumi 2011, Gürses 1995 i Hughes 1997.....	43
Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P®; badania El-Bayoumi 2011, Gürses 1995 i Hughes 1997.....	44
Tabela 13. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P®; badania El-Bayoumi 2011, Gürses 1995 i Hughes 1997.	45
Tabela 14. Odsetek chorych z pozytywną odpowiedzią na leczenie; badanie El-Bayoumi 2011.....	47
Tabela 15. Ocena stopnia niepełnosprawności; badania Gürses 1995 i Hughes 1997.	47
Tabela 16. Odsetek chorych wymagających mechanicznej wentylacji; badania Gürses 1995 i Hughes 1997.....	49
Tabela 17. Czas trwania mechanicznej wentylacji; badania El-Bayoumi 2011, Gürses 1995 i Hughes 1997.....	49
Tabela 18. Czas trwania hospitalizacji; badania El-Bayoumi 2011, Gürses 1995 i Hughes 1997.	50
Tabela 19. Odsetek chorych z nawrotem choroby; badania Gürses 1995 i Hughes 1997.	51
Tabela 20. Działania niepożądane związane z prowadzonym leczeniem; badanie Hughes 1997.....	52
Tabela 21. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych; badanie Hughes 1997.....	52
Tabela 22. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych po 2 tyg. leczenia; badanie Hughes 1997.	53
Tabela 23. Zgony; badania Gürses 1995 i Hughes 1997.....	53
Tabela 24. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu GBS.....	54

Tabela 25. Przepływ chorych w badaniach Abd-Allah 1997, Fasanaro 1996, Gücüyener 1995 i Singhi 1999.....	55
Tabela 26. Kryteria selekcji chorych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w populacji GBS.	56
Tabela 27. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu GBS.	57
Tabela 28. Opis interwencji stosowanej w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w populacji GBS.....	57
Tabela 29. Skuteczność kliniczna; produkt Sandoglobulin P®; badania Abd-Allah 1997, Fasanaro 1996, Gücüyener 1995 i Singhi 1999.....	60
Tabela 30. Częstość poszczególnych działań niepożądanych; produkt Sandoglobulin P®; badanie Singhi 1999.	64
Tabela 31. Częstość zgonów; produkt Sandoglobulin P®; badanie Singhi 1999.	64
Tabela 32. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu CIDP.	66
Tabela 33. Wynik oceny jakości badań Hughes 2001 i Thompson 1996 według skali Jadad.....	67
Tabela 34. Przepływ chorych w badaniach Hughes 2001 i Thompson 1996.....	67
Tabela 35. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu CIDP.	69
Tabela 36. Kryteria INCAT dla CIDP.	69
Tabela 37. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu CIDP.....	70
Tabela 38. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu CIDP.	72
Tabela 39. Średnia zmiana stopnia niepełnosprawności chorych na CIDP po terapii IVIG w porównaniu do prednizolonu; badanie Hughes 2001.	74
Tabela 40. Liczba i odsetek chorych z istotną odpowiedzią na leczenie w trakcie terapii IVIG vs placebo; badanie Thompson 1996.....	75
Tabela 41. Zmiana szybkości przejścia 10 metrów u chorych na CIDP po terapii IVIG w porównaniu do prednizolonu lub placebo; badania Hughes 2001 i Thompson 1996.....	75
Tabela 42. Zmiana szybkości ukończenia 9-dołkowego testu manualnego przez chorych na CIDP po terapii IVIG w porównaniu do prednizolonu lub placebo; badania Hughes 2001 i Thompson 1996. ..	76
Tabela 43. Zmiana pola pod krzywą oceny stopnia niepełnosprawności w czasie u chorych na CIDP po terapii IVIG w porównaniu do prednizolonu lub placebo; badanie Hughes 2001.	77
Tabela 44. Zmiana wyniku wskaźnika poruszania się u chorych na CIDP po terapii IVIG w porównaniu do prednizolonu lub placebo; badanie Thompson 1996.....	78

Tabela 45. Zmiana wyniku skali MRC u chorych na CIDP po terapii IVIG w porównaniu do prednizolonu lub placebo; badanie Thompson 1996.....	78
Tabela 46. Zmiana wyniku skali HMAS u chorych na CIDP po terapii IVIG w porównaniu do prednizolonu lub placebo; badanie Thompson 1996.....	79
Tabela 47. Zmiana wyniku skali HMAS u chorych na CIDP po terapii IVIG w porównaniu do prednizolonu lub placebo; badanie Thompson 1996.....	79
Tabela 48. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi działaniami niepożądanymi w trakcie terapii IVIG vs prednizolon; badanie Hughes 2001.....	80
Tabela 49. Charakterystyka metodyki badań bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu CIDP.....	82
Tabela 50. Przepływ chorych w badaniach Grehl 1997 i Nemni 1994.	83
Tabela 51. Kryteria selekcji chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu CIDP.	83
Tabela 52. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu CIDP.	84
Tabela 53. Opis interwencji stosowanej w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu CIDP.	85
Tabela 54. Skuteczność kliniczna; produkt Sandoglobulin P®; badania Grehl 1997 i Nemni 1994.....	85
Tabela 55. Charakterystyka metodyki badań bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu miastonii.	89
Tabela 56. Przepływ chorych w badaniach Arsura 1986, Arsura 1988 i Cosi 1991.	89
Tabela 57. Kryteria selekcji chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu miastonii.	90
Tabela 58. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu miastonii.	91
Tabela 59. Opis interwencji stosowanej w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności produktu Sandoglobulin P® w leczeniu miastonii.	93
Tabela 60. Skuteczność kliniczna; produkt Sandoglobulin P®; badania Arsura 1986, Arsura 1988 i Cosi 1991.....	95
Tabela 61. Ocena bezpieczeństwa stosowania produktu Sandoglobulin P®; badania Arsura 1986, Arsura 1988 i Cosi 1991.....	98
Tabela 62. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: IVIG vs kontrola, populacja GBS, badania El-Bayoumi 2011, Gürses 1995, Hughes 1997.	111
Tabela 63. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: IVIG vs kontrola, populacja CIDP, badania Hughes 2001, Thompson 1996.	113
Tabela 64. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	128
Tabela 65. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	128

Tabela 66. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).	129
Tabela 67. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).	130
Tabela 68. Skala niepełnosprawności INCAT (NMC 2011).	131
Tabela 69. Skala oceny siły mięśni (MRC 1981).	132
Tabela 70. Skala nasilenia objawów zespołu Guillaina-Barrégo (Hughes 1997).	132
Tabela 71. Zmodyfikowana skala Rankin'a (Nemni 1994).	133
Tabela 72. Wskaźnik poruszania się (Hauser 1983).	134
Tabela 73. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.	147
Tabela 74. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	147
Tabela 75. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	148
Tabela 76. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed... ..	149
Tabela 77. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	149
Tabela 78. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	150
Tabela 79. Charakterystyka (critical appraisal) badania El-Bayoumi 2011.	151
Tabela 80. Charakterystyka (critical appraisal) badania Gürses 1997.	152
Tabela 81. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hughes 1997.	154
Tabela 82. Charakterystyka (critical appraisal) badania Abd-Allah 1997.	156
Tabela 83. Charakterystyka (critical appraisal) badania Fasanaro 1996.	157
Tabela 84. Charakterystyka (critical appraisal) badania Gücüyener 1995.	158
Tabela 85. Charakterystyka (critical appraisal) badania Singhi 1999.	159
Tabela 86. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hughes 2001.	161
Tabela 87. Charakterystyka (critical appraisal) badania Thompson 1996.	164
Tabela 88. Charakterystyka (critical appraisal) badania Grehl 1997.	167
Tabela 89. Charakterystyka (critical appraisal) badania Nemni 1994.	168
Tabela 90. Charakterystyka (critical appraisal) badania Arsura 1986.	169
Tabela 91. Charakterystyka (critical appraisal) badania Arsura 1988.	171
Tabela 92. Charakterystyka (critical appraisal) badania Cosi 1991.	172

3.10. Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.	38
---	----