



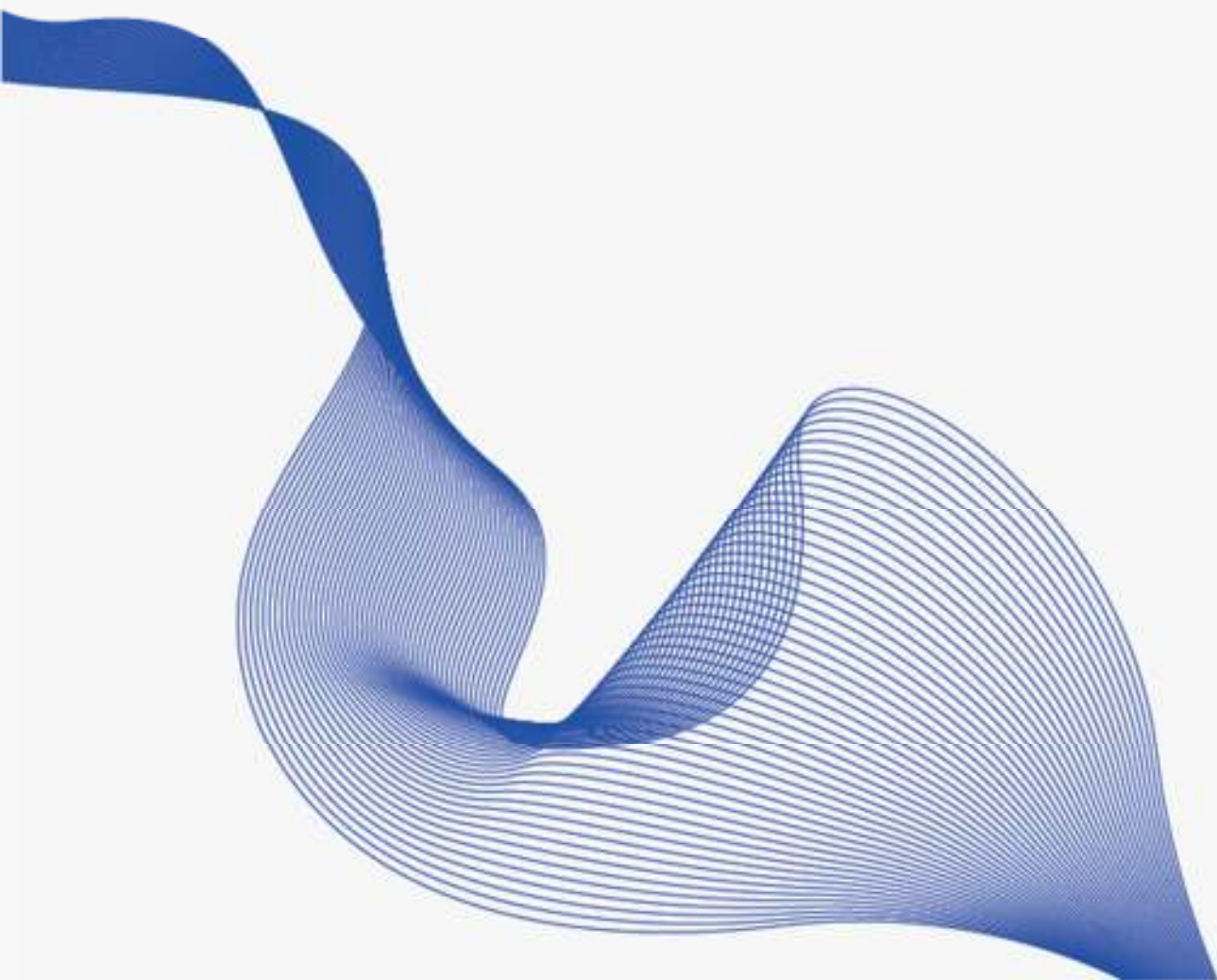
PRACOWNIA HTA

# ANALIZA KLINICZNA

**Immunoglobulina ludzka normalna do podania dożylnego (Octagam® / Octagam 10%®) w leczeniu pacjentów z zespołem Guillain Barre – przegląd systematyczny**

**Wersja 1.00**  
Kraków, lipiec 2014 r.

**Autorzy:**



**Pracownia HTA** Magdalena Mrożek-Gąsiorowska, Marcin Gąsiorowski, Oskar Pankiewicz S.C.

ul. Rusznikarska 12/42

31-261 Kraków

tel.: +48 12 444 10 92

fax: +48 12 444 10 93

e-mail: [biuro@pracowniaHTA.pl](mailto:biuro@pracowniaHTA.pl)

[www.pracowniaHTA.pl](http://www.pracowniaHTA.pl)

**Autorzy analizy i ich wkład w opracowanie analizy:**

██████████ opracowanie strategii wyszukiwania, analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie pełnych tekstów, ekstrakcja danych, analiza wyników, formułowanie treści dokumentu, ocena wiarygodności badań, kontrola ostatecznej wersji analizy

██████████ opracowanie strategii wyszukiwania, analiza abstraktów, przeszukanie baz danych, włączanie/wykluczanie pełnych tekstów, ekstrakcja danych, analiza wyników, formułowanie treści dokumentu, edycja dokumentu, ocena wiarygodności badań, kontrola ostatecznej wersji analizy

██████████ analiza abstraktów, ekstrakcja danych, ocena wiarygodności badań

*Projekt sfinansowany i zrealizowany na zlecenie firmy Octapharma Poland Sp. z o.o.  
Brak innego konfliktu interesów zgłoszony przez wszystkich autorów analizy*

**Projekt został sfinansowany i zrealizowany na zlecenie:**

Octapharma Poland Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39 A

02-672 Warszawa

Kopiowanie, powielanie lub jakiegokolwiek inne wykorzystywanie tekstu w całości lub we fragmentach bez zgody właściciela praw majątkowych – zabronione.

## Spis treści

Streszczenie.....	9
1. Wstęp .....	14
1.1. Cel analizy.....	14
1.2. Problem decyzyjny .....	14
1.2.1. Populacja.....	14
1.2.2. Interwencja .....	15
1.2.3. Komparatory i uzasadnienie ich wyboru .....	15
1.2.4. Punkty końcowe.....	15
2. Problem zdrowotny .....	17
3. Opis ocenianej interwencji oraz technologii opcjonalnych.....	18
4. Metodyka analizy klinicznej.....	19
4.1. Etapy analizy klinicznej.....	19
4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych.....	19
4.3. Źródła danych.....	21
4.4. Strategia wyszukiwania .....	23
4.5. Selekcja informacji .....	25
4.6. Ocena jakości informacji .....	25
4.7. Ekstrakcja danych.....	26
4.8. Analiza heterogeniczności badań klinicznych .....	26
4.9. Analiza statystyczna .....	26
5. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....	28
6. Wyniki i wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych .....	31
7. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań randomizowanych .....	38
8. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IVIG vs PE.....	40
8.1. Odpowiedź na leczenie .....	40
8.1.1. Poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności .....	40
8.1.2. Liczba pacjentów z poprawą w skali niesprawności .....	43
8.1.3. Czas do uzyskania poprawy o 1 stopień w skali niesprawności.....	44
8.1.4. Czas do uzyskania poprawy o 2 stopnie w skali niesprawności.....	45
8.1.5. Czas do zakończenia mechanicznej wentylacji .....	45

8.1.6. Czas do uzyskania zdolności do samodzielnego chodzenia .....	46
8.1.7. Czas do uzyskania wyniku 1 w skali niesprawności .....	46
8.1.8. Długość hospitalizacji.....	47
8.1.9. Czas do powrotu do pracy .....	47
8.2. Brak skuteczności terapii.....	47
8.2.1. Liczba pacjentów bez zdolności do samodzielnego chodzenia.....	47
8.2.2. Liczba pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji.....	48
8.2.3. Utrata z okresu obserwacji z powodu braku skuteczności leczenia .....	48
8.3. Nawrót choroby .....	49
8.4. Zgony .....	50
8.5. Działania niepożądane ogółem .....	52
8.6. Ciężkie działania niepożądane.....	52
8.7. Działania niepożądane związane z leczeniem .....	52
8.8. Mnogie powikłania.....	53
8.9. Poszczególne działania niepożądane .....	54
8.10. Zakończenie terapii przedterminowo niezależnie od przyczyn .....	56
8.11. Utrata z okresu obserwacji z powodu działań niepożądanych .....	57
9. Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa.....	58
9.1. Informacje dotyczące bezpieczeństwa immunoglobulin ludzkich normalnych do podania dożylnego (Octagam® / Octagam 10%) zawarte w ChPL.....	58
9.2. Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron FDA, EMA i URPL.....	64
10. Podsumowanie wyników i wnioski końcowe .....	67
10.1. Wnioski z odnalezionych badań randomizowanych .....	67
10.2. Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych.....	68
10.3. Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	69
10.4. Wnioski końcowe .....	70
11. Ograniczenia .....	71
12. Dyskusja.....	72
13. Bibliografia.....	75
14. Spis tabel .....	80
15. Spis rysunków .....	82
16. Aneks .....	83

16.1. Strategie i wyniki wyszukiwania publikacji.....	83
16.2. Szczegółowa charakterystyka i ocena wiarygodności badań randomizowanych .....	91
16.3. Wytyczne i rekomendacje kliniczne oraz rekomendacje finansowe.....	98
16.4. Doniesienia naukowe wykluczone z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia.....	98
16.5. Badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań klinicznych.....	102
16.6. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii.....	103
16.7. Formularze do oceny jakości badań klinicznych oraz ekstrakcji danych.....	103

## Wykaz skrótów i akronimów

AAN	<i>American Academy of Neurology</i>
AANEM	<i>American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine</i>
ABN	<i>The Association of British Neurologists</i>
AE	Działanie/działania niepożądane ( <i>Adverse Event(s)</i> )
ALT	Aminotransferaza alaninowa ( <i>Alanine Transaminase</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych ( <i>Agency for Health Technology Assessment in Poland</i> )
APD	Analiza problem decyzyjnego ( <i>Decision problem analysis</i> )
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd	Brak danych ( <i>No data available</i> )
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego ( <i>Summary of Product Characteristics</i> )
CI	Przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
CNS	<i>Child Neurology Society</i>
CNSF	<i>The Canadian Neurological Sciences Federation</i>
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
EAN	<i>The European Academy of Neurology</i>
EMA	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
GBS	Zespół Guillain-Barre ( <i>Guillain-Barre Syndrome</i> )
GRADE	Skala oceny siły dowodów naukowych ( <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HTA	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
i.m.	domięśniowo ( <i>intramuscular</i> )
i.v.	dożylnie ( <i>intravenous</i> )
IA	Immunoadsorpcja ( <i>Immunoadsorption</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>

IS	Istotny statystycznie ( <i>Statistically significant</i> )
ISRCTN Register	<i>International Standard Randomised Controlled Trial Number Register</i>
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention To Treat analysis</i> )
IVIG	Immunoglobuliny do podania dożylnego ( <i>Intravenous immunoglobulin</i> )
m.c.	Masa ciała ( <i>body weight</i> )
MD	Średnia różnica ( <i>Mean Difference</i> )
MRC	Skala oceny siły mięśniowej ( <i>Medical Research Council</i> )
MZ	Minister Zdrowia ( <i>Ministry of Health</i> )
N	Liczba pacjentów ogółem
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
ND	Nie dotyczy ( <i>Not applicable</i> )
NETSCC, HTA	<i>NIHR Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre, HTA</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia ( <i>National Health Fund</i> )
NGC	<i>National Guideline Clearinghouse</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	<i>Number Needed to Harm</i>
NNT	<i>Number Needed to Treat</i>
nRCT	Badanie kliniczne nierandomizowane ( <i>nonRandomized Controlled Trial</i> )
NS	Nieistotny statystycznie ( <i>Not statistically significant</i> )
OR	Odpowiedź na leczenie ogółem ( <i>Overall Response</i> )
p	Wartość p ( <i>p-value</i> )
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PE	Plazmafereza lecznicza ( <i>Plasma Exchange</i> )
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PP	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per Protocol</i> )
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PTND	Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych

RB	Korzyść względna ( <i>Relative Benefit</i> )
RCT	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	Różnica ryzyka ( <i>Risk Difference</i> )
RR	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )
s.c.	podskórnie ( <i>subcutaneous</i> )
SAE	Ciężkie działanie/działania niepożądane ( <i>Serious Adverse Event(s)</i> )
SD	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
SIGN	<i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMD	Standaryzowana średnia różnic ( <i>Standardized Mean Difference</i> )
UE	Unia Europejska ( <i>The European Union</i> )
URPL	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WFN	<i>World Federation of Neurology</i>
WMD	Średnia ważona różnic ( <i>Weighted Mean Difference</i> )



# Streszczenie

## Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) immunoglobuliny ludzkiej normalnej do podania dożylnego - IVIG (Octagam® / Octagam 10%®) w leczeniu pacjentów z zespołem Guillain-Barre, zarówno dorosłych, jak również dzieci, zgodnie ze wskazaniem do stosowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Octagam® oraz Octagam 10%®, a także porównanie efektywności klinicznej IVIG względem finansowanej ze środków publicznych w Polsce technologii opcjonalnej – plazmaferezy leczniczej (*Plasma Exchange* – PE).

## Metodyka analizy

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa została dokonana na podstawie wszystkich, spełniających kryteria włączenia, badań klinicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu źródeł informacji medycznej, przeprowadzonego zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz zasadami przeprowadzania przeglądów systematycznych dla interwencji zawartymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Analiza spełnia również minimalne wymagania określone dla analiz klinicznych w Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) oraz Rozporządzeniu 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 (Dz.U. z 2012 r. Nr 0 poz. 388).

Ocenę efektywności klinicznej oparto przede wszystkim na wynikach badań RCT bezpośrednio porównujących IVIG względem PE. Analiza profilu bezpieczeństwa IVIG została rozszerzona zgodnie z wymaganiami Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku i przedstawiono wszystkie odnalezione komunikaty bezpieczeństwa dla immunoglobulin ludzkich. Przedstawiono także wyniki odnalezionych w sposób systematyczny przeglądów systematycznych oraz raportów HTA dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego oraz interwencji. Przeszukano wiele źródeł informacji medycznej, w tym najważniejsze elektroniczne bazy informacji medycznej tj. Medline, Embase i The Cochrane Library oraz rejestry badań klinicznych w celu identyfikacji wszystkich doniesień naukowych spełniających określone *a priori* kryteria włączenia. Selekcja badań klinicznych na każdym etapie dokonywana była przez co najmniej dwóch analityków pracujących niezależnie. Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono 12 maja 2014 r. (Medline) i 16 maja 2014 r. (Embase, The Cochrane Library) oraz 5-6 czerwca 2014 r. (pozostałe źródła informacji medycznej). Ponowne przeszukanie wybranych źródeł informacji medycznej z zastosowaniem tych samych strategii wyszukiwania przeprowadzono w dniach 10-11 lipca 2014 r. w celu aktualizacji wyników wyszukiwania.

## Charakterystyka włączonych doniesień naukowych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej odnaleziono łącznie 4 716 doniesień naukowych (w tym powtarzające się pozycje). Wstępną weryfikację odnalezionych prac przeprowadzono na podstawie tytułów oraz streszczeń, kwalifikując do dalszej analizy 123 doniesienia naukowe. Następnie przeszukano odniesienia bibliograficzne wstępnie włączonych prac, nie odnajdując

żadnych dodatkowych pozycji spełniających kryteria włączenia do analizy. Ponownie przeszukano wybrane bazy informacji medycznej 10-11 lipca 2014 r. w celu aktualizacji analizy, odnajdując 2 dodatkowe doniesienia naukowe spełniające kryteria włączenia (2 rekomendacje finansowe). Łącznie, spośród 125 prac, 5 randomizowanych badań klinicznych opisanych w 9 doniesieniach naukowych (Diener 2001, El-Bayoumi 2011, PSGBS Study Group 1997, van der Meche 1992 oraz Nomura 2001), 15 systematycznych opracowań wtórnych (w tym 10 prac oceniających IVIG), 1 rekord badania klinicznego odnaleziony w rejestrze ClinicalTrials.gov, 14 komunikatów bezpieczeństwa dotyczących immunoglobulin ludzkich oraz 19 dokumentów zawierających wytyczne i zalecenia kliniczne, a także 18 rekomendacji lub decyzji finansowych spełniało kryteria włączenia do analizy, natomiast 49 doniesień naukowych zostało wykluczonych z analizy.

Odnalezione badania randomizowane to prace w większości wieloośrodkowe (Diener 2001, PSGBS Study group 1997, van der Meche 1992, Nomura 2001) i zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii zawartą w Wytycznych AOTM, wszystkie to poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (IIA). W żadnym z 5 badań nie zastosowano podwójnego zaślepienia próby, dlatego ocena w skali Jadad nie przekracza 3 punktów na 5 możliwych. We wszystkich pracach, z wyjątkiem badania El-Bayoumi 2011, przedstawiono informacje dotyczące odsetka pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem. W ocenie wiarygodności z wykorzystaniem skali Jadad jakość prac oceniono dlatego na 2-3 punkty na 5 możliwych. Ze względu na brak zaślepienia próby jakość dowodów naukowych, oceniana z zastosowaniem skali GRADE, była najczęściej umiarkowana (średnia). Wszystkie badania kliniczne zaprojektowano w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości terapii immunoglobulinami do podania dożylnego nad plazmaferezą leczniczą (badania typu *superiority*). Dodatkowo 2 prace (PSGBS Study Group 1997 oraz van der Meche 1992) zostały zaprojektowane także w metodyce umożliwiającej wykazanie równoważności IVIG oraz PE (badania typu *equivalence*).

We wszystkich uwzględnionych w analizie randomizowanych badaniach klinicznych podawano IVIG zgodnie ze schematem opisanym w ChPL immunoglobulin do podania dożylnego, tj. w dawce 0,4 g/kg m.c./dzień przez 5 dni (łącznie 2 g/kg m.c.). Do analizy włączono wszystkie badania kliniczne niezależnie od schematu i techniki przeprowadzania plazmaferezy leczniczej. Łącznie w 5 włączonych do analizy badaniach klinicznych uczestniczyło 543 pacjentów, z czego 276 pacjentów poddano terapii IVIG. W 3 badaniach klinicznych uczestniczyli głównie dorośli pacjenci (PSGBS Study Group 1997, van der Meche 1992, Nomura 2001), w jednym badaniu wyłącznie dzieci (El-Bayoumi 2011), natomiast w pracy Diener 2001 nie podano informacji dotyczącej wieku pacjentów uczestniczących w badaniu. Kryterium włączenia do większości badań był wynik  $\geq 3$  w skali niesprawności (brak zdolności do samodzielnego chodzenia), w pracy El-Bayoumi 2011 uczestniczyły natomiast dzieci z ciężką postacią choroby, wymagające wentylacji mechanicznej (stopień 5 w skali niesprawności). Innym kryterium włączenia w przypadku wszystkich badań był okres utrzymywania się objawów choroby przed włączeniem do badania, który nie mógł być dłuższy niż 14 dni.

Okres obserwacji w badaniach klinicznych wynosił od 3 do 12 miesięcy (w badaniu El-Bayoumi 2001 pacjentów obserwowano wyłącznie w czasie hospitalizacji). Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach klinicznych była zmiana wyniku w skali mierzącej poziom niesprawności po 4 tygodniach od randomizacji.

### **Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych**

Odnaleziono 10 systematycznych opracowań wtórnych dotyczących immunoglobulin do podania dożylnego u pacjentów z zespołem Guillain-Barre, w tym aktualny przegląd systematyczny

Hughes 2012, opracowany przez The Cochrane Collaboration. Celem tego przeglądu była ocena efektywności IVIG w leczeniu GBS względem różnych opcji terapeutycznych, w tym PE, zatem jego zakres był szerszy niż zakres niniejszej analizy, w której skupiono się wyłącznie na porównaniu IVIG względem PE. W pracy Hughes 2012 uwzględniano dodatkowo wszystkie randomizowane badania kliniczne, niezależnie od dawkowania i schematu podania IVIG, dlatego dla porównania IVIG z PE włączono dodatkowo dwa badania kliniczne, które nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie ze względu na niespełnianie kryterium włączenia dotyczącego interwencji (do niniejszej analizy włączano prace, gdzie IVIG stosowano zgodnie ze schematem określonych w ChPL). Celem pozostałych przeglądów systematycznych była najczęściej ocena IVIG w leczeniu różnych chorób, w tym GBS, a także ocena różnych opcji terapeutycznych, w tym IVIG w leczeniu GBS oraz ocena efektywności różnych opcji terapeutycznych, w tym IVIG, w leczeniu różnych chorób, w tym GBS. Mimo różnic w zakresie poszczególnych opracowań wnioski dotyczące porównania efektywności klinicznej IVIG z PE u pacjentów z GBS we wszystkich pracach są bardzo zbliżone do siebie i takie jak wnioski z niniejszej analizy.

Na podstawie wyników odnalezionych opracowań wtórnych ocenia się, że terapia IVIG rozpoczęta w okresie 2 tygodni od wystąpienia objawów choroby jest leczeniem równie skutecznym jak plazmafereza lecznicza. W analizie wykonanej przez The Cochrane Collaboration (Hughes 2012), która prezentuje najbardziej aktualne i pełne dane, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie poprawy w skali mierzącej poziom niesprawności ani w innych ocenianych punktach końcowych dotyczących skuteczności. W pracy tej wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko przerwania terapii w grupie IVIG, czego przyczyną może być większa dogodność tej procedury dla pacjentów niż w przypadku PE.

IVIG są ogólnie dobrze tolerowane. Działania niepożądane występują rzadko i zwykle są to zdarzenia o łagodnym nasileniu i przejściowym charakterze. Wśród działań niepożądanych o cięższym przebiegu, które mogą wystąpić u pacjentów leczonych IVIG, autorzy odnalezionych przeglądów systematycznych wymieniają: wstrząs anafilaktyczny, ostrą, ale często odwracalną martwicę kanalików nerkowych, incydenty zakrzepowo-zatorowe takie jak udar mózgu, zawał serca lub zator tętnicy płucnej, a także aseptyczne zapalenie opon mózgowych i reakcje skórne. W przeglądzie Hughes 2012 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIG i PE w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem, aczkolwiek więcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w grupie PE względem IVIG. IVIG w porównaniu do PE istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko mnogich powikłań.

### **Wnioski z odnalezionych badań randomizowanych**

W wyniku kumulacji ilościowej danych z badań klinicznych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIG a PE w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego oceniającego skuteczność leczenia - poprawy w skali niesprawności po 4 tygodniach od randomizacji (WMD=-0,03 [-0,42; 0,36]). W analizie w podgrupach pacjentów przeprowadzonej w jednym z badań klinicznych (PSGBS 1997) wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść PE względem IVIG w odniesieniu do tego punktu końcowego w podgrupie chorych, u których wystąpiła biegunka (MD=0,69 [0,15; 1,23]) oraz w podgrupie pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji (MD=1,38 [0,69; 2,07]).

Istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami nie wykazano w odniesieniu do takich punktów końcowych oceniających skuteczność leczenia jak m.in. liczba pacjentów z poprawą w skali niesprawności (RB=1,09 [0,93; 1,28]), liczba pacjentów bez zdolności do samodzielnego chodzenia

(RR=0,98 [0,56; 1,71]), utrata z badania z powodu braku skuteczności leczenia (RR=1,13 [0,28; 4,52]), a także czas do uzyskania poprawy o 1 stopień w skali niesprawności, czas do uzyskania poprawy o 2 stopnie w skali niesprawności, czas do uzyskania zdolności do samodzielnego chodzenia, czas do uzyskania wyniku 1 w skali niesprawności oraz długość hospitalizacji i czas powrotu do pracy.

Odnosnie do liczby pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji, która były oceniana w jednym z badań klinicznych (van der Meche 1992), wykazano, iż IVIG względem PE istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko konieczności zastosowania mechanicznej wentylacji, jednak uzyskany wynik był na granicy istotności statystycznej (RR=0,64 [0,40; 0,999]).

Istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami nie wykazano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nawrotu choroby (RR=0,84 [0,40; 1,74]).

Terapia immunoglobulinami ludzkimi do podania dożylnego u pacjentów z GBS charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIG a PE w częstości zgonów (RR=0,78 [0,31; 1,95]), utraty z okresu obserwacji z powodu działań niepożądanych (RR=0,57 [0,08; 4,07]) oraz częstości działań niepożądanych związanych z leczeniem (RR=0,84 [0,54; 1,30]). Terapia IVIG w porównaniu do PE istotnie statystycznie zmniejsza natomiast ryzyko mnogich powikłań (RR=0,31 [0,12; 0,76]) oraz ryzyko zakończenia leczenia przedterminowo (RR=0,14 [0,05; 0,36]). W grupie IVIG raportowano pojedyncze działania niepożądane takie jak niedociśnienie, nadciśnienie, objawy oponowe, zaostrzenie przewlekłej niewydolności nerek, podejrzenie zawału serca, duszności, nudności lub wymioty, wzrost temperatury ciała, ból głowy oraz bolesny rumień w miejscu infuzji. W obu grupach w okresie po infuzji u części pacjentów otrzymywano nieprawidłowe wyniki dotyczące enzymów wątrobowych, które u większości pacjentów poprawiły się w późniejszym okresie.

#### **Poszerzona ocena bezpieczeństwa**

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Octagam® / Octagam 10%® przedstawiono podsumowanie profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego. Wskazano, iż ogólnie, sporadycznie mogą wystąpić różne mniejszego typu reakcje alergiczne lub nadwrażliwości oraz ból głowy, zawroty głowy, dreszcze, ból pleców, ból w klatce piersiowej, gorączka, reakcje skórne, wymioty, ból stawów, niskie ciśnienie krwi i nudności. Reakcja na dożylnie immunoglobuliny zależna jest od dawki i szybkości infuzji. Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących szybkości podawania, a pacjent musi być poddany ścisłej kontroli i obserwacji przez cały czas trwania infuzji. W rzadkich przypadkach normalne ludzkie immunoglobuliny mogą spowodować nagły spadek ciśnienia krwi i wstrząs anafilaktyczny, nawet w przypadku, gdy pacjent nie wykazywał nadwrażliwości na lek po poprzednim podaniu. W związku z podawaniem normalnej ludzkiej immunoglobuliny zaobserwowano odwracalne przypadki aseptycznego zapalenia opon mózgowych i rzadkie przypadki przemijających reakcji skórnych. U pacjentów, zwłaszcza mających grupę krwi A, B i AB, zaobserwowano odwracalne reakcje hemolityczne. W rzadkich przypadkach po zastosowaniu wysokiej dawki IVIG może występować niedokrwistość hemolityczna wymagająca transfuzji. Zaobserwowano wzrost poziomu kreatyniny w surowicy i/lub ostrą niewydolność nerek. Bardzo rzadko obserwowano także reakcje o charakterze zakrzepowo-zatorowym, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar, zator tętnicy płucnej oraz zatorowość żył głębokich. W przypadkach, gdy podawane są produkty lecznicze wytwarzane z ludzkiej krwi lub osocza, nie można całkowicie wykluczyć przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanymi lub nowopowstałymi wirusów oraz innych patogenów.

Na stronach URPL, EMA i FDA odnaleziono szereg komunikatów dotyczących bezpieczeństwa immunoglobulin ludzkich. Jeden z komunikatów bezpieczeństwa odnaleziony na stronie URPL

dotyczył ostrzeżenia przed zwiększonym ryzykiem wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych, związanym z leczeniem produktem leczniczym Vivaglobin (immunoglobulina ludzka do podania podskórnego), natomiast drugi komunikat dotyczył błędu w ulotce dla pacjenta produktu leczniczego Pentaglobin. Najnowszy komunikat FDA dotyczył różnych immunoglobulin ludzkich (w tym produktów leczniczych do podania dożylnego, podskórnego oraz domięśniowego) i ryzyka wystąpienia zakrzepicy przy ich stosowaniu. FDA nakazała wszystkim producentom immunoglobulin ludzkich dodanie do ulotek poszczególnych produktów leczniczych odpowiednich informacji o ryzyku zakrzepicy. Pozostałe komunikaty FDA dotyczyły występowania zwiększonego ryzyka: epizodów zakrzepowo-zatorowych (Octagam, 5% Liquid), poważnych zaburzeń czynności nerek / niewydolności nerek związanej z hemolizą oraz wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (Privigen, 10% Liquid), hemolizy wewnątrznaczyniowej (WinRho SDF) oraz reakcji alergicznych (Gammagard, Liquid), a także ostrzeżenia dotyczącego zaobserwowania widocznych zanieczyszczeń w niektórych partiach produktu (Bivigam, 10% Liquid). W wyniku przeszukania strony internetowej EMA odnaleziono natomiast dokumenty, które w większości zawierały informacje związane ze zmianami w ChPL poszczególnych produktów leczniczych dotyczącymi działań niepożądanych oraz środków ostrożności przy stosowaniu immunoglobulin ludzkich.

### **Wnioski końcowe**

Immunoglobuliny w podaniu dożylnym charakteryzują się porównywalną skutecznością do plazmaferezy leczniczej w leczeniu pacjentów z zespołem Guillain-Barre. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi interwencjami w odniesieniu do poprawy w skali mierzącej poziom niesprawności, ani w odniesieniu do innych ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności. Profil bezpieczeństwa obu terapii jest również porównywalny, a immunoglobuliny są ogólnie dobrze tolerowane. Wykazano natomiast, iż immunoglobuliny do podania dożylnego istotnie statystycznie zmniejszają ryzyko przerwania terapii, czego przyczyną może być większa dogodność tej procedury dla pacjentów niż w przypadku plazmaferezy leczniczej.

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) immunoglobuliny ludzkiej normalnej do podania dożylnego - IVIG (Octagam® / Octagam 10%®) w leczeniu pacjentów z zespołem Guillain-Barre, zarówno dorosłych, jak również dzieci, zgodnie ze wskazaniem do stosowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Octagam® oraz Octagam 10%®, a także porównanie efektywności klinicznej IVIG względem finansowanej ze środków publicznych w Polsce technologii opcjonalnej – plazmaferezy leczniczej (*Plasma Exchange* – PE).

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz zasadami przeprowadzania przeglądów systematycznych dla interwencji zawartymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [3] i spełnia wymagania dotyczące analiz klinicznych zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.*) [7] oraz Rozporządzeniem 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 (*Dz.U. z 2012 r. Nr 0 poz. 388*) [6].

## 1.2. Problem decyzyjny

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) [5] jasno sprecyzowano badaną technologię terapeutyczną – immunoglobulina ludzka normalna do podania dożylnego - IVIG (Octagam®/ Octagam 10%®), stosowaną w określonej sytuacji klinicznej (leczenie pacjentów z zespołem Guillain-Barre). Poniżej przedstawiono opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe).

### 1.2.1. Populacja

Populację docelową dla IVIG w niniejszej analizie stanowią chorzy z zespołem Guillain-Barre, zarówno dorośli pacjenci, jak również dzieci, niezależnie od m.in. postaci i ciężkości objawów choroby oraz długości trwania objawów przed rozpoczęciem leczenia.

### 1.2.2. Interwencja

Ocenianą interwencją jest immunoglobulina ludzka normalna do podania dożylnego (IVIG) - Octagam® / Octagam 10%®.

Do analizy włączano badania kliniczne, w których stosowano IVIG (różne produkty lecznicze) zgodnie z zalecanym schematem dawkowania dla ocenianego wskazania do stosowania, opisanym w ChPL Octagam® / Octagam 10%® - w dawce 0,4 g/kg m.c./dzień przez 5 dni.

### 1.2.3. Komparatory i uzasadnienie ich wyboru

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego [5] zdecydowano, że w ramach przeglądu systematycznego (analiza kliniczna) immunoglobuliny ludzkie normalne do podania dożylnego zostaną porównane względem plazmaferezy leczniczej (PE) - jedynej technologii opcjonalnej finansowanej obecnie w Polsce, tak jak IVIG, ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego i rekomendowanej do stosowania, obok IVIG, zgodnie z odnalezionymi polskimi oraz zagranicznymi wytycznymi i rekomendacjami klinicznymi. PE to jedyna opcja terapeutyczna obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce (refundowana technologia opcjonalna), która mogłaby być zastąpiona przez ocenianą technologię. Ze względu na to, iż IVIG są również obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce, podjęcie decyzji o refundacji IVIG w ramach programu lekowego prawdopodobnie nie spowoduje zmniejszenia odsetka udzielanych świadczeń w postaci PE, natomiast zmianie ulegnie jedynie sam sposób finansowania IVIG.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego. [5]

### 1.2.4. Punkty końcowe

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zmiana wyniku w skali niesprawności,
- uzyskanie poprawy w skali niesprawności,
- czas do uzyskania poprawy o 1 stopień w skali niesprawności,
- czas do uzyskania poprawy o 2 stopnie w skali niesprawności,
- czas do zakończenia mechanicznej wentylacji,
- czas do uzyskania zdolności do samodzielnego chodzenia,
- czas do uzyskania wyniku 1 w skali niesprawności,
- długość hospitalizacji,
- czas do powrotu do pracy,

- niezyskanie zdolności do samodzielnego chodzenia,
- konieczność mechanicznej wentylacji,
- utrata z okresu obserwacji z powodu braku skuteczności leczenia,
- utrata z okresu obserwacji z powodu działań niepożądanych,
- nawrót choroby,
- zgony, w tym zgony związane z leczeniem,
- działania niepożądane ogółem,
- ciężkie działania niepożądane,
- działania niepożądane związane z leczeniem,
- mnogie powikłania,
- poszczególne działania niepożądane,
- zakończenie terapii przedterminowo / nieotrzymanie całego zaplanowanego leczenia.



## **2. Problem zdrowotny**

Opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji, przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD), będącej częścią raportu HTA dla ocenianej technologii medycznej. [5]

### **3. Opis ocenianej interwencji oraz technologii opcjonalnych**

Opis ocenianej interwencji, a także opis technologii opcjonalnych (tj. procedur medycznych w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępnych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej), z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych (technologie opcjonalne finansowane ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej), z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, przedstawiono w analizie problemu zdrowotnego (APD), będącej częścią raportu HTA dla ocenianej technologii medycznej. [5]

## 4. Metodyka analizy klinicznej

### 4.1. Etapy analizy klinicznej

W ramach prac nad analizą kliniczną w pierwszej kolejności sprecyzowano kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych do analizy, następnie:

- opracowano strategię wyszukiwania odpowiedzi do zdefiniowanego problemu klinicznego,
- przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie doniesień naukowych w wybranych źródłach informacji medycznej,
- dokonano selekcji odnalezionych doniesień naukowych (na podstawie kryteriów włączenia / wykluczenia),
- przygotowano formularze do ekstrakcji wyników oraz oceny badań klinicznych,
- scharakteryzowano oraz oceniono jakość i homogeniczność dostępnych doniesień naukowych,
- wyekstrahowano wyniki wszystkich włączonych badań klinicznych,
- przeprowadzono analizę wyników (w tym analizę ilościową - metaanalizy) oraz analizę w podgrupach, jeśli to było możliwe,
- opracowano podsumowanie wyników oraz wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcja danych odbywały się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do wyszukiwania informacji medycznych, który zawierał m.in. kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

### 4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych

#### Kryteria włączenia:

##### **Populacja:**

Populację docelową stanowią chorzy z zespołem Guillain-Barre (GBS), zarówno dorośli pacjenci, jak również dzieci, niezależnie od m.in. postaci i ciężkości objawów choroby oraz długości trwania objawów przed rozpoczęciem leczenia.

W ramach analizy przedstawiono również wyniki w podgrupach, jeśli w badaniach klinicznych wyodrębniono podgrupy pacjentów.

#### **Interwencja:**

- immunoglobulina ludzka normalna do podania dożylnego (Octagam® / Octagam 10%®) (IVIG)

Do analizy włączano badania kliniczne, w których stosowano IVIG (różne produkty lecznicze; ocenia się, iż wszystkie dostępne na rynku preparaty IVIG są równoważne) zgodnie z zalecanym schematem dawkowania dla ocenianego wskazania do stosowania, opisanym w ChPL Octagam® / Octagam 10%® - w dawce 0,4 g/kg m.c./dzień przez 5 dni.

#### **Komparatory:**

- plazmafereza lecznicza (*plasma exchange* - PE) – niezależnie od schematu oraz techniki jej przeprowadzenia

Wyboru komparatora do analizy dokonano w ramach analizy problemu decyzyjnego [5].

#### **Metodyka doniesień naukowych:**

- randomizowane badania kliniczne,
- raporty HTA i przeglądy systematyczne spełniające kryteria systematyczności opisane przez Cook 1997 [2].

W analizie zostały uwzględnione prace opublikowane w postaci pełnego tekstu. Do analizy włączane były wszystkie randomizowane badania kliniczne bez względu na poziom wiarygodności i jakości oceniony za pomocą skali Jadad.

Wyszukiwanie badań dotyczyło publikacji w językach angielskim, polskim, niemieckim i francuskim. Dodatkowo uwzględniano badania kliniczne, które zostały przetłumaczone na język angielski w ramach przeglądu systematycznego dla immunoglobulin w podaniu dożylnym stosowanych w leczeniu GBS, opracowanego przez The Cochrane Collaboration (Hughes 2012).

#### **Punkty końcowe:**

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zmiana wyniku w skali niesprawności
- uzyskanie poprawy w skali niesprawności
- czas do uzyskania poprawy o 1 stopień w skali niesprawności

- czas do uzyskania poprawy o 2 stopnie w skali niesprawności
- czas do zakończenia mechanicznej wentylacji
- czas do uzyskania zdolności do samodzielnego chodzenia
- czas do uzyskania wyniku 1 w skali niesprawności
- długość hospitalizacji
- czas do powrotu do pracy
- nieuzyskanie zdolności do samodzielnego chodzenia
- konieczność mechanicznej wentylacji
- utrata z okresu obserwacji z powodu braku skuteczności leczenia
- utrata z okresu obserwacji z powodu działań niepożądanych
- nawrót choroby
- zgony, w tym zgony związane z leczeniem
- działania niepożądane ogółem
- ciężkie działania niepożądane
- działania niepożądane związane z leczeniem
- mnogie powikłania
- poszczególne działania niepożądane
- zakończenie terapii przedterminowo / nieotrzymanie całego zaplanowanego leczenia

#### **Kryteria wykluczenia:**

Z analizy wykluczono badania kliniczne, w których oceniano IVIG w schemacie i dawkowaniu innym, niż ten określony w ChPL ocenianych produktów leczniczych. W pracy nie uwzględniono również przeglądów niesystematycznych ani prac poglądowych dotyczących ocenianej interwencji i problemu zdrowotnego. Nie włączano także prac opublikowanych w formie doniesień konferencyjnych.

### **4.3. Źródła danych**

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wszystkich doniesień naukowych, które dotyczą rozpatrywanego problemu zdrowotnego i spełniają kryteria włączenia

do analizy. Poszukiwano m.in. już istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych, a także badań pierwotnych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- The Cochrane Library,
- baza Medline (przeszukanie przez PubMed),
- baza Embase,
- strony agencji HTA, w tym wybrane instytucje zrzeszone w INAHTA oraz pozostałe bazy i organizacje:
  - baza *Trip Database*,
  - *National Guideline Clearinghouse (NGC)*,
  - *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*,
  - *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
  - *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
  - NETSCC, HTA - NIHR *Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NETSCC, HTA)*,
  - *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
  - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*,
  - *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*,
  - *Scottish Medicines Consortium (SMC); NHS Scotland*,
  - Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM),
  - *Haute Autorite de Sante (HAS)*,
  - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC); Australian Government – Department of Health and Ageing*,
- strony rejestrów badań klinicznych:
  - rejestr badań klinicznych - *ClinicalTrials.gov*,
  - rejestr badań RCT - ISRCTN Register (*International Standard Randomised Controlled Trial Number Register*),

- strony towarzystw naukowych i organizacji właściwych dla typu ocenianego świadczenia zdrowotnego i wskazania klinicznego:
  - *The European Academy of Neurology (EAN)*,
  - *American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM)*,
  - *American Academy of Neurology (AAN)*,
  - *The Association of British Neurologists (ABN)*,
  - *World Federation of Neurology (WFN)*,
  - *The Canadian Neurological Sciences Federation (CNSF)*,
  - *Child Neurology Society (CNS)*,
  - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN),
  - Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND),
- strony zawierające informacje dotyczące bezpieczeństwa produktów leczniczych:
  - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
  - Europejska Agencja Leków – *European Medicines Agency (EMA)*,
  - agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki – *Food and Drug Administration (FDA)*.

By odnaleźć wszystkie doniesienia naukowe, spełniające kryteria włączenia do analizy, wykorzystano również odniesienia bibliograficzne zawarte w odnalezionych publikacjach, a także przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi i korzystano z materiałów dostarczonych przez zleceniodawcę analizy.

W analizie klinicznej przy wyszukiwaniu uwzględniono zarówno badania, których wyniki zostały opublikowane, jak również prace, których wyników nie opublikowano do tej pory (badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań – rozdział 16.5), dzięki temu zmniejszono ryzyko nieprawidłowego odczytania wyników przeglądu ze względu na błąd publikacji.

#### **4.4. Strategia wyszukiwania**

W ramach prac nad analizą opracowano strategię wyszukiwania odpowiednią do zdefiniowanego problemu klinicznego. Dla poszczególnych baz informacji medycznej starano się zastosować strategię wyszukiwania o możliwie najwyższej czułości. W żadnej z przeszukanych baz nie zawężano przeszukania do wybranych komparatorów (na stronie AOTM rozszerzono natomiast przeszukiwanie o wyszukiwanie rekomendacji/stanowisk/opinii dotyczących komparatora – plazmaferezy leczniczej). Wyszukiwania danych nie zawężano również odnośnie punktów końcowych, a zawężenie

w odniesieniu do metodyki prac zastosowano wyłącznie w bazach Medline oraz Embase. Użyte w strategiach wyszukiwania słowa kluczowe dotyczące interwencji, populacji oraz metodyki doniesień naukowych zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 1).

Strategie wyszukiwania zastosowane w 3 najważniejszych bazach informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) nie różnią się czułością wyszukiwania (zastosowano te same słowa kluczowe we wszystkich bazach w odniesieniu do interwencji i populacji; w bazach Medline oraz Embase wyszukiwano tylko badań RCT oraz systematycznych opracowań wtórnych, natomiast baza The Cochrane Library zawiera właśnie tego typu doniesienia naukowe).

Wyszukiwanie badań dotyczyło publikacji w językach angielskim, polskim, niemieckim i francuskim. Przy wyszukiwaniu nie stosowano żadnych filtrów, a wyszukiwaniem objęty został przedział czasowy do dnia przeprowadzenia wyszukiwania.

Przeszukanie 3 najważniejszych baz informacji medycznej przeprowadzono 12 maja 2014 r. (Medline) oraz 16 maja 2014 r. (Embase, The Cochrane Library), natomiast przeszukanie pozostałych źródeł informacji medycznej przeprowadzono w dniach 5-6 czerwca 2014 roku. Ponowne przeszukanie wybranych źródeł informacji medycznej przeprowadzono 10-11 lipca 2014 r. w celu aktualizacji wyników wyszukiwania (w tym strona internetowa AOTM, EMA, FDA i URPL). Wyniki przeszukiwania poszczególnych źródeł informacji medycznej wraz ze szczegółową strategią uwzględniającą użyte operatory logiki Boole'a i słowa kluczowe oraz deskryptory przedstawiono w aneksie (rozdział 16.1).

**Tabela 1. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania**

Obszar	Słowa kluczowe i deskryptory
<b>Interwencja</b>	immune globulin*, immune globulin, immunoglobulin*, immunoglobulin, immunoglobulin[MeSH Terms], "Immunoglobulins"[Mesh], Octagam, Intratect, Endobulin, Alphaglobin, VenoglobulinI, Venoglobulin-I, Venoglobulin, Venimmune, Intraglobin, GlobulinN, Globulin N, Globulin-N, Gamunex, Gammonativ, Iveegam, Gamimmune, Gamimune, Sandoglobulin, "Ig VENA", Gammagard, Privigen, Kiovig, Flebogammadif, Flebogamma dif, IVIG, antibody, antibodies, IG, IgG, replacement, immunoglobulina, immunoglobuliny, immunoglobulinum, immunoglobuline humaine, intravenous, IV, i.v., intravenously, intra venous, into a vein, "Administration, Intravenous"[Mesh]
<b>Populacja</b>	Guillain Barre, Guillain-Barre, Guillain Barré, Guillain-Barré, Guillaîne Barre, Guillaîne-Barre, Guillaîne Barré, Guillaîne-Barré, Landry-Guillain-Barre, GBS, "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh], acute, polyneuritis, polyradiculoneuritis, ophthalmoplegia, ataxia, areflexia, syndrome, Miller, Fisher, Miller-Fisher, variant, „Miller Fisher Syndrome” [Mesh], autoimmune, neuropathy, neuropathies, inflammatory, polyradiculoneuropathies, polyradiculoneuropathy, polyneuropathies, polyneuropathy, Landry*, paralysis, Landry's paralysis
<b>Metodyka</b>	randomized, randomised, randomly, random*, RCT, singl*, doubl*, trebl*, tripl*, blind*, mask*, "single-blind", "double-blind", "triple-blind", blinding, open-label, controlled, trial, study, metaanalysis, metaanalyses, meta-analysis, meta-analyses, systematic, systematically, evidence-based, scientific, structured, review, overview, review*, search, search*, database, database*, medline, pubmed, cochrane, embase, central  <i>Zawężenie wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących metodyki zastosowano wyłącznie w bazie Medline oraz Embase.</i>



## 4.5. Selekcja informacji

Proces weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych pod względem ich przydatności do analizy (spełnianie przyjętych kryteriów) przeprowadzono etapowo. Na początku dokonano selekcji na podstawie abstraktów i tytułów (włączano wszystkie prace uznane za spełniające kryteria włączenia przez co najmniej jednego analityka), a następnie na podstawie pełnych tekstów publikacji (włączano prace uznane za przydatne przez dwóch analityków; w przypadku braku zgodności, decyzja była podejmowana w drodze konsensusu). Selekcja prac dokonywana była na podstawie przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriów włączenia i wyłączenia (rozdział 4.2).

Na wszystkich etapach selekcja doniesień naukowych była wykonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących niezależnie (██████████). W ramach analizy oceniono stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji ██████████

## 4.6. Ocena jakości informacji

Zgodnie z Wytycznymi AOTM odnalezione badania randomizowane oceniono w skali Jadad. Wynik uzyskany w tej skali mieści się w granicach od 0 do 5 punktów (im wyższy wynik, tym wyższa wiarygodność badania). Kwestionariusz oceny zawiera trzy podstawowe pytania:

- Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?
- Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie?
- Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty osób z okresu obserwacji?

Za każdą odpowiedź „tak” należy przyznać 1 punkt, natomiast za każdą odpowiedź „nie” – 0 punktów. Dodatkowo należy doliczyć 1 punkt, jeśli opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa, a także w sytuacji, gdy opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa. W przypadku, w którym opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa, a także w sytuacji, gdy opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa, należy odjąć 1 punkt. [4]

Charakterystykę prac uwzględnionych w analizie klinicznej wraz z krytyczną oceną (*critical appraisal*) wykonano w oparciu o klasyfikację doniesień naukowych odnoszących się do terapii i określono rodzaj badań zgodnie z tą klasyfikacją.

Formularz oceny badań klinicznych, w którym wykorzystano opisane powyżej narzędzie oceny badań klinicznych zamieszczono w aneksie (rozdział 16.7), natomiast ocenę wiarygodności badań klinicznych w rozdziale 7 oraz rozdziale 16.2. Odnalezione badania kliniczne zostały ocenione niezależnie przez dwóch analityków biorących udział w pracach nad analizą kliniczną (██████████). Poprawność oceny badań klinicznych została oceniona dodatkowo przez trzeciego analityka (██████████).

## 4.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z poszczególnych doniesień naukowych włączonych do analizy została dokonana przez dwóch analityków (██████) przy wykorzystaniu opracowanych wcześniej formularzy (wzory formularzy wraz z rodzajem informacji ekstrahowanych z opracowań przedstawiono w rozdziale 16.7), natomiast jej poprawność (zgodność z danymi źródłowymi) została oceniona przez innego analityka (██████).

## 4.8. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

W ramach analizy przeprowadzono ocenę heterogeniczności włączonych badań w odniesieniu do m.in. okresu obserwacji oraz różnic w charakterystykach populacji (w szczególności dotyczących wieku, przebiegu choroby oraz ciężkości objawów). Analizowano również różnice pomiędzy badaniami pod względem metodyki prac oraz ich jakości i wiarygodności metodycznej.

Heterogeniczność wyników poszczególnych badań uwzględnianych w analizie dla danego punktu końcowego badano również przy użyciu testu Cochran Q. Przyjęto, że wyniki badań włączonych do analizy nie są homogeniczne, jeżeli w teście statystycznym dla oceny heterogeniczności Cochran Q wartość  $p$  jest mniejsza od 0,1 ( $p < 0,1$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności wyników badań klinicznych ( $p < 0,1$ ) założono, iż zostanie przeprowadzona kumulacja ilościowa metodą *random effect model*, natomiast w przypadku homogeniczności wyników ( $p \geq 0,1$ ) - kumulacja ilościowa metodą *fixed effect model*.

## 4.9. Analiza statystyczna

W ramach analizy przeprowadzono kumulację ilościową (metaanaliza) wyników randomizowanych badań klinicznych dla parametrów dychotomicznych oraz ciągłych w przypadku, gdy były dostępne wyniki dla co najmniej 2 badań klinicznych w odniesieniu do danego punktu końcowego.

Dla punktów końcowych dychotomicznych obliczono parametry względne (RR – ryzyko względne dla negatywnych punktów końcowych; RB – korzyść względna dla pozytywnych punktów końcowych) i parametry bezwzględne (RD – bezwzględna różnica ryzyka; NNT – *Number Needed to Treat*; NNH – *Number Needed to Harm*) wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI). Szczegółowe wyniki wraz z obliczonymi parametrami względnymi i bezwzględnymi zestawiono w odniesieniu do danego dychotomicznego punktu końcowego w formie tabelarycznej.

Dla punktów końcowych ciągłych, tam gdzie było to możliwe, obliczono wartość MD (*Mean Difference* – średnia różnica) dla poszczególnych badań klinicznych oraz WMD (*Weighted*

*Mean Difference* - średnia ważona różnica) dla kumulacji ilościowej wyników w metaanalizach wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI). Wyniki poszczególnych prac w odniesieniu do danego punktu końcowego zestawiono również w formie tabelarycznej.

W analizie przedstawiono wszystkie wyniki prezentowane w odnalezionych doniesieniach naukowych, niezależnie od formy ich prezentacji (w tym wartość średnia, mediana, rozstęp kwartylny, zakres itp.).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z programu StatsDirect (wersja 2.8.0) oraz MS Excel 2010.

## 5. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

Wyszukiwanie doniesień naukowych w bazach danych przeprowadzono 12 maj 2014 r. (Medline) oraz 16 maj 2014 r. (Embase i The Cochrane Library), a także 5-6 czerwca 2014 r. (pozostałe źródła informacji medycznej). W wyniku przeszukiwania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3, zarówno najważniejszych baz informacji medycznej, jak również rejestrów badań klinicznych i stron wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA, a także towarzystw naukowych właściwych dla typu ocenianego świadczenia oraz problemu zdrowotnego odnaleziono łącznie 4 716 doniesień naukowych (w tym powtarzające się tytuły). Szczegółowe wyniki przeszukania baz informacji medycznej przedstawiono w rozdziale 16.1.

Wstępną weryfikację odnalezionych prac przeprowadzono na podstawie tytułów oraz abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy 123 doniesienia naukowe. Publikacje te zweryfikowano pod kątem spełniania kryteriów włączenia bądź kryteriów wykluczenia na podstawie pełnych tekstów. Nie odnaleziono dodatkowych prac z przeglądu odniesień bibliograficznych zawartych we wstępnie włączonych publikacjach.

W dniach 10-11 lipca 2014 roku ponownie przeszukano wybrane bazy informacji medycznej z zastosowaniem tych samych strategii w celu aktualizacji wyszukiwania, odnajdując 2 dodatkowe doniesienia naukowe (2 rekomendacje finansowe).

Łącznie, spośród 125 prac, 76 doniesień naukowych włączono do analizy:

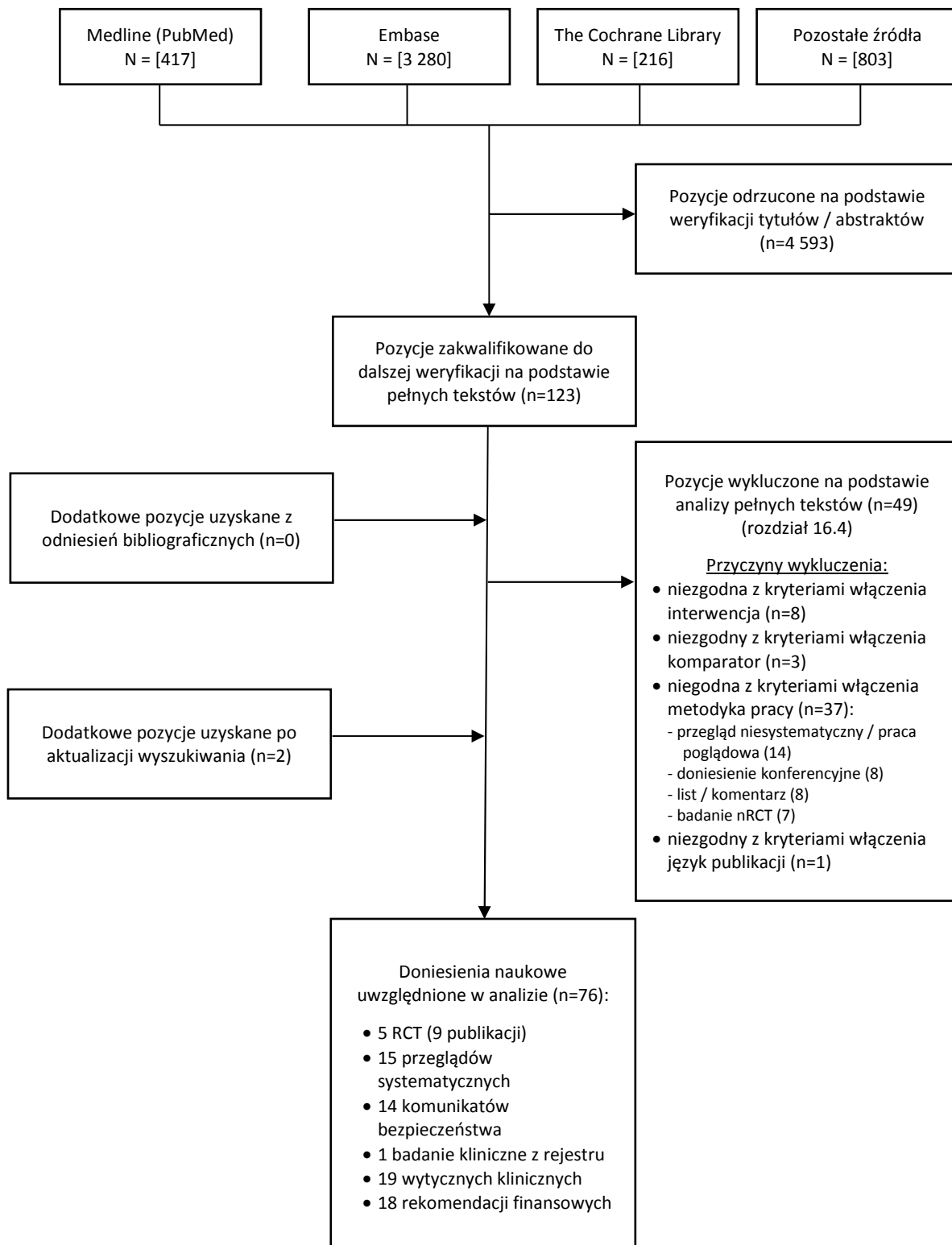
- 15 systematycznych opracowań wtórnych, w tym 10 prac dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa IVIG w leczeniu pacjentów z GBS [10-24] (rozdział 6),
- 5 randomizowanych badań klinicznych opisanych w 9 doniesieniach naukowych [25-33] (rozdział 7 i rozdział 8),
- 14 komunikatów lub ważnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania immunoglobulin ludzkich [34-47] (rozdział 9),
- 1 rekord badania klinicznego, odnaleziony w rejestrze badań klinicznych (rozdział 16.5),
- 19 dokumentów zawierających wytyczne, rekomendacje i zalecenia kliniczne dotyczące postępowania w leczeniu GBS (rozdział 16.3; opisane w analizie problemu decyzyjnego),
- 18 rekomendacji lub decyzji finansowych dotyczących immunoglobulin w leczeniu GBS (rozdział 16.3; opisane w analizie problemu decyzyjnego),

natomiast 49 doniesień naukowych wykluczono z analizy [48-96] (rozdział 16.4).

Rysunek poniżej (Rysunek 1) przedstawia proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych wraz z najważniejszymi przyczynami wykluczenia prac na etapie weryfikacji pełnych tekstów. W rozdziale 16.4 przedstawiono natomiast szczegółowo przyczyny wykluczenia wszystkich 49 doniesień naukowych wykluczonych z analizy na etapie weryfikacji w oparciu o pełne teksty. Najczęstszą przyczyną wykluczenia prac była niezgodność z kryteriami włączenia do analizy w odniesieniu do metodyki (przeglądy niesystematyczne i prace pogładowe, doniesienia konferencyjne, badania nierandomizowane) oraz interwencji (np. schemat podania i dawkowanie inne niż określone w ChPL produktu leczniczego Octagam® / Octagam 10%®).

Odnotowano całkowitą zgodność między analitykami (██████████) dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji. Wynikać to może z tego, iż przy włączaniu badań klinicznych do analizy nie stosowano zawężeń w stosunku do populacji (zespół Guillain-Barre; niezależnie od ciężkości objawów i przebiegu choroby; dzieci i dorośli), komparatora (plazmafereza lecznicza, niezależnie od schematu dawkowania i długości leczenia) oraz jakości randomizowanych badań klinicznych ani okresu obserwacji czy też punktów końcowych, a kryteria włączenia odnoszące się do interwencji były ściśle określone i zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego Octagam®/ Octagam 10%®.

**Rysunek 1. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych (diagram PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)**



## 6. Wyniki i wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych

W ramach systematycznego przeszukania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3 odnaleziono 10 doniesień naukowych przedstawiających wyniki przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania IVIG w terapii pacjentów z GBS [10-19] (dodatkowo odnaleziono 5 innych przeglądów systematycznych – przeglądy The Cochrane Collaboration, w których oceniano inne interwencje stosowane w leczeniu GBS). W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę oraz najważniejsze wyniki i wnioski odnalezionych prac (Tabela 2). W przeglądzie z 2009 roku przeprowadzonym przez CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) przedstawiono wyłącznie wyniki wyszukiwania doniesień naukowych (spis odnalezionych przeglądów systematycznych, badań klinicznych i pozostałych prac) [19], dlatego nie uwzględniono go w zestawieniu. W tabeli nie uwzględniono dodatkowo przeglądu Prescrire z 2000 roku [18], w którym, ze względu na specyfikę przeglądów opracowywanych przez Prescrire, przedstawiono wyłącznie wyniki przeglądu bez metodyki. W przeglądzie tym oceniano IVIG jako nową opcję terapeutyczną w leczeniu GBS względem PE i opisano wyniki dwóch badań klinicznych. Pracę należy uznać za nieaktualną, gdyż została opublikowana w 2000 r., natomiast 4 spośród 7 badań RCT dla porównania IVIG z PE, uwzględnionych w przeglądzie Hughes 2012, opublikowano po 2000 roku (3 z nich zostały opublikowane w 2001 roku).

W 5 spośród odnalezionych przeglądów (Hughes 2007, Hughes 2012, McDaneld 2010, Gurcan 2007, Prescrire 2000) przeprowadzono ocenę zarówno skuteczności, jak również profilu bezpieczeństwa IVIG względem PE, natomiast w pozostałych opracowaniach (Hughes 2002, Hughes 2005, Dalakas 2004, Fergusson 2005,) skupiono się głównie na skuteczności ocenianych terapii. W pięciu (Hughes 2002, Hughes 2005, Hughes 2007, Hughes 2012, Fergusson 2005) spośród 9 opracowań wyniki uwzględnionych w przeglądzie badań klinicznych poddano kumulacji ilościowej (metaanaliza), natomiast w 4 pracach (McDaneld 2010, Gurcan 2007, Dalakas 2004, Prescrire 2000) autorzy odwołują się do innych opracowań wtórnych, w których przeprowadzono ilościową kumulację wyników lub przedstawiają wyłącznie analizę jakościową wyników poszczególnych badań klinicznych.

Zakres odnalezionych opracowań był często szerszy od zakresu niniejszej analizy, w której populacja docelowa jest zawężona do pacjentów z zespołem Guillain-Barre oraz porównania IVIG z PE. Celem odnalezionych opracowań wtórnych była natomiast:

- ocena IVIG w leczeniu różnych chorób, w tym zespołu Guillain-Barre (CADTH 2009, Gurcan 2007, Fergusson 2005, Dalakas 2004),

- ocena różnych opcji terapeutycznych, w tym IVIG w leczeniu GBS (Hughes 2005, Hughes 2007) oraz
- ocena efektywności różnych opcji terapeutycznych, w tym IVIG, w leczeniu różnych chorób, w tym GBS (Hughes 2002, McDanel 2010).

Najbardziej zbliżone zakresem w odniesieniu do populacji oraz interwencji do niniejszej analizy są przeglądy Hughes 2012 oraz Prescrire 2000, niemniej w przeglądzie Hughes 2012 analizowano efektywność IVIG w leczeniu GBS względem różnych opcji terapeutycznych, w tym względem PE oraz względem braku leczenia / leczenia objawowego i włączono wszystkie badania kliniczne niezależnie od schematu i dawkowania IVIG, natomiast, tak jak wskazano powyżej, praca Prescrire 2000 jest opracowaniem nieaktualnym.

Wnioski przedstawione przez autorów odnalezionych opracowań wtórnych (w tym wnioski z najbardziej aktualnego oraz pełnego przeglądu systematycznego opracowanego przez The Cochrane Collaboration – Hughes 2012) odnoszące się do efektywności klinicznej IVIG w porównaniu do PE stosowanych w leczeniu pacjentów z GBS są spójne, w tym również z wynikami niniejszej analizy. W pracy Hughes 2012 oparto się na wynikach tych samych badań RCT, które zostały uwzględnione w niniejszej ocenie oraz na wynikach dwóch dodatkowych badań RCT, które wykluczono z niniejszej analizy, ponieważ nie spełniały kryteriów włączenia odnośnie do interwencji (w pracach tych oceniano IVIG stosowany w schemacie i dawkowaniu innym niż określony w ChPL i planowany w ramach programu lekowego).

Na podstawie wyników odnalezionych opracowań wtórnych ocenia się, że terapia IVIG rozpoczęta w okresie 2 tygodni od wystąpienia objawów choroby jest leczeniem równie skutecznym jak plazmafereza lecznicza. W analizie wykonanej przez The Cochrane Collaboration (Hughes 2012), która prezentuje najbardziej aktualne i pełne dane, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie poprawy w skali mierzącej poziom niesprawności ani w innych ocenianych punktach końcowych dotyczących skuteczności. W pracy tej wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko przerwania terapii w grupie IVIG, czego przyczyną może być większa dogodność tej procedury dla pacjentów niż w przypadku PE.

IVIG są ogólnie dobrze tolerowane. Działania niepożądane występują rzadko i zwykle są to zdarzenia o łagodnym nasileniu i przejściowym charakterze. Wśród działań niepożądanych o cięższym przebiegu, które mogą wystąpić u pacjentów leczonych IVIG, autorzy odnalezionych przeglądów systematycznych wymieniają: wstrząs anafilaktyczny, ostrą, ale często odwracalną martwicę kanalików nerkowych, incydenty zakrzepowo-zatorowe tj. udar mózgu, zawał serca lub zator tętnicy płucnej, a także aseptyczne zapalenie opon mózgowych i reakcje skórne. W przeglądzie The Cochrane Collaboration (Hughes 2012) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIG i PE



w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem, aczkolwiek więcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w grupie PE względem IVIG. IVIG w porównaniu do PE istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko mnogich powikłań.

Tabela 2. Zestawienie przeglądów systematycznych dotyczących stosowania IVIG w leczeniu pacjentów z GBS

Hughes 2012 [13] (Hughes 2002 [14], Hughes 2005 [15], Hughes 2007 [16])	MCDanelid 2010 [17]	Fergusson 2005 [11]	Gurcan 2007 2004 [12]	Dalakas 2004 [10]
<b>Cel pracy</b>				
<p><u>Hughes 2012</u> - ocena efektywności klinicznej IVIG w leczeniu pacjentów z GBS (najbardziej aktualne dane dotyczące oceny IVIG; poniżej przedstawiono wyniki tej pracy)</p> <p><u>Hughes 2002</u> – opis postępu prac nad przeglądami The Cochrane Collaboration m.in. dla GBS.</p> <p><u>Hughes 2005 i Hughes 2007</u> - przeglądy opracowane przez The Cochrane Neuromuscular Disease Group; ocena efektywności różnych terapii, w tym IVIG, w leczeniu GBS; wyniki prezentowane także w poszczególnych przeglądach The Cochrane Collaboration [20-24]</p>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii immunomodulujących, w tym IVIG, stosowanych u pacjentów neurologicznych na oddziałach intensywnej terapii	Przegląd badań RCT dotyczących IVIG we wszystkich chorobach neurologicznych, dla których odnaleziono co najmniej jedno RCT	Ocena efektywności różnych protokołów terapeutycznych z zastosowaniem IVIG w leczeniu autoimmunologicznych i przewlekłych chorób o podłożu zapalnym	Ocena efektywności IVIG w leczeniu autoimmunologicznych chorób nerwowo-mięśniowych
<b>Typ pracy zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych zawartą w wytycznych AOTM</b>				
IA (przegląd The Cochrane Collaboration)	IB	IA	IB	IB
<b>Kryteria kwalifikacji badań do przeglądu</b>				
<p><b>Metodyka badań:</b> RCT, quasi-RCT</p> <p><b>Populacja:</b> GBS; dorośli i dzieci, niezależnie od nasilenia objawów</p> <p><b>Interwencja:</b> IVIG w monoterapii i w leczeniu skojarzonym</p> <p><b>Komparatory:</b> brak terapii, placebo / leczenie objawowe, PE, inne leczenie immunomodulujące (immunoabsorpcja)</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> poprawa w skali niepełnosprawności (GBS <i>disability scale</i>),</p>	<p><b>Metodyka badań:</b> brak informacji</p> <p><b>Populacja:</b> pacjenci w stanach krytycznych z chorobami neurologicznymi, w tym z GBS</p> <p><b>Interwencja:</b> terapie immunomodulujące, w tym IVIG</p> <p><b>Komparatory:</b> nie określono</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> nie określono</p> <p><b>Język publikacji:</b> nie określono</p>	<p><b>Metodyka badań:</b> RCT, pełne teksty</p> <p><b>Populacja:</b> pacjenci z chorobami neurologicznymi leczeni IVIG, dorośli i dzieci</p> <p><b>Interwencja:</b> IVIG, niezależnie od schematu i dawkowania</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo lub aktywna grupa kontrolna</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> dla GBS: niepełnosprawność, zgon,</p>	<p><b>Metodyka badań:</b> RCT</p> <p><b>Populacja:</b> autoimmunologiczne i przewlekłe choroby o podłożu zapalnym; ≥15 pacjentów</p> <p><b>Interwencja:</b> IVIG</p> <p><b>Komparatory:</b> brak informacji / nie określono</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> brak informacji / nie określono</p> <p><b>Język publikacji:</b> angielski</p>	<p><b>Metodyka badań:</b> badania kliniczne z grupą kontrolną</p> <p><b>Populacja:</b> autoimmunologiczne choroby nerwowo-mięśniowe</p> <p><b>Interwencja:</b> IVIG</p> <p><b>Komparatory:</b> niezależnie</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> brak informacji / nie określono</p> <p><b>Język publikacji:</b> angielski</p>

Hughes 2012 [13] (Hughes 2002 [14], Hughes 2005 [15], Hughes 2007 [16])	MCDaneld 2010 [17]	Fergusson 2005 [11]	Gurcan 2007 2004 [12]	Dalakas 2004 [10]
<p>czas od randomizacji do odzyskania zdolności samodzielnego chodzenia / chodzenia z pomocą, czas do wycofania wentylacji mechanicznej, niepełnosprawność, zgon, zmiany stanu neurologicznego związane z leczeniem, nawrót choroby, pogorszenie stanu, AE</p> <p><b>Język publikacji:</b> niezależnie</p>		<p>czas do powrotu do zdrowia</p> <p><b>Język publikacji:</b> niezależnie</p>		
<b>Przeszukane źródła informacji medycznej oraz data wyszukiwania</b>				
The Cochrane Library, w tym CENTRAL (VIII2011); Medline (1966 - VIII2011); Embase (1980 - VIII2011). Przeszukano pozycje bibliograficznie odnalezionych prac i kontaktowano się z autorami i ekspertami klinicznymi.	<p>Medline, The Cochrane Library. Ponadto przeszukano pozycje bibliograficznie odnalezionych prac.</p> <p>Data ostatniego przeszukania: nie określono</p>	<p>The Cochrane Register of Controlled Trials (VI 2003); Medline (1966- VI 2003)</p> <p>Ponadto przeszukano pozycje bibliograficznie odnalezionych prac.</p>	<p>Medline (XI1984-III2007)</p> <p>Ponadto przeszukano pozycje bibliograficznie odnalezionych prac</p>	<p>Medline (1966-2003); Embase (1974-2003)</p> <p>Ponadto przeszukano pozycje bibliograficznie odnalezionych prac</p>
<b>Włączone badania kliniczne</b>				
<p>IVIG vs PE – 7 RCT</p> <p>IVIG vs terapia objawowa – 3 RCT</p> <p>PE+IVIG vs PE – 1 RCT</p> <p>IA (immunoabsorpcja) + IVIG vs IA – 1 RCT</p> <p>IVIG vs IA – 1 RCT</p> <p>IVIG w różnych dawkach – 2 RCT</p>	<p>Ocenę efektywności IVIG, PE oraz kortykosteroidów u pacjentów z GBS oparto głównie na wynikach przeglądów The Cochrane Collaboration oraz wynikach RCT</p>	<p>4 spośród 37 badań RCT dotyczyły efektywności IVIG w porównaniu z PE u pacjentów z GBS; w jednym z włączonych badań oceniono również terapię IVIG + PE, w innym badaniu immunoabsorpcję</p>	<p>Uwzględniono wyniki 4 badań klinicznych i 1 przegląd The Cochrane Collaboration dotyczący efektywności IVIG w porównaniu z PE u pacjentów z GBS oraz badanie porównujące dwa schematy dawkowania IVIG, a także wytyczne AAN</p>	<p>Uwzględniono 3 badania dla IVIG w leczeniu GBS</p>
<b>Łączna liczebność próby</b>				
<p>IVIG vs PE – 623 pacjentów</p> <p>IVIG vs terapia objawowa – 75 pacjentów (dzieci)</p> <p>PE+IVIG vs PE – 249 pacjentów</p> <p>IA + IVIG vs IA – 37 pacjentów</p> <p>IVIG vs IA – 48 pacjentów</p> <p>IVIG w różnych dawkach – 90 pacjentów</p>	<p>IVIG - 6 badań - 536 pacjentów</p> <p>PE - 6 badań - 649 pacjentów</p> <p>steroidy - 6 badań - 587 pacjentów</p>	<p>IVIG vs PE - 652 pacjentów</p>	<p>W przeglądzie The Cochrane Collaboration włączono 5 badań klinicznych, w których uczestniczyło 536 pacjentów</p>	<p>3 badania w GBS - 572 pacjentów</p>

Hughes 2012 [13] (Hughes 2002 [14], Hughes 2005 [15], Hughes 2007 [16])	MCDanel 2010 [17]	Fergusson 2005 [11]	Gurcan 2007 2004 [12]	Dalakas 2004 [10]
<b>Ocena jakości dowodów naukowych</b>				
Oceniono jakość metodyczną zebranych dowodów naukowych (pod względem ukrycia kodu alokacji, zaślepienia, metody przypisania pacjentów do grup oraz typu analizy wyników)	brak informacji	Oceniono jakość metodyczną dowodów naukowych w skali Jadad (ocena zaślepienia, metody przypisania pacjentów do grup i utraty pacjentów z badania)	brak informacji	brak informacji
<b>Wyniki dotyczące efektywności klinicznej</b>				
<p>Poniżej przedstawiono wyłącznie wyniki dotyczące ocenianego porównania: IVIG vs PE.</p> <p>Terapia IVIG w porównaniu do PE nieznacznie korzystniej wpływa na poprawę sprawności pacjentów (MD=-0,02 [-0,25; 0,20]). Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zgonów ani częstości nawrotów. W grupie poddanych terapii IVIG zgłaszano mniej AE związanych z leczeniem, jednak różnice pomiędzy IVIG i PE także nie były istotne statystycznie (RR=0,84 [0,54; 1,30]).</p> <p>W grupie leczonej PE obserwowano istotnie więcej przypadków przedwczesnego zakończenia leczenia w porównaniu do IVIG (RR=0,14 [0,05, 0,36]). Jako możliwe wyjaśnienie zaproponowano większą łatwość podawania IVIG w porównaniu ze stosowaniem PE.</p>	<p>Na podstawie wyników przeglądu The Cochrane Collaboration stwierdzono, że IVIG i PE są równie skuteczne u pacjentów z GBS z ciężką postacią choroby.</p> <p>IVIG (zwykle 0,4 g/kg m.c./dzień przez 5 dni) jest zalecany u chorych, u których objawy wystąpiły do 2 tyg. (a nawet do 4 tyg.) wcześniej.</p> <p>W przypadku IVIG częstość AE jest niska i występują one u &lt;5% pacjentów. Typowe AE: ból głowy, dreszcze i bóle mięśniowe, których można uniknąć poprzez podanie ibuprofenu. Dyskomfort w klatce piersiowej, który pojawia się w ciągu 1 godziny infuzji nie jest związany z zaburzeniami kardiologicznymi i zwykle ustępuje, gdy wlew jest zatrzymywany na 30 minut. Można uniknąć tego AE poprzez zmniejszenie szybkości infuzji.</p> <p>Aseptyczne zapalenie opon mózgowych sporadycznie występuje 48-72 godz. po podaniu 1 dawki. Ciężkie AE są rzadkie. Incydenty zakrzepowo-zatorowe tętnic i żył</p>	<p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wyników w skali mierzącej niepełnosprawność (skala Hughesa) (SMD=-0,11 [-0,37; 0,14]), natomiast stwierdzono istotnie wyższy odsetek pacjentów z poprawą w skali Hughesa w grupie IVIG względem PE (OR=1,91 [1,11; 3,28]).</p> <p>Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do śmiertelności (OR=0,84 [0,31; 2,29]).</p> <p>Autorzy podkreślają, że próby we włączonych badaniach były zbyt niskie by wykryć klinicznie istotne różnice.</p> <p>W dwóch badaniach stwierdzono krótszy czas do powrotu do zdrowia w grupie IVIG względem PE, w jednym badaniu odnotowano krótszy czas do odzyskania zdolności do samodzielnego poruszania się w grupie IVIG w porównaniu do PE, natomiast w innym badaniu czas ten był nieznacznie krótszy w grupie PE względem IVIG. Terapia kombinowana PE + IVIG nie wpływa</p>	<p>W jednym z włączonych badań u pacjentów z GBS leczonych IVIG w dawce 0,4 g/kg m.c./dzień przez 5 dni stwierdzono wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie niż w przypadku PE (53% vs 34%). Niemniej wyniki przeglądu The Cochrane Collaboration i włączonych badań klinicznych wskazują, że IVIG i PE cechują się zbliżoną skutecznością i są rekomendowane w I linii leczenia.</p> <p>AE związane ze stosowaniem IVIG to zwykle łagodne zdarzenia, tj.: ból głowy, nudności, złe samopoczucie, bóle mięśni, bóle stawów, dreszcze, gorączka i uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej. Inne mniej częste łagodne AE to: zmęczenie, duszności, ból pleców, biegunka, pokrzywka, leukopenia, nadciśnienie i tachykardia. Zdarzeń tych można uniknąć zmniejszając częstość infuzji, dawkę, stosując leki przeciwbólowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki antyhistaminowe lub kortykosteroidy dożylnie.</p>	<p>IVIG jest porównywalna z PE w odniesieniu do poprawy objawów choroby i skrócenia czasu do odzyskania sprawności.</p> <p>W jednym z badań wykazano, iż IVIG względem PE istotnie poprawia czynności motoryczne i ułatwia wyzdrowienie. Nie mniej ocenia się, iż zarówno IVIG, jak również PE, to terapie przynoszące korzyści, natomiast zastosowanie obu z nich łącznie nie przynosi dodatkowych korzyści zdrowotnych.</p>

Hughes 2012 [13] (Hughes 2002 [14], Hughes 2005 [15], Hughes 2007 [16])	MCDaneld 2010 [17]	Fergusson 2005 [11]	Gurcan 2007 2004 [12]	Dalakas 2004 [10]
	<p>odnotowano u od 0,15 do 1,2% pacjentów. Ryzyko tych zdarzeń może być ograniczone przez zmniejszenie szybkości infuzji. Istnieje ryzyko niewydolności nerek związane z obecnością sacharozy w preparatach IVIG. Preparaty IVIG mogą zawierać śladowe ilości IgA, które mogą powodować reakcje anafilaktyczne w przypadkach niedoboru IgA z obecnością przeciwciał przeciwko IgA.</p>	<p>na poprawę skuteczności terapii względem monoterapii PE lub IVIG.</p>	<p>Odnotowano zaburzenia skórne tj.: egzema, liszajowate zapalenie skóry, wybroczyny kończyn, zespół pawiana. Do ciężkich AE związanych z IVIG zaliczono: ostrą niewydolność nerek, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, incydenty zakrzepowozatorowe (m.in. udar mózgu, zawał serca, zator tętnicy płucnej) oraz reakcje anafilaktyczne.</p>	
<b>Podsumowanie i wnioski autorów pracy</b>				
<p>Terapia IVIG rozpoczęta w okresie 2 tyg. od wystąpienia objawów przyspiesza powrót do zdrowia podobnie jak PE. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia AE, natomiast w przypadku IVIG odnotowano istotnie statystycznie więcej pacjentów, którzy ukończyli terapię.</p>	<p>Na podstawie wyników przeglądu The Cochrane Collaboration stwierdzono, że IVIG i PE są równie skuteczne u pacjentów z GBS z ciężką postacią choroby.</p>	<p>IVIG jako terapia I rzutu w GBS jest co najmniej tak skuteczna jak PE, a być może cechuje się wyższą skutecznością niż PE. Z uwagi na liczne ograniczenia do wniosków tych należy podchodzić ostrożnie. Wykazano (Nagpal 1999), że PE jest efektywna kosztowo względem IVIG, jednak IVIG jest łatwiej dostępna i wymaga zaangażowania mniejszych zasobów niż PE. Z uwagi na brak wystarczających dowodów potwierdzających wyższą skuteczność IVIG względem PE i aktualne zalecenia dotyczące stosowania PE, niezbędne są kolejne badania kliniczne w celu ustalenia, czy należy rekomendować IVIG zamiast PE.</p>	<p>IVIG i PE cechują się zbliżoną skutecznością, ale IVIG są preferowaną terapią z uwagi na łatwość leczenia i korzystniejszy profil bezpieczeństwa. Rola powtórnej terapii w przypadku braku skuteczności terapii I rzutu nie została ustalona.</p>	<p>IVIG w dawce całkowitej 2 g/kg m.c. jest terapią efektywną w leczeniu I linii pacjentów z GBS w cięższym stanie. Efektywność IVIG u pacjentów z GBS o łagodniejszym przebiegu, nie wymagających hospitalizacji, nie została potwierdzona w odpowiednich badaniach klinicznych.</p>

## 7. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań randomizowanych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3 przy zastosowaniu strategii wyszukiwania przedstawionej w rozdziale 16.1 odnaleziono 5 badań randomizowanych – Diener 2001, El-Bayoumi 2011, PSGBS Study Group 1997, van der Meche 1992 oraz Nomura 2001, opublikowanych w 9 doniesieniach naukowych, które spełniały kryteria włączenia opisane w rozdziale 4.2 (do jednej publikacji – Nomura 2001 – w ramach niniejszej analizy nie uzyskano dostępu; badanie to, opublikowane w języku japońskim, zostało przetłumaczone na język angielski i uwzględnione w przeglądzie The Cochrane Collaboration Hughes 2012, z którego wyekstrahowano wyniki dla tego badania klinicznego). W ramach przeglądu Hughes 2012, opisanego szczegółowo w rozdziale 6, dla porównania IVIG względem PE odnaleziono te same badania kliniczne, które zostały włączone do niniejszej analizy, a także włączono dodatkowo dwie inne prace (Bril 1996 oraz Wang 2001), które zostały wykluczone z niniejszej analizy ze względu na niespełnienie kryterium włączenia dotyczącego interwencji (w obu badaniach podawano IVIG w schemacie i dawkowaniu innym niż opisany w ChPL). Oznacza to, iż w ostatnich latach (przeszukanie źródeł informacji medycznej w ramach przeglądu Hughes 2012 przeprowadzono do sierpnia 2011 r., natomiast w ramach niniejszej analizy – do czerwca 2014 r.) nie zostały opublikowane wyniki żadnych nowych randomizowanych badań klinicznych dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego i interwencji.

W 3 badaniach (El-Bayoumi 2011, van der Meche 1992 oraz Nomura 2001) skuteczność i bezpieczeństwo immunoglobulin w podaniu dożylnym oceniono względem plazmaferezy, natomiast 2 pozostałe prace są badaniami 3-ramiennymi, w których pacjenci mogli być zrandomizowani dodatkowo, obok grupy leczonej IVIG lub grupy leczonej PE, do grupy leczonej z zastosowaniem immunoabsorpcji (Diener 2001) lub terapii łączonej IVIG + PE (PSGBS Study Group 1997). W niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie wyniki dla grupy IVIG oraz grupy PE. We wszystkich badaniach klinicznych podawano IVIG zgodnie ze schematem opisanym w ChPL immunoglobulin do podania dożylnego, tj. w dawce 0,4 g/kg m.c./dzień przez 5 dni (łącznie 2 g/kg m.c.). Do analizy włączono wszystkie badania kliniczne niezależnie od schematu i techniki przeprowadzenia plazmaferezy leczniczej.

Łącznie w 5 włączonych do analizy badaniach klinicznych uczestniczyło 543 pacjentów, z czego 276 pacjentów poddano terapii IVIG. W 3 badaniach klinicznych uczestniczyli głównie dorośli pacjenci (PSGBS Study Group 1997, van der Meche 1992, Nomura 2001), w jednym badaniu wyłącznie dzieci (El-Bayoumi 2011), natomiast w pracy Diener 2001 nie podano informacji dotyczącej wieku pacjentów uczestniczących w badaniu. Kryterium włączenia do większości badań był wynik  $\geq 3$  w skali niesprawności (brak zdolności do samodzielnego chodzenia), w pracy El-Bayoumi 2011 uczestniczyły natomiast dzieci z ciężką postacią choroby, wymagające wentylacji mechanicznej (stopień 5 w skali

niesprawności). Innym kryterium włączenia w przypadku wszystkich badań był okres utrzymywania się objawów choroby przed włączeniem do badania, który nie mógł być dłuższy niż 14 dni.

Okres obserwacji w badaniach klinicznych wynosił od 3 do 12 miesięcy (w badaniu El-Bayoumi 2001 pacjentów obserwowano wyłącznie w czasie hospitalizacji). Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach klinicznych była zmiana wyniku w skali mierzącej poziom niesprawności (opis skali przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego) po 4 tygodniach od randomizacji.

Odnalezione badania randomizowane to prace w większości wieloośrodkowe (Diener 2001, PSGBS Study group 1997, van der Meche 1992, Nomura 2001) i zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii zawartą w Wytycznych AOTM, wszystkie to poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (IIA). W żadnym z 5 badań nie zastosowano podwójnego zaślepienia próby, dlatego ocena w skali Jadad nie przekracza 3 punktów na 5 możliwych. We wszystkich pracach, z wyjątkiem badania El-Bayoumi 2011, przedstawiono informacje dotyczące odsetka pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem. W ocenie wiarygodności z wykorzystaniem skali Jadad jakość prac oceniono dlatego na 2-3 punkty na 5 możliwych. Ze względu na brak zaślepienia próby jakość dowodów naukowych, oceniana z zastosowaniem skali GRADE, była najczęściej umiarkowana (średnia). Wszystkie badania kliniczne zaprojektowano w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości terapii immunoglobulinami do podania dożylnego nad plazmaferezą leczniczą (badania typu *superiority*). Dodatkowo 2 prace (PSGBS Study Group 1997 oraz van der Meche 1992) zostały zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie równoważności IVIG oraz PE (badania typu *equivalence*).

W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze cechy odnalezionych badań klinicznych (Tabela 3), natomiast szczegółową charakterystykę wszystkich uwzględnionych w analizie prac wraz z oceną ich jakości oraz wiarygodności przedstawiono w aneksie (rozdział 16.2).

**Tabela 3. Charakterystyka badań RCT dla porównania IVIG vs PE**

Badanie	Liczba osób		Ciężkość objawów	Wiek pacjentów	Okres obserwacji	Podtyp badania*	Ocena#
	IVIG	PE					
<b>Diener 2001</b>	25	26	ciężkie lub umiarkowane nasilenie	brak danych	12 miesięcy	IIA	3/5
<b>El-Bayoumi 2011</b>	20	21	stopień 5 w skali niesprawności (konieczność mechanicznej wentylacji)	dzieci	w czasie hospitalizacji	IIA	2/5
<b>PSGBS 1997</b>	130	121	stopień $\geq 3$ w skali niesprawności	>16 lat (średnia wieku: 51 lat)	48 tygodni	IIA	3/5
<b>van der Meche 1992</b>	74	73	stopień $\geq 3$ w skali niesprawności	>4 lata (średnia wieku: 47,5 lat)	6 miesięcy	IIA	3/5
<b>Nomura 2001</b>	27	26	brak danych	dorośli	3 miesiące	IIA	2/5

\* - zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii przedstawioną w wytycznych AOTM; # - ocena wiarygodności w skali Jadad

## 8. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IVIG vs PE

W ramach systematycznego przeszukania źródeł informacji medycznej odnaleziono 5 randomizowanych badań klinicznych, w których porównano efektywność kliniczną immunoglobulin do podania dożylnego (IVIG) względem plazmaferezy leczniczej (PE) u pacjentów z zespołem Guillain-Barre w maksymalnie 12-miesięcznym okresie obserwacji.

### 8.1. Odpowiedź na leczenie

#### 8.1.1. Poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności

Poprawę w skali Hughes'a mierzącej poziom niesprawności lub w skali oceniającej funkcje motoryczne analizowano w 4 spośród 5 badań klinicznych włączonych do analizy (opis obu skal przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego; skale te są bardzo zbliżone do siebie, a w niektórych badaniach klinicznych nie wskazano, która ze skal była stosowana do oceny skuteczności leczenia, dlatego w niniejszej analizie używano najczęściej określenia skala niesprawności, opisując wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach klinicznych, które odnosiły się do jednej ze skal; podejście to jest zgodne z podejściem przyjętym przez Hughes i in. w przeglądzie The Cochrane Collaboration).

Wyniki w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego dla 3 badań klinicznych uzyskano z przeglądu The Cochrane Collaboration. Z uwagi na fakt, że kumulacji wyników w tym przeglądzie dokonano za pomocą średniej ważonej różnic, a nie standaryzowanej średniej różnic, należy uznać, że oceny analizowanego punktu końcowego dokonano w tej samej skali we wszystkich pracach. W jednym badaniu klinicznym (Diener 2001) nie podano wartości SD dla odchylenia od średniej, dlatego w metaanalizie The Cochrane Collaboration wykorzystano najwyższe wartości SD z innych badań oceniających ten punkt końcowy. Oceny dokonano po 4 tygodniach od randomizacji.

W jednym badaniu (van der Meche 1992) wykazano znamienne statystycznie większą poprawę w skali niesprawności w grupie IVIG w porównaniu do grupy PE. W badaniu tym zauważono, że różnica pomiędzy ocenianymi interwencjami była najbardziej wyraźna w początkowym okresie obserwacji, gdy pacjenci często wymagali mechanicznej wentylacji oraz komplikacje były najczęstsze (istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do poprawy w skali Hughes'a odnotowywano w pomiarach do 10 tygodni po randomizacji).

W największej liczbie prac (PSGBS 1997) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (*superiority*) i wykazano równoważność (*equivalence*) IVIG oraz PE w odniesieniu



do ocenianego punktu końcowego. W pozostałych 2 badaniach klinicznych nie podano informacji dotyczących poziomu istotności różnic pomiędzy grupami. (Tabela 4)

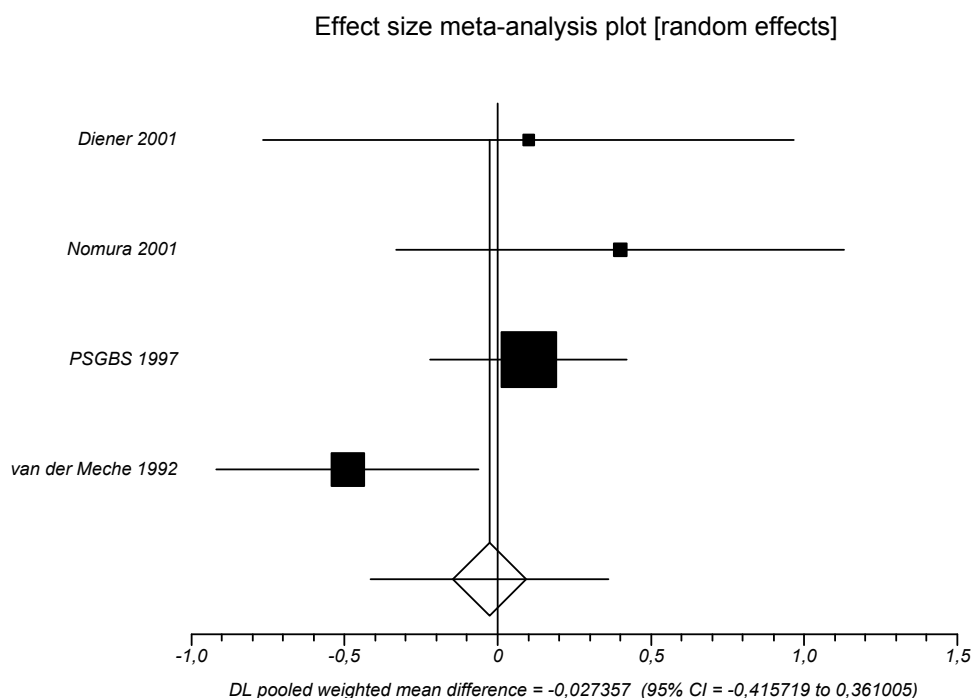
Kumulacja ilościowa wyników 4 badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do poprawy w skali niesprawności po 4 tygodniach od randomizacji (WMD=-0,03 [-0,42; 0,36]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań (Cochran Q = 6,475621 (df = 3) p = 0,0906). Tylko w jednym badaniu (van der Meche 1992) wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami (na korzyść IVIG). We wszystkich badaniach skuteczność leczenia mierzona zmianą wyniku w skali niesprawności dla IVIG była podobna (od -0,8 do -1,2), natomiast skuteczność PE była dużo niższa w pracy van der Meche 1992 (-0,37) w porównaniu z pozostałymi badaniami (od -0,9 do -1,4). Nie ustalono jednoznacznie przyczyny tej różnicy. (Tabela 4, Rysunek 2)

**Tabela 4. Poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności dla porównania IVIG vs PE**

Badanie	Definicja punktu końcowego	IVIG		PE		Wartość p	MD [95% CI]	GRADE
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)			
Diener 2001 <sup>1</sup>	Zmiana w skali funkcjonalnej po 4 tyg. od randomizacji	20	-1,2 (1,32)	21	-1,3 (1,5)	bd	0,10 [-0,76; 0,96]	średni
Nomura 2001 <sup>1</sup>	brak definicji	23	-1,0 (1,0)	24	-1,4 (1,5)	bd	0,40 [-0,33; 1,13]	średni
PSGBS 1997	Zmiana w 7-stopniowej skali Hughes'a po 4 tyg. od randomizacji	130	-0,8 (1,3)	121	-0,9 (1,3)	NS	0,10 [-0,22; 0,42]	średni
van der Meche 1992 <sup>1</sup>	Zmiana w 7-stopniowej skali Hughes'a po 4 tyg. od randomizacji	74	-0,86 (1,32)	73	-0,37 (1,33)	<0,05	-0,49 [-0,92; -0,06]	średni
<b>Wynik metaanalizy</b>	-	<b>247</b>	-	<b>239</b>	-	-	<b>-0,03 [-0,42; 0,36]</b>	<b>średni</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 6,475621 (df = 3) P = 0,0906								

<sup>1</sup>- dane uzyskano z przeglądu The Cochrane Collaboration

Rysunek 2. Poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności dla porównania IVIG vs PE



W pracy PSGBS 1997 przedstawiono również wyniki dotyczące zmiany w skali niesprawności (7-stopniowa skala Hughes'a) w podgrupach pacjentów z biegunką oraz pacjentów poddawanych wentylacji mechanicznej (wyniki na podstawie przeglądu The Cochrane Collaboration). W obu analizowanych podgrupach wykazano istotnie statystycznie większą poprawę wyników w grupie stosującej PE w porównaniu do grupy IVIG. (Tabela 5). Nie wykazano natomiast istotnego statystycznie wpływu na odpowiedź na leczenie mierzoną poprawą w skali niesprawności takich czynników jak: wiek, płeć oraz nasilenie deficytu neurologicznego. [13]

W pracy van der Meche 1992 wykazano, że u pacjentów z wcześniejszymi biegunkami terapia IVIG przynosi większe korzyści w zakresie odpowiedzi na leczeniu niż terapia PE. Pozostałe czynniki analizowane w pracy van der Meche 1992, takie jak: wiek, płeć, infekcje żołądkowo-jelitowe w wywiadzie, infekcje górnych dróg oddechowych w wywiadzie, czas od początku objawów do rozpoczęcia leczenia, dystrybucja osłabienia (dystalne, proksymalne, ogólne), poziom niesprawności, wynik w skali MRC, obecność utraty czucia i deficytu nerwów czaszkowych oraz parametry elektro-fizjologiczne, nie miały istotnego wpływu na poziom odpowiedzi na leczenie. [13]

Tabela 5. Poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności dla porównania IVIG vs PE – analiza w podgrupach

Badanie	Podgrupa	IVIG		PE		MD [95% CI]	GRADE
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
PSGBS 1997 <sup>1</sup>	Biegunka	24	-0,21 (0,93)	29	-0,9 (1,08)	0,69 [0,15; 1,23]	średni
	Wymagana mechaniczna wentylacja	15	-0,2 (0,78)	12	-1,58 (1,0)	1,38 [0,69; 2,07]	średni

<sup>1</sup> - dane uzyskano z przeglądu The Cochrane Collaboration

### 8.1.2. Liczba pacjentów z poprawą w skali niesprawności

W 5 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania IVIG względem PE podano informacje dotyczące liczby pacjentów, u których odnotowano poprawę w skali niesprawności. W większości badań poprawę definiowano jako co najmniej 1-punktowy spadek wyniku w skali oceniającej poziom niesprawności po 4 tygodniach od randomizacji. Tylko w jednej pracy (El-Bayoumi 2011) podano informację na temat liczby pacjentów, którzy byli w stanie pokonać samodzielnie 10 metrów (odpowiednik stopnia 2 w skali niesprawności) w okresie 4 tygodni od wypisania z oddziału intensywnej terapii. W badaniu tym uczestniczyły dzieci wymagające prowadzenia mechanicznej wentylacji (stopień 5 w skali niesprawności), zatem podano liczbę pacjentów z poprawą o 3 stopnie w skali niesprawności. Z uwagi na różnice w definicji analizowanego punktu końcowego w tym badaniu w porównaniu z pozostałymi pracami, wykluczono to badanie z kumulacji ilościowej.

Tylko w badaniu van der Meche 1992 wykazano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w grupie IVIG w porównaniu do grupy PE. W pozostałych pracach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (poprawy wyniku w skali mierzącej poziom niesprawności) po 4 tygodniach od randomizacji. W pracy Diener 2001 nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego, ani po 6 miesiącach, ani po 12 miesiącach od randomizacji.

Tabela 6. Liczba pacjentów z poprawą w skali niesprawności dla porównania IVIG vs PE

Badanie	Definicja punktu końcowego	IVIG		PE		Wartość P
		n/N	%	n/N	%	
Diener 2001	Poprawa o $\geq 1$ stopień po 28 dniach	16/20	80,0	15/21	71,4	NS
	Poprawa o $\geq 1$ stopień po 6 miesiącach	bd	bd	bd	bd	NS
	Poprawa o $\geq 1$ stopień po 12 miesiącach	bd	bd	bd	bd	NS
El-Bayoumi 2011	Możliwość pokonania 10 metrów samodzielnie (wynik 2 w skali niesprawności) w okresie 4 tyg. od wypisu z oddziału intensywnej terapii	18/20	90,0	20/21	95,2	0,606
Nomura 2001 <sup>1</sup>	Poprawa o $\geq 1$ stopień po 4 tyg.	14/23	60,9	13/20	65,0	bd
PSGBS 1997 <sup>1</sup>	Poprawa o $\geq 1$ stopień po 4 tyg.	72/130	55,4	70/121	57,9	bd
van der Meche 1992	Poprawa o $\geq 1$ stopień po 4 tyg.	39/74	52,7	25/73	34,2	0,024

<sup>1</sup>- dane uzyskano z przeglądu The Cochrane Collaboration

W wyniku kumulacji ilościowej danych z 4 badań klinicznych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIG a PE w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie mierzonej jako co najmniej 1-punktowa poprawa w skali niesprawności po 4 tygodniach od randomizacji (RB=1,09 [0,93; 1,28]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. (Tabela 7, Rysunek 3)

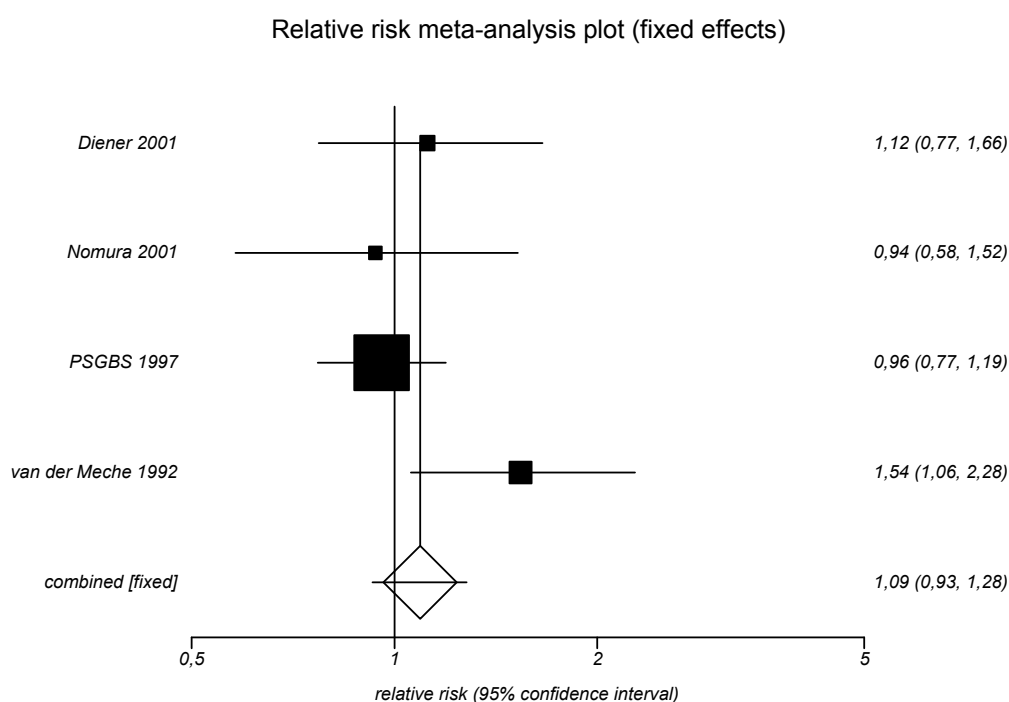
Tabela 7. Liczba pacjentów z poprawą w skali niesprawności dla porównania IVIG vs PE – metaanaliza

Badanie	Okres obserwacji	IVIG		PE		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Diener 2001	4 tyg.	16/20	80,0	15/21	71,4	1,12 [0,77; 1,66]	0,09 [-0,19; 0,35]	NS	średni
El-Bayoumi 2011 <sup>1</sup>	4 tyg.	18/20	90,0	20/21	95,2	0,95 [0,73; 1,18]	-0,05 [-0,27; 0,15]	NS	średni
Nomura 2001	4 tyg.	14/23	60,9	13/20	65,0	0,94 [0,58; 1,52]	-0,04 [-0,32; 0,25]	NS	średni
PSGBS 1997	4 tyg.	72/130	55,4	70/121	57,9	0,96 [0,77; 1,19]	-0,02 [-0,15; 0,10]	NS	średni
van der Meche 1992	4 tyg.	39/74	52,7	25/73	34,2	1,54 [1,06; 2,28]	0,18 [0,02; 0,34]	NNT=5,42 [2,98; 42,04]	średni
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>4 tyg.</b>	<b>141/247</b>	<b>57,1</b>	<b>123/235</b>	<b>52,3</b>	<b>1,09 [0,93; 1,28]</b>	<b>0,05 [-0,04; 0,13]</b>	<b>NS</b>	<b>średni</b>

Test heterogeniczności: Cochran 4,916182 (df = 3) P = 0,178

1 – wyniki badania nieuwzględnione w metaanalizie

Rysunek 3. Liczba pacjentów z poprawą w skali niesprawności dla porównania IVIG vs PE



### 8.1.3. Czas do uzyskania poprawy o 1 stopień w skali niesprawności

Ocenę czasu do uzyskania poprawy o 1 stopień w skali niesprawności przedstawiono w 3 spośród 5 badań klinicznych włączonych do analizy. W dwóch pracach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego (Diener 2001 oraz Nomura 2001). W badaniu van der Meche 1992 mediana czasu do uzyskania poprawy o 1 stopień

w skali niesprawności wynosiła 27 dni w grupie IVIG oraz 41 dni w grupie PE, a zaobserwowane różnice pomiędzy grupami są na granicy istotności statystycznej na korzyść IVIG ( $p=0,05$ ). (Tabela 8)

**Tabela 8. Czas do uzyskania poprawy o 1 stopień w skali niesprawności dla porównania IVIG vs PE**

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	IVIG		PE		Wartość p
			N	Parametr	N	Parametr	
Diener 2001	Czas od wystąpienia objawów choroby do poprawy o 1 stopień	12 mies.	20	bd	21	bd	NS
Nomura 2001 <sup>1</sup>	Czas do poprawy o 1 stopień	3 mies.	23	bd	20	nd	NS
van der Meche 1992	Mediana liczby dni do poprawy o 1 stopień	6 mies.	74	27	73	41	0,05

1 – dane uzyskano z przeglądu The Cochrane Collaboration

#### 8.1.4. Czas do uzyskania poprawy o 2 stopnie w skali niesprawności

Ocenę czasu do uzyskania poprawy o 2 stopnie w skali niesprawności przedstawiono w jednym spośród 5 badań klinicznych włączonych do analizy. W badaniu Nomura 2001 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego. (Tabela 9)

**Tabela 9. Czas do uzyskania poprawy o 2 stopnie w skali niesprawności dla porównania IVIG vs PE**

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	IVIG		PE		Wartość p
			N	Parametr	N	Parametr	
Nomura 2001 <sup>1</sup>	Czas do poprawy o 2 stopnie w skali niesprawności	3 mies.	23	bd	20	nd	NS

<sup>1</sup>- dane uzyskano z przeglądu The Cochrane Collaboration

#### 8.1.5. Czas do zakończenia mechanicznej wentylacji

Ocenę czasu do zakończenia mechanicznej wentylacji przedstawiono w 4 spośród 5 badań klinicznych włączonych do analizy. W 2 pracach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego (Diener 2001, PSGBS 1997). W badaniu van der Meche 1992 średni czas zaintubowania wynosił 15,2 dni w grupie IVIG oraz 22,6 dni w grupie PE (dane w oparciu o wszystkich pacjentów – analiza ITT). Biorąc pod uwagę jedynie pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji czas ten był również krótszy w grupie IVIG (43,3 dni vs 50,0 dni odpowiednio). W pracy nie określono, czy zaobserwowane różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie. W badaniu El-Bayoumi 2011, w którym uczestniczyły dzieci wymagające mechanicznej wentylacji, zaobserwowano natomiast istotnie statystycznie krótszy czas mechanicznej wentylacji w grupie PE względem IVIG ( $p=0,037$ ). (Tabela 10)

**Tabela 10. Czas do zakończenia mechanicznej wentylacji dla porównania IVIG vs PE**

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	IVIG		PE		Wartość p
			N	Parametr	N	Parametr	
Diener 2001	Okres zaintubowania	12 mies.	3	bd	3	bd	NS
El-Bayoumi 2011	Mediana (SD) liczby dni mechanicznej wentylacji	w czasie hospitalizacji	20	13,0 (2,1)	21	11,0 (1,5)	0,037
PSGBS 1997	Mediana (rozstęp kwartylny) liczby dni mechanicznej wentylacji (niezależnie od momentu zaintubowania)	48 tyg.	44	26 (15-45)	40	29 (14-57)	NS
	Czas trwania mechanicznej wentylacji u pacjentów zaintubowanych w momencie randomizacji		bd	bd	bd	bd	NS
	Czas trwania mechanicznej wentylacji u pacjentów zaintubowanych w trakcie trwania badania		bd	bd	bd	bd	NS
van der Meche 1992	Średni czas trwania intubacji (wszyscy pacjenci) (w dniach)	6 mies.	74	15,2	73	22,6	bd
	Średni czas trwania intubacji (tylko pacjenci zaintubowani) (w dniach)		bd	43,3	bd	50,0	bd

#### 8.1.6. Czas do uzyskania zdolności do samodzielnego chodzenia

Ocenę czasu do uzyskania zdolności do samodzielnego chodzenia przedstawiono w 2 badaniach klinicznych (PSGBS 1997, van der Meche 1992). W obu pracach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego. (Tabela 11)

**Tabela 11. Czas do uzyskania zdolności do samodzielnego chodzenia dla porównania IVIG vs PE**

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	IVIG		PE		Wartość p
			N	Parametr	N	Parametr	
PSGBS 1997	Mediana (rozstęp kwartylny) czasu do odzyskania zdolności do samodzielnego chodzenia (w dniach)	48 tyg.	130	51 (20-164)	121	49 (19-148)	NS
van der Meche 1992	Mediana czasu do odzyskania zdolności do samodzielnego chodzenia – wyniki 2 w skali funkcji motorycznych (w dniach)	6 mies.	74	55	73	69	0,07

#### 8.1.7. Czas do uzyskania wyniku 1 w skali niesprawności

Ocenę czasu do uzyskania wyniku 1 w skali niesprawności analizowano w jednym spośród 5 badań klinicznych włączonych do analizy (Diener 2001). W pracy nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego. (Tabela 12)

**Tabela 12. Czas do uzyskania wyniku 1 w skali niesprawności dla porównania IVIG vs PE**

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	IVIG		PE		Wartość p
			N	Parametr	N	Parametr	
Diener 2001	Czas od randomizacji do uzyskania wyniku 1	12 mies.	20	bd	21	bd	NS

### 8.1.8. Długość hospitalizacji

Wyniki dotyczące długości hospitalizacji przedstawiono w 2 spośród 5 badań klinicznych włączonych do analizy – El-Bayoumi 2001 oraz PSGBS 1997 (dodatkowo w badaniu Diener 2001 wskazano, iż nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIG a PE w odniesieniu do długości hospitalizacji oraz długości rehabilitacji, jednak nie podano szczegółowych wyników w odniesieniu do tych punktów końcowych). W badaniu El-Bayoumi 2011 mediana czasu pobytu na oddziale intensywnej terapii była nieco wyższa w grupie IVIG niż w grupie PE i wynosiła w tych grupach 16,5 dni oraz 15,0 dni odpowiednio). W pracy PSGBS 1997 mediana czasu do wypisu pacjenta ze szpitala wynosiła natomiast 53 dni w grupie IVIG oraz 63 dni w grupie PE. W żadnym z badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego. (Tabela 13)

Tabela 13. Długość hospitalizacji dla porównania IVIG vs PE

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	IVIG		PE		Wartość p
			N	Parametr	N	Parametr	
El-Bayoumi 2011	Czas pobytu na oddziale intensywnej terapii (w dniach) – mediana (SD)	w czasie hospitalizacji	20	16,5 (2,1)	21	15,0 (2,6)	0,094
PSGBS 1997	Czas do wypisu ze szpitala (w dniach) – mediana (rozstęp kwartylny)	48 tyg.	130	53 (21-135)	121	63 (28-124)	NS

### 8.1.9. Czas do powrotu do pracy

Ocenę czasu do powrotu do pracy przedstawiono w jednym badaniu klinicznym włączonym do analizy. W pracy PSGBS 1997 mediana czasu do powrotu do pracy wynosiła 371 dni w grupie IVIG oraz 290 dni w grupie PE. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego. (Tabela 14)

Tabela 14. Czas do powrotu do pracy dla porównania IVIG vs PE

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	IVIG		PE		Wartość p
			N	Parametr	N	Parametr	
PSGBS 1997	Czas do powrotu do pracy (w dniach) – mediana (rozstęp kwartylny)	48 tyg.	130	371 (129->400)	121	290 (122->400)	NS

## 8.2. Brak skuteczności terapii

### 8.2.1. Liczba pacjentów bez zdolności do samodzielnego chodzenia

W jednym z badań klinicznych (PSGBS 1997) włączonych do analizy dla porównania IVIG z PE podano informacje dotyczące liczby pacjentów bez zdolności do samodzielnego chodzenia po 48 tygodniach

okresu obserwacji. W pracy PSGBS 1997 po 48 tygodniach okresu obserwacji 16,3% pacjentów w grupie IVIG nie było zdolnych do samodzielnego poruszania się, natomiast w grupie PE odsetek ten wynosił 16,7%. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego (RR=0,98 [0,56; 1,71]). (Tabela 15)

Tabela 15. Liczba pacjentów bez zdolności do samodzielnego chodzenia dla porównania IVIG vs PE

Badanie	Okres obserwacji	IVIG		PE		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
PSGBS 1997	48 tyg.	21/129	16,3	19/114	16,7	0,98 [0,56; 1,71]	0,00 [-0,10; 0,09]	NS	średni

### 8.2.2. Liczba pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji

W pracy van der Meche 1992 zaprezentowano wyniki dotyczące odsetka pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji. Po 2 tygodniach uczestnictwa w badaniu klinicznym w grupie IVIG mechanicznej wentylacji wymagało 20 spośród 74 pacjentów, zaś w grupie PE 31 z 73 pacjentów. Zaobserwowano istotnie statystycznie niższe ryzyko konieczności prowadzenia mechanicznej wentylacji w grupie IVIG w porównaniu do grupy PE (RR=0,64 [0,40; 0,999]) ( $p < 0,05$ ). Wynik dla parametrów bezwzględnych był jednak nieistotny statystycznie (RD=-0,15 [-0,30; 0,00004]). (Tabela 16)

Tabela 16. Liczba pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji dla porównania IVIG vs PE

Badanie	Okres obserwacji	IVIG		PE		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT /NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
van der Meche 1992	2 tyg.	20/74	27,0	31/73	42,5	0,64 [0,40; 0,999]	-0,15 [-0,30; 0,00004]	NS	średni

### 8.2.3. Utrata z okresu obserwacji z powodu braku skuteczności leczenia

W jednym spośród 5 badań klinicznych włączonych do analizy dla porównania IVIG z PE podano informacje dotyczące liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji z powodu braku skuteczności leczenia (Diener 2001). W badaniu tym nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka utraty z powodu braku skuteczności leczenia. (Tabela 17)

Tabela 17. Liczba pacjentów utraconych z okresu obserwacji z powodu braku skuteczności dla porównania IVIG vs PE

Badanie	Okres obserwacji	IVIG		PE		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Diener 2001	12 mies.	3/23	13,0	3/26	11,5	1,13 [0,28; 4,52]	0,02 [-0,19; 0,23]	NS	średni



### 8.3. Nawrót choroby

W 4 spośród 5 badań klinicznych włączonych do analizy dla porównania IVIG względem PE podano informacje dotyczące liczby pacjentów z nawrotem choroby. W pracy Nomura 2001 nie odnotowano nawrotu choroby w żadnej z ocenianych grup, dlatego praca ta została wykluczona z kumulacji ilościowej. W żadnym z odnalezionych badań klinicznych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka nawrotu choroby.

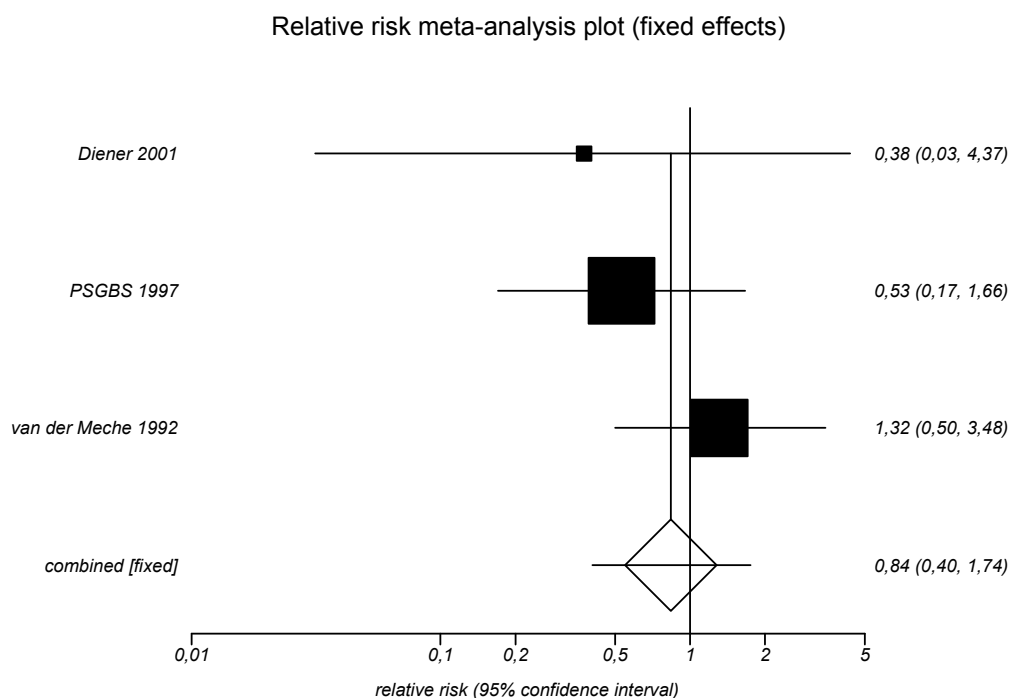
W wyniku kumulacji ilościowej danych z 3 badań klinicznych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą IVIG a PE w odniesieniu do liczby pacjentów z nawrotem choroby w okresie obserwacji wynoszącym od 6 do 12 miesięcy (RR=0,84 [0,40; 1,74]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. (Tabela 18, Rysunek 4)

**Tabela 18. Liczba pacjentów z nawrotem choroby dla porównania IVIG vs PE**

Badanie	Okres obserwacji	IVIG		PE		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Diener 2001	12 mies.	0/23	0,0	1/26	3,8	0,38 [0,03; 4,37]	-0,04 [-0,24; 0,07]	NS	niski
Nomura 2001 <sup>1</sup>	3 mies.	0/23	0,0	0/24	0,0	-	-	-	niski
PSGBS 1997	48 tyg.	4/130	3,1	7/121	5,8	0,53 [0,17; 1,66]	-0,03 [-0,09; 0,03]	NS	niski
van der Meche 1992	6 mies.	8/74	10,8	6/73	8,2	1,32 [0,50; 3,48]	0,03 [-0,08; 0,13]	NS	niski
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>6-12 mies.</b>	<b>12/227</b>	<b>5,3</b>	<b>14/220</b>	<b>6,4</b>	<b>0,84 [0,40; 1,74]</b>	<b>-0,01 [-0,05; 0,03]</b>	<b>NS</b>	<b>niski</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,565031 (df = 2) P = 0,4573									

<sup>1</sup>- dane uzyskano z przeglądu The Cochrane Collaboration

Rysunek 4. Liczba pacjentów z nawrotem choroby dla porównania IVIG vs PE



## 8.4. Zgony

We wszystkich 5 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania IVIG z PE podano informacje dotyczące liczby zgonów. W jednej pracy (El-Bayoumi 2011) nie odnotowano zgonu w żadnej z ocenianych grup, dlatego praca ta została wykluczona z kumulacji ilościowej. W żadnym z pozostałych 4 badań klinicznych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby zgonów.

W badaniu PSGBS 1997 w okresie pierwszych 4 tygodni trwania badania zmarło 2 pacjentów w grupie PE (jeden pacjent z powodu niedociśnienia, natomiast drugi pacjent z powodu zawału jelita) oraz 3 pacjentów w grupie IVIG (odpowiednio z powodu: arytmii serca, zapalenia płuc oraz zawału serca). W żadnym z tych przypadków badacze nie stwierdzili związku zgonu z otrzymanym leczeniem. W późniejszym okresie obserwacji zmarło kolejnych 3 pacjentów w grupie IVIG (jeden pacjent z powodu astmy, natomiast dwóch pacjentów z powodu zapalenia płuc) oraz 3 chorych w grupie PE (odpowiednio z powodu: niedrożności jelit, zapalenia płuc oraz posocznicy). W odniesieniu do jednego zgonu w grupie PE (zgon w 11 tygodniu badania z powodu zapalenia płuc) neurolog prowadzący leczenie miał podejrzenie, że otrzymane leczenie mogło się przyczynić do zgonu.

W badaniu van der Meche 1992 przyczyną 2 zgonów w grupie PE były odpowiednio zaburzenia sercowo-naczyniowe oraz skurcz oskrzeli, który wystąpił podczas prowadzenia mechanicznej wentylacji, natomiast w grupie IVIG zmarł jeden pacjent, a przyczyną zgonu były zaburzenia sercowo-naczyniowe.

W wyniku kumulacji ilościowej danych z 4 badań klinicznych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIG a PE w odniesieniu do liczby zgonów w okresie obserwacji wynoszącym od 3 do 12 miesięcy (RR=0,78 [0,31; 1,95]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. (Tabela 19, Rysunek 5)

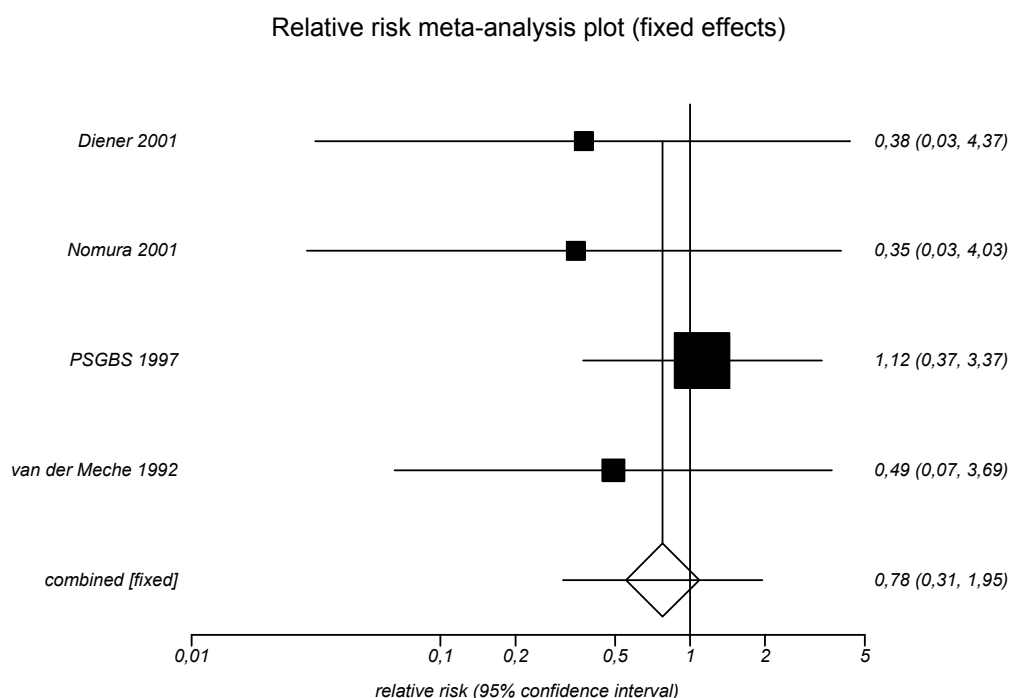
Tabela 19. Zgony dla porównania IVIG vs PE

Badanie	Okres obserwacji	IVIG		PE		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Diener 2001	12 mies.	0/23	0,0	1/26	3,8	0,38 [0,03; 4,37]	-0,04 [-0,24; 0,07]	NS	niski
El-Bayoumi 2011	w czasie hospitalizacji	0/20	0,0	0/21	0,0	-	-	-	niski
Nomura 2001 <sup>1</sup>	3 mies.	0/23	0,0	1/24	4,2	0,35 [0,03; 4,03]	-0,04 [-0,26; 0,06]	NS	niski
PSGBS 1997	48 tyg.	6/130	4,6	5/121	4,1	1,12 [0,37; 3,37]	0,00 [-0,05; 0,06]	NS	niski
van der Meche 1992	6 mies.	1/74	1,4	2/73	2,7	0,49 [0,07; 3,69]	-0,01 [-0,08; 0,05]	NS	niski
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>3-12 mies.</b>	<b>7/250</b>	<b>2,8</b>	<b>9/244</b>	<b>3,7</b>	<b>0,78 [0,31; 1,95]</b>	<b>-0,01 [-0,04; 0,02]</b>	<b>NS</b>	<b>niski</b>

Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,970461 (df = 3) P = 0,8084

<sup>1</sup>- dane uzyskano z przeglądu The Cochrane Collaboration

Rysunek 5. Zgony dla porównania IVIG vs PE



## 8.5. Działania niepożądane ogółem

W badaniu van der Meche 1992 zaprezentowano jedynie dane dotyczące liczby komplikacji. W grupie PE odnotowano 68 komplikacji, zaś w grupie IVIG - 39 komplikacji. W badaniu nie napisano, czy zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie.

## 8.6. Ciężkie działania niepożądane

W 2 spośród 5 badań klinicznych włączonych do analizy podano informacje dotyczące wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. W badaniu Diener 2001 odnotowano 11 ciężkich działań niepożądanych (nie podano informacji, u ilu pacjentów wystąpiły te zdarzenia). U pacjentów leczonych IVIG wystąpiły takie ciężkie działania niepożądane jak: arytmia, tachykardia, dreszcze, podwyższona temperatura oraz płytki oddech, natomiast w grupie PE były to: zgon oraz pęknięcie wątroby i śledziony. Tylko dwa z tych zdarzeń zostały uznane za związane z leczeniem; nie podano jednak, które z nich i w jakiej grupie wystąpiły. W pracy van der Meche 1992 raportowano natomiast brak ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem IVIG (łącznie 370 infuzji).

## 8.7. Działania niepożądane związane z leczeniem

We wszystkich badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania IVIG z PE podano informacje dotyczące liczby pacjentów z działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem. W pracy El-Bayoumi 2011 nie odnotowano znaczących działań niepożądanych związanych z leczeniem w żadnej z ocenianych grup, dlatego praca ta nie została włączona do kumulacji ilościowej wyników. W badaniu van der Meche 1992 przedstawiono wyłącznie wyniki w grupie IVIG. W pracy tej odnotowano 5 działań niepożądanych związanych z infuzją IVIG. Były to: niedociśnienie (2 pacjentów), duszności, wzrost temperatury ciała oraz makroskopowy krwimocz (po jednym przypadku). W żadnym z pozostałych 3 badań klinicznych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych związanych z leczeniem.

W wyniku kumulacji ilościowej danych z 3 badań klinicznych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIG a PE w odniesieniu do liczby pacjentów z działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym od 3 do 12 miesięcy (RR=0,84 [0,54; 1,30]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. (Tabela 20, Rysunek 6)

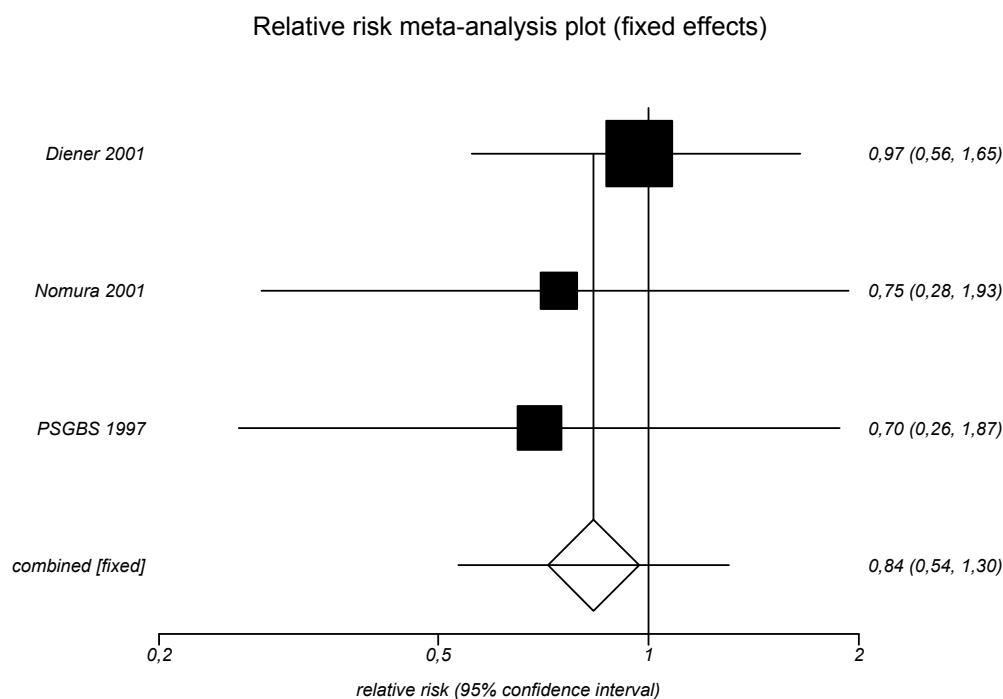
Tabela 20. AE związane z leczeniem dla porównania IVIG vs PE

Badanie	Okres obserwacji	IVIG		PE		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
El-Bayoumi 2011	w czasie hospitalizacji	0/20	0,0	0/21	0,0	-	-	-	niski
Diener 2001	12 mies.	12/23	52,2	14/26	53,8	0,97 [0,56; 1,65]	-0,02 [-0,29; 0,26]	NS	średni
Nomura 2001 <sup>1</sup>	3 mies.	5/23	21,7	7/24	29,2	0,75 [0,28; 1,93]	-0,07 [-0,32; 0,18]	NS	średni
PSGBS 1997	48 tyg.	6/130	4,6	8/121	6,6	0,70 [0,26; 1,87]	-0,02 [-0,08; 0,04]	NS	średni
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>3-12 mies.</b>	<b>23/176</b>	<b>13,1</b>	<b>29/171</b>	<b>17,0</b>	<b>0,84 [0,54; 1,30]</b>	<b>-0,03 [-0,09; 0,04]</b>	<b>NS</b>	<b>średni</b>

Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,469436 (df = 2) P = 0,7908

<sup>1</sup>- dane uzyskano z przeglądu The Cochrane Collaboration

Rysunek 6. AE związane z leczeniem dla porównania IVIG vs PE



## 8.8. Mnogie powikłania

W pracy van der Meche 1992 zaprezentowano wyniki dotyczące odsetka pacjentów z mnogimi powikłaniami. W grupie IVIG mnogie powikłania wystąpiły u 5 spośród 74 pacjentów, zaś w grupie PE u 16 z 73 pacjentów. Zaobserwowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia mnogich powikłań w grupie IVIG w porównaniu do grupy PE (RR=0,31 [0,12; 0,76]) ( $p < 0,01$ ). NNT wynosi

6,60 [3,71; 24,66], co oznacza, iż stosując u 7 pacjentów IVIG zamiast PE, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć mnogich powikłań. (Tabela 21)

**Tabela 21. Liczba pacjentów z mnogimi powikłaniami dla porównania IVIG vs PE**

Badanie	Okres obserwacji	IVIG		PE		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
van der Meche 1992	6 mies.	5/74	6,8	16/73	21,9	0,31 [0,12; 0,76]	-0,15 [-0,27; -0,04]	6,60 [3,71; 24,66]	wysoki

## 8.9. Poszczególne działania niepożądane

W badaniu van der Meche 1992 nie przedstawiono danych dotyczących liczby pacjentów z określonymi działaniami niepożądanymi w poszczególnych grupach z wyjątkiem liczby pacjentów z podniesionym poziomem enzymu ALT. Wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko podwyższonego stężenia ALT w grupie IVIG w porównaniu do PE po 2 tygodniach od leczenia. W kolejnych okresach obserwacji liczba pacjentów z nieprawidłowymi wynikami ALT znacznie zmalała w obydwu grupach względem okresu po 2 tygodniach od leczenia, kiedy odsetki pacjentów w odniesieniu do tego punktu końcowego były najwyższe. (Tabela 22) W badaniu tym dodatkowo stwierdzono, że w grupie PE względem IVIG częściej występowały takie zdarzenia jak: zapalenie płuc, niedodma, zakrzepica oraz zaburzenia hemodynamiczne.

W pracy Diener 2001 przedstawiono dane dotyczące poszczególnych nieciężkich działań niepożądanych, aczkolwiek brak informacji, czy podane liczby odnoszą się do liczby zdarzeń, czy też liczby pacjentów ze zdarzeniem. Dane te przedstawiono w tabeli poniżej, lecz z uwagi na powyższe wątpliwości odstąpiono od wyliczenia parametrów względnych i bezwzględnych, z wyjątkiem sytuacji, gdzie raportowano pojedyncze zdarzenia. Dodatkowo brak jednoznacznych informacji, czy podane wyniki odnoszą się do częstości występowania działań niepożądanych ogółem, czy do działań niepożądanych ocenionych jako związane z leczeniem. (Tabela 22)

Dane dotyczące liczby pacjentów z określonymi działaniami niepożądanymi w pracy PSGBS 1997 przedstawiono w tabeli poniżej. W badaniu PSGBS 1997 wśród działań niepożądanych związanych z leczeniem w grupie IVIG wymieniono: nudności lub wymioty (2 pacjentów), objawy oponowe (1 pacjent), zaostrzenie przewlekłej niewydolności nerek (1 pacjent), podejrzenie zawału serca (1 pacjent) i bolesny rumień w miejscu wstrzyknięcia (1 pacjent), a w grupie PE były to: niedociśnienie (5 pacjentów), posocznica (1 pacjent), zapalenie płuc (1 pacjent), złe samopoczucie (1 pacjent), zaburzenia krzepnięcia (1 pacjent) i hipokalcemia (1 pacjent). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do żadnych z raportowanych działań niepożądanych związanych z leczeniem z wyjątkiem niedociśnienia, które istotnie statystycznie częściej raportowano w grupie PE względem IVIG. (Tabela 22)

Tabela 22. Poszczególne AE dla porównania IVIG vs PE

Badanie	Okres obserwacji	IVIG		PE		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
<b>niedociśnienie</b>									
Diener 2001 <sup>2</sup>	12 mies.	1/23	4,3	4/26	-	-	-	-	niski
PSGBS 1997 <sup>1</sup>	48 tyg.	0/130	0,0	5/121	4,1	0,08 [0,01; 0,85]	-0,04 [-0,10; -0,02]	NNT=24,13 [9,68; 50,91]	średni
<b>posocznica</b>									
PSGBS 1997 <sup>1</sup>	48 tyg.	0/130	0,0	1/121	0,8	0,31 [0,03; 3,74]	-0,01 [-0,06; 0,01]	NS	niski
<b>zapalenie płuc</b>									
Diener 2001 <sup>2</sup>	12 mies.	0/23	0,0	1/26	3,8	0,38 [0,03; 4,37]	-0,04 [-0,24; 0,07]	NS	niski
PSGBS 1997 <sup>1</sup>	48 tyg.	0/130	0,0	1/121	0,8	0,31 [0,03; 3,74]	-0,01 [-0,06; 0,01]	NS	niski
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>12 mies.</b>	<b>0/153</b>	<b>0,0</b>	<b>2/147</b>	<b>1,4</b>	<b>0,34 [0,04; 3,21]</b>	<b>-0,01 [-0,04; 0,01]</b>	<b>NS</b>	<b>niski</b>
<b>złe samopoczucie</b>									
PSGBS 1997 <sup>1</sup>	48 tyg.	0/130	0,0	1/121	0,8	0,31 [0,03; 3,74]	-0,01 [-0,06; 0,01]	NS	niski
<b>zaburzenia krzepnięcia</b>									
Diener 2001 <sup>2</sup>	12 mies.	0/23	0,0	11/26	-	-	-	-	niski
PSGBS 1997 <sup>1</sup>	48 tyg.	0/130	0,0	1/121	0,8	0,31 [0,03; 3,74]	-0,01 [-0,06; 0,01]	NS	niski
<b>hipokalcemia</b>									
PSGBS 1997 <sup>1</sup>	48 tyg.	0/130	0,0	1/121	0,8	0,31 [0,03; 3,74]	-0,01 [-0,06; 0,01]	NS	niski
<b>nudności lub wymioty</b>									
PSGBS 1997 <sup>1</sup>	48 tyg.	2/130	1,5	0/121	0,0	4,66 [0,42; 51,63]	0,02 [-0,02; 0,05]	NS	niski
<b>objawy oponowe</b>									
PSGBS 1997 <sup>1</sup>	48 tyg.	1/130	0,8	0/121	0,0	2,79 [0,23; 33,85]	0,01 [-0,02; 0,05]	NS	niski
<b>zaostrenie przewlekłej niewydolności nerek</b>									
PSGBS 1997 <sup>1</sup>	48 tyg.	1/130	0,8	0/121	0,0	2,79 [0,23; 33,85]	0,01 [-0,02; 0,05]	NS	niski
<b>podejrzanie zawału serca</b>									
PSGBS 1997 <sup>1</sup>	48 tyg.	1/130	0,8	0/121	0,0	2,79 [0,23; 33,85]	0,01 [-0,02; 0,05]	NS	niski
<b>bolesny rumień w miejscu infuzji</b>									
PSGBS 1997 <sup>1</sup>	48 tyg.	1/130	0,8	0/121	0,0	2,79 [0,23; 33,85]	0,01 [-0,02; 0,05]	NS	niski
<b>duszności</b>									
Diener 2001 <sup>2</sup>	12 mies.	1/23	4,3	0/26	0,0	3,38 [0,29; 40,38]	0,04 [-0,05; 0,26]	NS	niski
<b>nadciśnienie</b>									
Diener 2001 <sup>2</sup>	12 mies.	1/23	4,3	0/26	0,0	3,38 [0,29; 40,38]	0,04 [-0,05; 0,26]	NS	niski
<b>wzrost temperatury ciała</b>									
Diener 2001 <sup>2</sup>	12 mies.	2/23	-	1/26	3,8	-	-	-	niski
<b>ból głowy</b>									
Diener 2001 <sup>2</sup>	12 mies.	1/23	4,3	0/26	0,0	3,38 [0,29; 40,38]	0,04 [-0,05; 0,26]	NS	niski
<b>nieprawidłowe wartości enzymów wątrobowych</b>									
PSGBS 1997	48 tyg.	21/130	16,3	20/121	16,7	0,98 [0,56; 1,70]	0,00 [-0,098; 0,09]	NS	średni
<b>podwyższony poziom ALT</b>									
van der Meche 1992	2 tyg.	47/74	63,0	31/73	42,0	1,50 [1,10; 2,08]	0,21 [0,05; 0,36]	NNH=4,75 [2,77; 20,51]	średni
<b>Deplecja fibrynogeny</b>									
Diener 2001 <sup>2</sup>	12 mies.	0/23	0,0	9/26	-	-	-	-	niski

<sup>1</sup>- AE związane z leczeniem;

<sup>2</sup>- w pracy brak informacji czy podane liczby odnoszą się do liczby zdarzeń czy też liczby pacjentów ze zdarzeniem.

## 8.10. Zakończenie terapii przedterminowo niezależnie od przyczyn

W 3 z 5 badań klinicznych podano informacje dotyczące liczby pacjentów, którzy przerwali terapię przedterminowo / nie otrzymali całego zaplanowanego leczenia. W 2 spośród 3 badań klinicznych (PSGBS 1997, van der Meche 1992) wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka przedterminowego zakończenia terapii / nie otrzymania wszystkich zaplanowanych zabiegów, które było istotnie wyższe w grupie PE względem grupy IVIG (PSGBS 1997 –  $p=0,0003$ ).

W wyniku kumulacji ilościowej danych z 3 badań klinicznych wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko przerwania terapii / nie otrzymania całego zaplanowanego leczenia w grupie PE w porównaniu do grupy leczonej IVIG (RR=0,14 [0,05; 0,36]). NNT wynosi 8,02 [5,73; 13,35], co oznacza, iż stosując u 9 pacjentów IVIG zamiast PE, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć przedterminowego zakończenia terapii / nie otrzymania wszystkich zaplanowanych zabiegów. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. (Tabela 23, Rysunek 7)

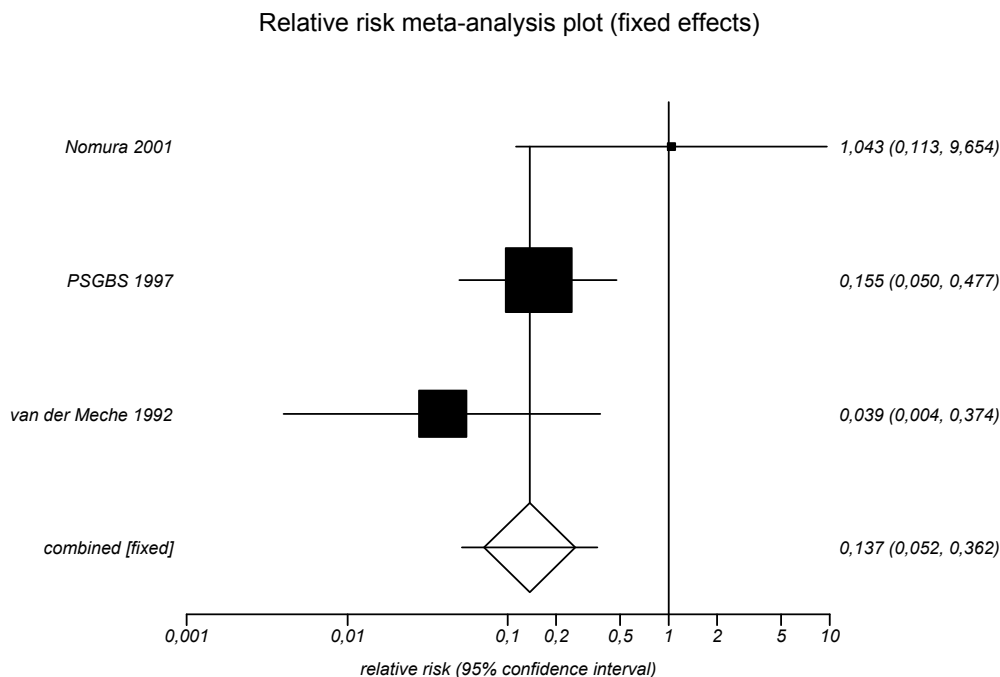
**Tabela 23. Zakończenie terapii przedterminowo / nieotrzymanie zaplanowanego leczenia dla porównania IVIG vs PE**

Badanie	Okres obserwacji	IVIG		PE		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Nomura 2001 <sup>1</sup>	3 mies.	1/23	4,3	1/24	4,2	1,04 [0,11; 9,65]	0,00 [-0,17; 0,18]	NS	średni
PSGBS 1997	48 tyg.	3/130	2,3	18/121	14,9	0,16 [0,05; 0,48]	-0,13 [-0,20; -0,06]	NNT=7,96 [4,93; 16,26]	wysoki
van der Meche 1992	6 mies.	0/74	0,0	12/73	16,4	0,04 [0,004; 0,37]	-0,16 [-0,26; -0,10]	NNT=6,12 [3,81; 10,52]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>3-12 mies.</b>	<b>4/227</b>	<b>1,8</b>	<b>31/218</b>	<b>14,2</b>	<b>0,14 [0,05; 0,36]</b>	<b>-0,12 [-0,17; -0,07]</b>	<b>NNT=8,02 [5,73; 13,35]</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,94954 (df = 2) P = 0,2288									

<sup>1</sup>- dane uzyskano z przeglądu The Cochrane Collaboration



Rysunek 7. Zakończenie terapii przedterminowo / nieotrzymanie zaplanowanego leczenia dla porównania IVIG vs PE



### 8.11. Utrata z okresu obserwacji z powodu działań niepożądanych

W jednym spośród 5 badań klinicznych włączonych do analizy dla porównania IVIG z PE podano informacje dotyczące liczby pacjentów z utraconych z okresu obserwacji z powodu działań niepożądanych (Diener 2001). W pracy tej w grupie IVIG z powodu działań niepożądanych utracono jedną z 23 osób, zaś w grupie PE - dwie z 26 osób leczonych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego (RR=0,57 [0,08; 4,07]). (Tabela 24)

Tabela 24. Liczba pacjentów utraconych z okresu obserwacji z powodu AE dla porównania IVIG vs PE

Badanie	Okres obserwacji	IVIG		PE		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Diener 2001	12 mies.	1/23	4,3	2/26	7,7	0,57 [0,08; 4,07]	-0,03 [-0,21; 0,15]	NS	średni

## 9. Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa

Oprócz oceny profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Octagam®/Octagam 10%, opartej na wynikach odnalezionych randomizowanych badań klinicznych oraz wynikach systematycznych opracowań wtórnych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej, przeprowadzono również poszerzoną analizę bezpieczeństwa.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [6] przedstawiono informacje na temat bezpieczeństwa (komunikaty/ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii) pochodzące ze stron internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
- Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency* - EMA) oraz
- Agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (*Food and Drug Administration* - FDA).

Dodatkowo przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianych produktów leczniczych dostępne w ChPL tych produktów leczniczych.

### 9.1. Informacje dotyczące bezpieczeństwa immunoglobulin ludzkich normalnych do podania dożylnego (Octagam® / Octagam 10%) zawarte w ChPL

W tabeli poniżej (Tabela 25) zestawiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania immunoglobulin do podania dożylnego (Octagam® / Octagam 10%®) dostępne w ChPL tych produktów leczniczych.

Tabela 25. Poszerzona analiza bezpieczeństwa (dane dotyczące bezpieczeństwa zawarte w ChPL) dla ocenianej interwencji – Octagam i Octagam 10%

Cecha	Octagam / Octagam 10% [8, 9]
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład leku Octagam / Octagam 10%</li> <li>• Nadwrażliwość na ludzkie immunoglobuliny, w szczególności u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA</li> </ul>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p>Niniejszy produkt leczniczy zawiera 100 mg/ml (Octagam) / 90 mg/ml (Octagam 10%) maltozy jako substancji pomocniczej. Interakcja maltozy w oznaczeniach stężenia glukozy we krwi może prowadzić do fałszywie zawyżonych odczytów stężenia glukozy, a w konsekwencji do niewłaściwego podania insuliny prowadzącego do zagrażającej życiu hipoglikemii i zgonu. Ukrycie stanu hipoglikemicznego przez fałszywie zawyżone odczyty stężenia glukozy również może doprowadzić do nieleczenia prawdziwej hipoglikemii. Informacje dotyczące ostrej niewydolności nerek zostały podane poniżej.</p> <p>Niektóre ciężkie działania niepożądane mogą być związane z szybkością infuzji. Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących szybkości podawania. Pacjent musi być poddany ścisłej kontroli i obserwacji przez cały czas trwania infuzji.</p> <p>Niektóre działania niepożądane mogą występować z większą częstotliwością w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dużej szybkości infuzji,</li> <li>• pacjentów, którzy po raz pierwszy otrzymali normalną ludzką immunoglobulinę lub rzadziej w przypadku zastosowania innego produktu normalnej ludzkiej immunoglobuliny lub w przypadku, gdy od ostatniego podania upłynął długi okres czasu.</li> </ul> <p>Potencjalnych powikłań można uniknąć upewniając się, że pacjenci:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie są uczuleni na normalną ludzką immunoglobulinę, podając ją początkowo w powolnej infuzji (1 ml/kg mc./godzinę / 0,01 - 0,02 ml/kg mc/min.);</li> <li>• w ciągu całego okresu infuzji są dokładnie monitorowani pod kątem wszelkich symptomów; w szczególności należy obserwować pacjentów, którzy otrzymują normalną ludzką immunoglobulinę po raz pierwszy oraz pacjentów, u których zastosowano inny produkt immunoglobuliny (IVIg) będący odpowiednikiem produktu Octagam / Octagam 10% lub gdy od poprzedniego podania upłynęło więcej niż 6 tygodni, obserwację należy prowadzić podczas pierwszej infuzji i przez godzinę po infuzji w celu wykrycia potencjalnych objawów działań niepożądanych. Wszyscy inni pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 20 minut po podaniu leku.</li> </ul> <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy zredukować szybkość podawania lub przerwać infuzję. Sposób postępowania zależy od rodzaju i ciężkości działań niepożądanych.</p> <p>W przypadku wstrząsu należy zastosować standardową terapię wstrząsu.</p> <p>U wszystkich pacjentów przyjmowanie do żylnych immunoglobulin wymaga:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedniego nawodnienia organizmu przed rozpoczęciem infuzji,</li> <li>• monitorowania diurezy,</li> <li>• monitorowania poziomów kreatyniny w surowicy,</li> <li>• unikania jednoczesnego stosowania diuretyków pętlowych.</li> </ul> <p>Niniejszy produkt leczniczy zawiera nie więcej niż 0,03 mmol (lub 0,69 mg) sodu na ml. Fakt ten powinien zostać wzięty pod uwagę przez pacjentów stosujących dietę z ograniczeniem sodu.</p> <p><u>Nadwrażliwość</u></p> <p>Rzeczywiste reakcje nadwrażliwości występują rzadko. Mogą się one pojawić w bardzo rzadkich przypadkach niedoboru IgA z obecnością przeciwciał przeciwko IgA. Stosowanie IVIg nie jest wskazane u pacjentów z selektywnym niedoborem IgA, u których niedobór IgA stanowi jedyną nieprawidłowość.</p> <p>W rzadkich przypadkach podanie immunoglobuliny ludzkiej może spowodować spadek ciśnienia krwi łącznie z reakcją anafilaktyczną, nawet u pacjentów, którzy wcześniej dobrze tolerowali leczenie normalną ludzką immunoglobuliną.</p> <p><u>Reakcje zakrzepowo-zatorowe</u></p>

Cecha	Octagam / Octagam 10% [8, 9]
	<p>Istnieją kliniczne dowody odnośnie związku między podawaniem IVIg a incydentami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak: zawał mięśnia sercowego, epizod naczyniowo-mózgowy (w tym udar), zator tętnicy płucnej, zatorowość żył głębokich, które są uważane za związane ze względnym wzrostem lepkości krwi na skutek wysokiej podaży immunoglobuliny. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania i podawania IVIg pacjentom z nadwagą oraz pacjentom z istniejącymi czynnikami ryzyka epizodów zakrzepowych (takich jak: podeszły wiek, nadciśnienie, cukrzyca, występowanie w przeszłości choroby naczyniowej lub epizodów zakrzepowych, pacjenci z nabytymi lub wrodzonymi zaburzeniami zakrzepowymi, pacjenci unieruchomieni przez długi okres, pacjenci z ciężką hipowolemią, pacjenci z chorobami zwiększającymi lepkość krwi).</p> <p>U pacjentów narażonych na niepożądane reakcje zakrzepowo-zatorowe produkty IVIg należy podawać z minimalną szybkością infuzji i w możliwie najmniejszej dawce.</p> <p><u>Ostra niewydolność nerek</u></p> <p>U pacjentów poddawanych leczeniu IVIg odnotowano przypadki ostrej niewydolności nerek. U większości z nich występowały czynniki podwyższonego ryzyka, takie jak: istniejąca wcześniej niewydolność nerek, cukrzyca, hipowolemia, nadwaga, jednoczesne przyjmowania nefrotoksycznych produktów leczniczych lub wiek powyżej 65 lat.</p> <p>W przypadku wystąpienia niewydolności nerek należy rozważyć przerwanie stosowania IVIg. Podczas gdy odnotowane przypadki zaburzenia czynności nerek oraz ostrej niewydolności nerek związane były ze stosowaniem wielu licencjonowanych produktów IVIg, które zawierają różne substancje pomocnicze, jak sacharoza, glukoza i maltoza, produkty zawierające sacharozę jako stabilizator były za nie odpowiedzialne nieproporcjonalnie częściej. U pacjentów z grupy ryzyka należy rozważyć zastosowanie produktów IVIg, które nie zawierają substancji pomocniczych.</p> <p>W przypadku pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia niewydolności nerek produkty IVIg powinno się podawać z minimalną prędkością infuzji oraz w najmniejszych stosowanych dawkach.</p> <p><u>Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowych (AMS)</u></p> <p>W związku z terapią IVIg zgłaszano zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowych. Przerwanie terapii IVIg powodowało remisję AMS w ciągu kilku dni bez następstw. Zespół z reguły rozpoczynał się w ciągu od kilku godzin do 2 dni po terapii IVIg. W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego często stwierdza się pleocytozę do kilku tysięcy komórek na mm<sup>3</sup>, głównie granulocytów, oraz stężenia białka podwyższone do kilkuset mg/dl.</p> <p>AMS może występować częściej w związku z leczeniem dużymi dawkami IVIg (2 g/kg).</p> <p><u>Niedokrwistość hemolityczna</u></p> <p>Produkty IVIg mogą zawierać przeciwciała grup krwi, które mogą działać jak hemolizyny i indukować w warunkach in vivo opłaszczanie krwinek czerwonych immunoglobuliną, powodując dodatnią bezpośrednią reakcję antyglobulinową (test Coombsa), a w rzadkich przypadkach hemolizę. W wyniku terapii IVIg może rozwinąć się niedokrwistość hemolityczna spowodowana zwiększoną sekwestracją krwinek czerwonych. Pacjenci przyjmujący IVIg powinni być monitorowani pod kątem objawów klinicznych i symptomów hemolizy.</p> <p><u>Wpływ na wyniki testów serologicznych</u></p> <p>Po podaniu immunoglobuliny przejściowy wzrost we krwi pacjentów biernie przeniesionych przeciwciał może dawać fałszywie dodatnie wyniki testów serologicznych. Biernie przeniesione przeciwciała przeciwko antygenom erytrocytów (np. A, B lub D) mogą zaburzać wyniki niektórych testów serologicznych, na przykład bezpośredniego testu antyglobulinowego (DAT, bezpośredni test Coombsa).</p> <p><u>Czynniki zakaźne</u></p> <p>Standardowe czynności zapobiegające zakażeniom związanym ze stosowaniem produktów leczniczych otrzymywanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują: selekcję dawców, badanie indywidualnych donacji i puli osocza na obecność specyficznych markerów zakażeń oraz stosowanie skutecznych procedur inaktywacji/usuwania wirusów w procesie wytwarzania. Mimo to, w przypadku podawania produktów wytwarzanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to także nieznanych lub powstających wirusów lub innych patogenów.</p> <p>Uważa się, iż podjęte czynności w stosunku do wirusów otoczkowych, takich jak HIV, HCV i HBV są skuteczne.</p>

Cecha	Octagam / Octagam 10% [8, 9]
	<p>Podejmowane środki ostrożności mogą mieć ograniczone zastosowanie w przypadku wirusów bezotoczkowych, takich jak wirus zapalenia wątroby typu A (HAV) oraz parwowirus B19.</p> <p>Pocieszający jest fakt, że z dotychczasowego doświadczenia klinicznego wynika, iż za pośrednictwem immunoglobulin nie dochodzi do przenoszenia wirusa zapalenia wątroby typu A lub parwowirusa B19 oraz że przypuszcza się, iż skład przeciwciał stanowi ważny czynnik w ochronie przeciwko zakażeniom wirusowym. Zaleca się, aby za każdym razem, kiedy produkt Octagam / Octagam 10% jest podawany pacjentowi, zapisywać nazwę oraz numer serii produktu, aby zachować związek między pacjentem a numerem serii produktu.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Brak specjalnych lub dodatkowych ostrzeżeń oraz środków ostrożności dla dzieci i młodzieży.</p>
<p><b>Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji</b></p>	<p>W celu podania leku pozostałego pod koniec wlewu w rurce infuzyjnej można ją przepłukać 0,9% roztworem soli fizjologicznej lub 5% roztworem dekstrozy.</p> <p><u>Szczepionki zawierające żywe atenuowane wirusy</u> Podanie immunoglobulin może osłabić przez okres od 6 tygodni do 3 miesięcy skuteczność szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy, takich jak szczepionki przeciwko odrze, różyczce, śwince i ospie wietrznej. Szczepienie szczepionkami zawierających żywe atenuowane wirusy powinno być wykonane w odstępie 3 miesięcy od podania immunoglobuliny. W przypadku szczepionki przeciwko odrze skuteczność ta może być obniżona do 1 roku. Dlatego przed podaniem szczepionki przeciwko odrze zaleca się oznaczenie u pacjenta poziomu przeciwciał.</p> <p><u>Badanie stężenia glukozy we krwi</u> Niektóre systemy stosowane do oznaczania stężenia glukozy we krwi (np. za pomocą dehydrogenazy glukozowej pirolochinolochinonu (GDH-PQQ) lub oksydoreduktazy glukozowej) błędnie rozpoznają maltozę (100 mg/ml / 90 mg/ml) zawartą w produkcie Octagam / Octagam 10% jako glukozę. To może w prowadzić do błędnego zawyżania odczytów stężenia glukozy i w konsekwencji do niewłaściwego zastosowania insuliny skutkującego zagrożeniem życia hipoglikemią. Także w przypadkach prawdziwej hipoglikemii może nie nastąpić leczenie z uwagi na fałszywie zmienione odczyty podwyższonego stężenia glukozy. Dlatego też, podczas stosowania produktu Octagam / Octagam 10% lub innych produktów podawanych pozajelitowo, zawierających maltozę, oznaczanie stężenia glukozy musi być przeprowadzone z użyciem metod specyficznych dla glukozy. Należy uważnie przeczytać informacje dotyczące systemu badania stężenia glukozy oraz stosowanych pasków, aby stwierdzić czy dany produkt jest odpowiedni do badania podczas jednoczesnego stosowania produktów pozajelitowych zawierających maltozę. W przypadku pojawienia się wątpliwości należy skontaktować się z wytwórcą systemu w celu ustalenia czy dany produkt jest odpowiedni do badania podczas jednoczesnego stosowania produktów pozajelitowych zawierających maltozę.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Brak specjalnych lub dodatkowych interakcji stwierdzonych u dzieci i młodzieży.</p>
<p><b>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</b></p>	<p><u>Ciąża</u> Bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży nie zostało ustalone w kontrolowanych badaniach klinicznych i dlatego powinien być on podawany kobietom w ciąży i matkom karmiącym piersią ze szczególną ostrożnością. Wykazano, że produkty lecznicze IVIg przenikają przez łożysko, co nasila się podczas trzeciego trymestru. Kliniczne doświadczenia dotyczące stosowania immunoglobulin wskazują, że nie mają one szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój płodu i noworodka.</p> <p><u>Karmienie piersią</u> Immunoglobuliny są wydzielane do mleka matki, i mogą uczestniczyć w ochronie noworodka przed patogenami, które wnikają przez śluzówkę.</p> <p><u>Płodność</u> Kliniczne doświadczenie dotyczące stosowania immunoglobulin sugeruje, że nie należy oczekiwać ich szkodliwego wpływu na płodność.</p>

Cecha	Octagam / Octagam 10% [8, 9]																														
<p><b>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn</b></p>	<p>Niektóre działania niepożądane związane z produktem Octagam / Octagam 10% mogą pogarszać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci doświadczający podczas leczenia działań niepożądanych powinni poczekać do momentu ich ustąpienia przed rozpoczęciem prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p>																														
<p><b>Działania niepożądane</b></p>	<p><u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u>  Ogólnie, sporadycznie mogą wystąpić różne mniejszego typu reakcje alergiczne lub nadwrażliwości oraz ból głowy, zawroty głowy, dreszcze, ból pleców, ból w klatce piersiowej, gorączka, reakcje skórne, wymioty, ból stawów, niskie ciśnienie krwi i nudności. Reakcje na dożylnie immunoglobuliny zależna jest od dawki i szybkości infuzji.  W rzadkich przypadkach normalne ludzkie immunoglobuliny mogą spowodować nagły spadek ciśnienia krwi i wstrząs anafilaktyczny, nawet w przypadku, gdy pacjent nie wykazywał nadwrażliwości na lek po poprzednim podaniu. W związku z podawaniem normalnej ludzkiej immunoglobuliny zaobserwowano odwracalne przypadki aseptycznego zapalenia opon mózgowych i rzadkie przypadki przemijających reakcji skórnych. U pacjentów, zwłaszcza mających grupę krwi A, B i AB, zaobserwowano odwracalne reakcje hemolityczne. W rzadkich przypadkach po zastosowaniu wysokiej dawki IVIg może występować niedokrwistość hemolityczna wymagająca transfuzji.  Zaobserwowano wzrost poziomu kreatyniny w surowicy i/lub ostrą niewydolność nerek.  Bardzo rzadko: Reakcje o charakterze zakrzepowo-zatorowym, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar, zator tętnicy płucnej, zatorowość żył głębokich.  W przypadkach, gdy podawane są produkty lecznicze wytwarzane z ludzkiej krwi lub osocza, nie można całkowicie wykluczyć przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanymi lub nowopowstałymi wirusami oraz innych patogenów.</p> <p><u>Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych</u>  Poniższa tabela została przygotowana zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów - SOC i zalecany termin [ang. <i>Preferred Term Level</i>]) – Octagam:  Częstość występowania oceniono według następującej konwencji: bardzo często (<math>\geq 1/10</math>); często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>); niezbyt często (<math>\geq 1/1\ 000</math> do <math>&lt; 1/100</math>); rzadko (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt; 1/1\ 000</math>); bardzo rzadko (<math>&lt; 1/10\ 000</math>), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p> <table border="1" data-bbox="474 970 2022 1388"> <thead> <tr> <th data-bbox="474 970 810 1058">Układ/narząd wg MedDRA w. 8.1</th> <th data-bbox="810 970 1093 1058">Często <math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math></th> <th data-bbox="1093 970 1357 1058">Niezbyt często <math>\geq 1/1\ 000</math> do <math>&lt; 1/100</math></th> <th data-bbox="1357 970 1563 1058">Rzadko <math>\geq 1/10\ 000</math> to <math>&lt; 1/1\ 000</math></th> <th data-bbox="1563 970 2022 1058">Bardzo rzadko <math>&lt; 1/10\ 000</math></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="474 1058 810 1121">Zaburzenia krwi i układu chłonnego</td> <td data-bbox="810 1058 1093 1121"></td> <td data-bbox="1093 1058 1357 1121"></td> <td data-bbox="1357 1058 1563 1121"></td> <td data-bbox="1563 1058 2022 1121">leukopenia, niedokrwistość hemolityczna</td> </tr> <tr> <td data-bbox="474 1121 810 1241">Zaburzenia układu immunologicznego</td> <td data-bbox="810 1121 1093 1241">nadwrażliwość</td> <td data-bbox="1093 1121 1357 1241"></td> <td data-bbox="1357 1121 1563 1241"></td> <td data-bbox="1563 1121 2022 1241">wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy</td> </tr> <tr> <td data-bbox="474 1241 810 1297">Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</td> <td data-bbox="810 1241 1093 1297"></td> <td data-bbox="1093 1241 1357 1297"></td> <td data-bbox="1357 1241 1563 1297"></td> <td data-bbox="1563 1241 2022 1297">zatrzymanie wody w organizmie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="474 1297 810 1329">Zaburzenia psychiczne</td> <td data-bbox="810 1297 1093 1329"></td> <td data-bbox="1093 1297 1357 1329"></td> <td data-bbox="1357 1297 1563 1329"></td> <td data-bbox="1563 1297 2022 1329">niepokój</td> </tr> <tr> <td data-bbox="474 1329 810 1388">Zaburzenia układu nerwowego</td> <td data-bbox="810 1329 1093 1388">ból głowy</td> <td data-bbox="1093 1329 1357 1388"></td> <td data-bbox="1357 1329 1563 1388"></td> <td data-bbox="1563 1329 2022 1388">udar naczyniowy mózgu, zapalenie opon jałowe, migrena, zawroty głowy, parestezja</td> </tr> </tbody> </table>	Układ/narząd wg MedDRA w. 8.1	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	Zaburzenia krwi i układu chłonnego				leukopenia, niedokrwistość hemolityczna	Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość			wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				zatrzymanie wody w organizmie	Zaburzenia psychiczne				niepokój	Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy			udar naczyniowy mózgu, zapalenie opon jałowe, migrena, zawroty głowy, parestezja
Układ/narząd wg MedDRA w. 8.1	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$																											
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				leukopenia, niedokrwistość hemolityczna																											
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość			wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy																											
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				zatrzymanie wody w organizmie																											
Zaburzenia psychiczne				niepokój																											
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy			udar naczyniowy mózgu, zapalenie opon jałowe, migrena, zawroty głowy, parestezja																											

Cecha	Octagam / Octagam 10% [8, 9]				
	Zaburzenia serca				zawał mięśnia sercowego, tachykardia, palpacje, sinica
	Zaburzenia naczyniowe			niedociśnienie	zakrzepica, obwodowa niewydolność krążenia, nadciśnienie
	Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia				niewydolność oddechowa, zator tętnicy płucnej, obrzęk płucny, skurcz oskrzeli, duszność, kaszel
	Zaburzenia żołądka i jelit	nudności			wymioty, biegunka, ból brzucha
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wyprysk		pokrzywka, wysypka, wysypka rumieniowata, zapalenie skóry, świąd, łysienie
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców		ból stawów, ból mięśni
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych				ostra niewydolność nerek
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie zmęczenia, reakcje w miejscu podania	gorączka, dreszcze, ból w klatce piersiowej, uderzenia gorąca		zaczerwienienie, nadmierne pocenie, złe samopoczucie
	Badania diagnostyczne			zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	fałszywie pozytywny wynik badania stężenia glukozy we krwi
<p><b>Dzieci i młodzież</b>  W badaniach klinicznych nad produktem Octagam / Octagam 10% większość działań niepożądanych zaobserwowanych u dzieci była łagodna, a wiele z nich ustąpiło po zastosowaniu prostych środków, takich jak zmniejszenie szybkości infuzji lub jej tymczasowe przerwanie. Wszystkie zaobserwowane działania niepożądane dotyczyły preparatów IVlg. U populacji pediatrycznej najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanim był ból głowy.</p>					
<b>Przedawkowanie</b>	Przedawkowanie może prowadzić do nadmiernego przeciążenia ustroju płynami i wzrostu lepkości krwi, w szczególności u pacjentów z grup ryzyka, łącznie z pacjentami starszymi i z zaburzeniami pracy serca lub nerek.				
<b>Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie</b>	Immunoglobuliny są naturalnymi składnikami ludzkiego organizmu. Badania toksyczności przewlekłej, genotoksyczności i badania nad wpływem na rozrodczość u zwierząt są niewykonalne ze względu na powstawanie i interferencje przeciwciał przeciwko białkom heterologicznym. Od kiedy w obserwacji klinicznej nie wykazano żadnego wpływu immunoglobulin na powstawanie nowotworów i wpływu mutagennego, nie przeprowadzono badań eksperymentalnych w grupach heterologicznych.				
<b>Niezgodności farmaceutyczne</b>	Ze względu na brak badań zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.				

## 9.2. Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron FDA, EMA i URPL

W celu przeprowadzenia poszerzonej analizy bezpieczeństwa dla immunoglobulin ludzkich – w tym produktów leczniczych Octagam® oraz Octagam 10%® - poszukiwano, zgodnie z minimalnymi wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, informacji na ten temat na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA – *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA – *Food and Drug Administration*).

W ramach przeszukiwania (strategię i sposób wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 16.1) powyższych źródeł odnaleziono:

- 2 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania dla produktu leczniczego: Pentaglobin® (immunoglobulina ludzka do podania dożylnego) oraz Vivaglobin® (immunoglobulina ludzka do podania podskórnego), zamieszczone na stronie internetowej URPL,
- 6 komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania immunoglobulin ludzkich, wydanych przez FDA oraz
- 6 dokumentów zawierających informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania immunoglobulin ludzkich, zamieszczone na stronie internetowej EMA. (Tabela 26)

Jeden z komunikatów bezpieczeństwa odnaleziony na stronie URPL dotyczył ostrzeżenia przed zwiększonym ryzykiem wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych, związanym z leczeniem produktem leczniczym Vivaglobin (immunoglobulina ludzka do podania podskórnego), natomiast drugi komunikat dotyczył błędu w ulotce dla pacjenta produktu leczniczego Pentaglobin.

Najnowszy komunikat FDA dotyczył różnych immunoglobulin ludzkich (w tym produktów leczniczych do podania dożylnego, podskórnego oraz domięśniowego) i ryzyka wystąpienia zakrzepicy przy ich stosowaniu. FDA nakazała wszystkim producentom immunoglobulin ludzkich dodanie do ulotek poszczególnych produktów leczniczych odpowiednich informacji o ryzyku zakrzepicy. Pozostałe komunikaty FDA dotyczyły występowania zwiększonego ryzyka: epizodów zakrzepowo-zatorowych (Octagam, 5% Liquid), poważnych zaburzeń czynności nerek / niewydolności nerek związanej z hemolizą oraz wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (Privigen, 10% Liquid), hemolizy wewnątrznaczyniowej (WinRho SDF) oraz reakcji alergicznych (Gammagard, Liquid), a także ostrzeżenia dotyczącego zaobserwowania widocznych zanieczyszczeń w niektórych partiach produktu (Bivigam, 10% Liquid).



W wyniku przeszukania strony internetowej EMA odnaleziono 6 dokumentów zawierających informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania immunoglobulin ludzkich. Były to w większości informacje dotyczące zmian wprowadzonych do ChPL poszczególnych produktów leczniczych i związanych z działaniami niepożądanymi oraz środkami ostrożności dotyczącymi stosowania tych produktów leczniczych. Informacje dotyczące bezpieczeństwa produktu Octagam® oraz produktu Octagam 10%®, zawarte w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego, przedstawiono w rozdziale 9.1. (Tabela 26)

**Tabela 26. Komunikaty bezpieczeństwa / ostrzeżenia lub ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania immunoglobulin ludzkich, w tym Octagam oraz Octagam 10%**

Agencja / Urząd	Data / źródło	Treść komunikatu / ostrzeżenia / informacji
URPL	25.02.2011 [34]	<p><b>Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący błędu w ulotce dla pacjenta produktu Pentaglobin (Biotest Pharma)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komunikat miał na celu zapewnienie ciągłości dostaw do szpitali jedyne go na rynku polskim preparatu immunoglobulin wzbogaconego o frakcję IgM oraz zminimalizowanie potencjalnego ryzyka związanego z bezpieczeństwem podawania leku. Bardzo często lek Pentaglobin dostarczany jest do szpitali „na ratunek”;</li> <li>• W ulotce dla pacjenta (punkt 2) zawarta była błędna informacja dotycząca szybkości podania;</li> <li>• Pomyłka została zidentyfikowana przy weryfikacji druków informacyjnych podczas procesu wprowadzania zmian porejestacyjnych przez eksperta Urzędu i miała zostać wyeliminowana podczas nowego procesu zatwierdzania druków. Wszystkie nowo wprowadzane serie miały zawierać już sprostowany zapis;</li> <li>• W punkcie 3 ulotki oraz w ChPL podany był prawidłowy zapis;</li> <li>• Podjęte tymczasowe środki bezpieczeństwa: sporządzono listę wszystkich odbiorców, którzy zakupili Pentaglobin, do których skierowano komunikat; błędna ulotka miała być poprawiona w sposób ustalony z władzami oraz po przygotowaniu prawidłowej, wymieniona.</li> </ul>
	21.03.2011 [35]	<p><b>Bezpośredni komunikat do lekarzy. Ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo zatorowych przy podskórnym lub niewłaściwym dożylnym podaniu produktu leczniczego Vivaglobin® (CSL Behring)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odnotowano rzadkie zgłoszenia tętnicznych i żylnych epizodów zakrzepowo zatorowych powiązanych z podawaniem produktu leczniczego Vivaglobin®</li> <li>• Badania laboratoryjne wykazały aktywność pro-zakrzepową w produkcie leczniczym Vivaglobin®. Serie, których to dotyczy nie są już dystrybuowane przez CSL Behring.</li> <li>• U pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia epizodów zakrzepowo zatorowych (w tym: zaburzenia sercowo naczyniowe w wywiadzie, epizod zakrzepowy w wywiadzie, przyjmowanie preparatów estrogenowych, hiperlipoproteinemia i unieruchomienie, a także nadmierna lepkość krwi, zaburzenia związane z nadkrzepliwością i inne czynniki ryzyka chorób serca) w wywiadzie należy postępować z ostrożnością przepisując produkt leczniczy Vivaglobin®. U pacjentów z czynnikami ryzyka należy rozważyć zastosowanie odpowiedniej alternatywnej terapii.</li> <li>• Pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia epizodów zakrzepowo zatorowych powinni być leczeni produktem leczniczym Vivaglobin® tylko wtedy jeżeli jest to absolutnie konieczne.</li> <li>• Vivaglobin® nie jest wskazany do podawania dożylnego. Nie wolno podawać leku Vivaglobin® dożylnie i należy upewnić się, że żadne naczynie krwionośne nie zostało uszkodzone podczas podania podskórnego.</li> <li>• Zalecane środki ostrożności: m.in. podawanie Vivaglobin® przy zachowaniu zalecanej prędkości infuzji i odpowiednim nawodnieniu pacjenta.</li> <li>• Pacjenci powinni zostać poinformowani by szukać natychmiastowej pomocy medycznej po wystąpieniu pierwszych objawów epizodów zakrzepowo zatorowych takich jak spłylenie oddechu, ból i obrzęk kończyn, neurologiczne ubytki ogniskowe, ból w klatce piersiowej i innych przejawów epizodów zakrzepowo zatorowych.</li> </ul> <p>Wprowadzono odpowiednie zmiany do tekstu ChPL Vivaglobin®.</p>

Agencja / Urząd	Data / źródło	Treść komunikatu / ostrzeżenia / informacji
EMA	[42-47]	6 dokumentów zawierających informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania immunoglobulin ludzkich, w tym opis zmian wprowadzonych do ChPL produktów leczniczych Privigen [42], Hizentra [43] oraz Kiovig [44] (w tym zmiany dotyczące działań niepożądanych i środków bezpieczeństwa przy stosowaniu leków – m.in. komplikacje zakrzepowo-zatorowe) oraz informacja o ryzyku epizodów zakrzepowo-zatorowych przy stosowaniu produktu Vivaglobin [45], a także informacja o zawieszeniu pozwolenia na stosowanie dla produktu leczniczego Octagam z powodu zwiększonej liczby epizodów zakrzepowo-zatorowych i dane o przywróceniu pozwolenia na stosowanie produktu leczniczego Octagam, po wprowadzeniu przez producenta leku odpowiednich zmian w procesie produkcyjnym leku [46, 47].
FDA	VI.2013 [36]	<p><b>Komunikat dotyczący immunoglobulin ludzkich do podania dożylnego, podskórnego i domięśniowego:</b></p> <p>Stosowanie immunoglobulin ludzkich i.v., s.c. oraz i.m. związane jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy, dlatego przy stosowaniu tych produktów leczniczych zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności.</p> <p>FDA nakazała wszystkim producentom immunoglobulin ludzkich dodanie do ulotek poszczególnych produktów leczniczych odpowiednich informacji o ryzyku zakrzepicy.</p>
	IV.2013 [37]	<p><b>Komunikat dotyczący produktu leczniczego Bivigam, 10% Liquid (IVIG):</b></p> <p>Podczas rutynowej kontroli zaobserwowano widoczne zanieczyszczenia w produkcie leczniczym (partia nr 120016). Producent wycofał tą partię produktu z rynku. Kontola innych partii produktu leczniczego nie wykazała nieprawidłowości.</p>
	VI.2010 [38]	<p><b>Komunikat dotyczący produktu leczniczego Gammagard, Liquid (IVIG):</b></p> <p>Komunikat dotyczący wycofania z rynku dwóch partii produktu leczniczego z powodu zaobserwowanej zwiększonej częstości występowania reakcji alergicznych przy stosowaniu leku z tych partii produkcyjnych.</p>
	IX.2010 [39]	<p><b>Komunikat dotyczący produktu leczniczego Octagam, 5% Liquid (IVIG):</b></p> <p>Z powodu wzrostu liczby epizodów zakrzepowo-zatorowych, w tym ciężkich przypadków, producent wycofał z rynku wszystkie partie produktu.</p> <p>Producent zmodyfikował proces produkcyjny produktu leczniczego, by zmniejszyć ryzyko występowania tych działań niepożądanych.</p>
	VI.2012 [40]	<p><b>Komunikat dotyczący produktu leczniczego Privigen, 10% Liquid (IVIG):</b></p> <p>Zaobserwowano przypadki poważnych zaburzeń czynności nerek / niewydolność nerek związaną z hemolizą oraz przypadki wykrzepiania wewnątrznaczyniowego przy stosowaniu produktu leczniczego.</p> <p>Zalecono dokładne monitorowanie pacjentów pod kątem występowania oznak i objawów hemolizy, szczególnie tych chorych z czynnikami ryzyka wystąpienia hemolizy (odpowiednie badania diagnostyczne przed i po podaniu leku, w tym badanie poziomu hemoglobiny i hematokryt).</p>
	III.2010 [41]	<p><b>Komunikat dotyczący produktu leczniczego WinRho SDF (IVIG):</b></p> <p>Zaobserwowano przypadki hemolizy wewnątrznaczyniowej i związane z nią komplikacje, w tym poważne komplikacje i przypadki śmiertelne, przy stosowaniu produktu leczniczego. Szczególnie dotyczy to osób starszych (&gt;65 lat) i tych, u których występują czynniki ryzyka hemolizy.</p>

## 10. Podsumowanie wyników i wnioski końcowe

### 10.1. Wnioski z odnalezionych badań randomizowanych

W wyniku kumulacji ilościowej danych z badań klinicznych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIG a PE w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego oceniającego skuteczność leczenia - poprawy w skali niesprawności po 4 tygodniach od randomizacji. W analizie w podgrupach pacjentów przeprowadzonej w jednym z badań klinicznych (PSGBS 1997) wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść PE względem IVIG w odniesieniu do tego punktu końcowego w podgrupie chorych, u których wystąpiła biegunka oraz w podgrupie pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji.

Istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami nie wykazano w odniesieniu do takich punktów końcowych oceniających skuteczność leczenia jak m.in. liczba pacjentów z poprawą w skali niesprawności, liczba pacjentów bez zdolności do samodzielnego chodzenia, utrata z badania z powodu braku skuteczności leczenia, a także czas do uzyskania poprawy o 1 stopień w skali niesprawności, czas do uzyskania poprawy o 2 stopnie w skali niesprawności, czas do uzyskania zdolności do samodzielnego chodzenia, czas do uzyskania wyniku 1 w skali niesprawności oraz długość hospitalizacji i czas powrotu do pracy.

Odnosnie do liczby pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji, która były oceniana w jednym z badań klinicznych (van der Meche 1992), wykazano, iż IVIG względem PE istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko konieczności zastosowania mechanicznej wentylacji, jednak uzyskany wynik był na granicy istotności statystycznej. Istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami nie wykazano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nawrotu choroby.

Terapia immunoglobulinami ludzkimi do podania dożylnego u pacjentów z GBS charakteryzuje się zadowalającym profilem bezpieczeństwa. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIG a PE w częstości zgonów, utraty z okresu obserwacji z powodu działań niepożądanych oraz częstości działań niepożądanych związanych z leczeniem. Terapia IVIG w porównaniu do PE istotnie statystycznie zmniejsza natomiast ryzyko mnogich powikłań oraz ryzyko zakończenia leczenia przedterminowo. W grupie IVIG raportowano pojedyncze działania niepożądane takie jak niedociśnienie, nadciśnienie, objawy oponowe, zaostrzenie przewlekłej niewydolności nerek, podejrzenie zawału serca, duszności, nudności lub wymioty, wzrost temperatury ciała, ból głowy oraz bolesny rumień w miejscu infuzji. W obu grupach w okresie po infuzji u części pacjentów otrzymywano nieprawidłowe wyniki dotyczące enzymów wątrobowych, które u większości pacjentów poprawiły się w późniejszym okresie. (Tabela 27)

Tabela 27. Zestawienie najważniejszych wyników badań RCT dla porównania IVIG vs PE

Punkt końcowy	RR/RB/MD/WMD [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
<b>Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść IVIG</b>			
Mnogie powikłania	RR=0,31 [0,12; 0,76]	-0,15 [-0,27; -0,04]	NNT=6,60 [3,71; 24,66]
Zakończenie terapii przedterminowo	RR=0,14 [0,05; 0,36]	-0,12 [-0,17; -0,07]	NNT=8,02 [5,73; 13,35]
<b>Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść PE</b>			
Poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności (podgrupa: pacjenci z biegunką)	MD=0,69 [0,15; 1,23]	ND	ND
Poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności (podgrupa: pacjenci wymagający mechanicznej wentylacji)	MD=1,38 [0,69; 2,07]	ND	ND
<b>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami</b>			
Poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności	WMD=-0,03 [-0,42; 0,36]	ND	ND
Liczba pacjentów z poprawą w skali niesprawności	RB=1,09 [0,93; 1,28]	0,05 [-0,04; 0,13]	NS
Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia	RR=1,13 [0,28; 4,52]	0,02 [-0,19; 0,23]	NS
Nawrót choroby	RR=0,84 [0,40; 1,74]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS
Zgony ogółem	RR=0,78 [0,31; 1,95]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS
AE związane z leczeniem	RR=0,84 [0,54; 1,30]	-0,03 [-0,09; 0,04]	NS
Utrata pacjentów z badania z powodu AE	RR=0,57 [0,08; 4,07]	-0,03 [-0,21; 0,15]	NS

## 10.2. Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Odnaleziono 10 systematycznych opracowań wtórnych dotyczących immunoglobulin do podania dożylnego u pacjentów z zespołem Guillain-Barre, w tym aktualny przegląd systematyczny Hughes 2012, opracowany przez The Cochrane Collaboration. Celem tego przeglądu była ocena efektywności IVIG w leczeniu GBS względem różnych opcji terapeutycznych, w tym PE, zatem jego zakres był szerszy niż zakres niniejszej analizy, w której skupiono się wyłącznie na porównaniu IVIG względem PE. W pracy Hughes 2012 uwzględniano dodatkowo wszystkie randomizowane badania kliniczne, niezależnie od dawkowania i schematu podania IVIG, dlatego dla porównania IVIG z PE włączono dodatkowo dwa badania kliniczne, które nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie ze względu na niespełnianie kryterium włączenia dotyczącego interwencji (do niniejszej analizy włączano prace, gdzie IVIG stosowano zgodnie ze schematem określonych w ChPL). Celem pozostałych przeglądów systematycznych była najczęściej ocena IVIG w leczeniu różnych chorób, w tym GBS, a także ocena różnych opcji terapeutycznych, w tym IVIG w leczeniu GBS oraz ocena efektywności różnych opcji terapeutycznych, w tym IVIG, w leczeniu różnych chorób, w tym GBS. Mimo różnic w zakresie poszczególnych opracowań wnioski odnoszące się do efektywności klinicznej IVIG w porównaniu do PE stosowanych w leczeniu pacjentów z GBS we wszystkich pracach są bardzo zbliżone do siebie i takie jak wnioski niniejszej analizy.

Na podstawie wyników odnalezionych opracowań wtórnych ocenia się, że terapia IVIG rozpoczęta w okresie 2 tygodni od wystąpienia objawów choroby jest leczeniem równie skutecznym jak plazmafereza lecznicza. W analizie wykonanej przez The Cochrane Collaboration (Hughes 2012), która prezentuje najbardziej aktualne i pełne dane, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie poprawy w skali mierzącej poziom niesprawności ani w innych ocenianych punktach końcowych dotyczących skuteczności. W pracy tej wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko przerwania terapii w grupie IVIG, czego przyczyną może być większa dogodność tej procedury dla pacjentów niż w przypadku PE.

IVIG są ogólnie dobrze tolerowane. Działania niepożądane występują rzadko i zwykle są to zdarzenia o łagodnym nasileniu i przejściowym charakterze. Wśród działań niepożądanych o cięższym przebiegu, które mogą wystąpić u pacjentów leczonych IVIG, autorzy odnalezionych przeglądów systematycznych wymieniają: wstrząs anafilaktyczny, ostrą, ale często odwracalną martwicę kanalików nerkowych, incydenty zakrzepowo-zatorowe takie jak udar mózgu, zawał serca lub zator tętnicy płucnej, a także aseptyczne zapalenie opon mózgowych i reakcje skórne. W przeglądzie Hughes 2012 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIG i PE w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem, aczkolwiek więcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w grupie PE względem IVIG. IVIG w porównaniu do PE istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko mnogich powikłań.

### **10.3. Poszerzona analiza bezpieczeństwa**

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Octagam® / Octagam 10%® przedstawiono podsumowanie profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego. Wskazano, iż ogólnie, sporadycznie mogą wystąpić różne mniejszego typu reakcje alergiczne lub nadwrażliwości oraz ból głowy, zawroty głowy, dreszcze, ból pleców, ból w klatce piersiowej, gorączka, reakcje skórne, wymioty, ból stawów, niskie ciśnienie krwi i nudności. Reakcja na dożylnie immunoglobuliny zależna jest od dawki i szybkości infuzji. Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących szybkości podawania, a pacjent musi być poddany ścisłej kontroli i obserwacji przez cały czas trwania infuzji. W rzadkich przypadkach normalne ludzkie immunoglobuliny mogą spowodować nagły spadek ciśnienia krwi i wstrząs anafilaktyczny, nawet w przypadku, gdy pacjent nie wykazywał nadwrażliwości na lek po poprzednim podaniu. W związku z podawaniem normalnej ludzkiej immunoglobuliny zaobserwowano odwracalne przypadki aseptycznego zapalenia opon mózgowych i rzadkie przypadki przemijających reakcji skórnych. U pacjentów, zwłaszcza mających grupę krwi A, B i AB, zaobserwowano odwracalne reakcje hemolityczne. W rzadkich przypadkach po zastosowaniu wysokiej dawki IVIG może występować niedokrwistość hemolityczna wymagająca transfuzji. Zaobserwowano wzrost poziomu kreatyniny w surowicy i/lub ostrą niewydolność nerek. Bardzo rzadko obserwowano także reakcje o charakterze

zakrzepowo-zatorowym, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar, zator tętnicy płucnej oraz zatorowość żył głębokich. W przypadkach, gdy podawane są produkty lecznicze wytwarzane z ludzkiej krwi lub osocza, nie można całkowicie wykluczyć przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanymi lub nowopowstałymi wirusów oraz innych patogenów.

Na stronach URPL, EMA i FDA odnaleziono szereg komunikatów dotyczących bezpieczeństwa immunoglobulin ludzkich. Jeden z komunikatów bezpieczeństwa odnaleziony na stronie URPL dotyczył ostrzeżenia przed zwiększonym ryzykiem wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych, związanym z leczeniem produktem leczniczym Vivaglobin (immunoglobulina ludzka do podania podskórnego), natomiast drugi komunikat dotyczył błędu w ulotce dla pacjenta produktu leczniczego Pentaglobin. Najnowszy komunikat FDA dotyczył różnych immunoglobulin ludzkich (w tym produktów leczniczych do podania dożylnego, podskórnego oraz domięśniowego) i ryzyka wystąpienia zakrzepicy przy ich stosowaniu. FDA nakazała wszystkim producentom immunoglobulin ludzkich dodanie do ulotek poszczególnych produktów leczniczych odpowiednich informacji o ryzyku zakrzepicy. Pozostałe komunikaty FDA dotyczyły występowania zwiększonego ryzyka: epizodów zakrzepowo-zatorowych (Octagam, 5% Liquid), poważnych zaburzeń czynności nerek / niewydolności nerek związanej z hemolizą oraz wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (Privigen, 10% Liquid), hemolizy wewnątrznaczyniowej (WinRho SDF) oraz reakcji alergicznych (Gammagard, Liquid), a także ostrzeżenia dotyczącego zaobserwowania widocznych zanieczyszczeń w niektórych partiach produktu (Bivigam, 10% Liquid). W wyniku przeszukania strony internetowej EMA odnaleziono natomiast dokumenty, które w większości zawierały informacje związane ze zmianami w ChPL poszczególnych produktów leczniczych dotyczącymi działań niepożądanych oraz środków ostrożności przy stosowaniu immunoglobulin ludzkich.

#### **10.4. Wnioski końcowe**

Immunoglobuliny w podaniu dożylnym charakteryzują się porównywalną skutecznością do plazmaferezy leczniczej w leczeniu pacjentów z zespołem Guillain-Barre. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi interwencjami w odniesieniu do poprawy w skali mierzącej poziom niesprawności ani w odniesieniu do innych ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności. Profil bezpieczeństwa obu terapii jest również porównywalny, a immunoglobuliny są ogólnie dobrze tolerowane. Wykazano natomiast, iż immunoglobuliny do podania dożylnego istotnie statystycznie zmniejszają ryzyko przerwania terapii, czego przyczyną może być większa dogodność tej procedury dla pacjentów niż w przypadku plazmaferezy leczniczej.

## 11. Ograniczenia

Wyniki analizy oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej. Podstawowe ograniczenia, które wpływają na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków to:

1. Brak podwójnego zaślepienia próby w randomizowanych badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie. Należy jednak uwzględnić specyfikę ocenianej interwencji oraz komparatora, w przypadku których zaślepienie pacjentów co do otrzymywanej interwencji nie jest w zasadzie możliwe.
2. Stosunkowo niska liczba pacjentów włączonych do poszczególnych badań klinicznych, a co za tym idzie brak możliwości wykazania istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, jeśli by one występowały dla większości punktów końcowych (próba skalkulowana w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim była zmiana wyniku w skali niesprawności).
3. Brak w niektórych badaniach klinicznych przedstawienia pełnych wyników dla wszystkich punktów końcowych (dla punktów końcowych ciągłych przedstawiano często wyłącznie wartość  $p$  dla różnicy pomiędzy grupami bez podania miar położenia tj. średnia lub mediana wraz z miarami rozrzutu tj. odchylenie standardowe lub rozstęp kwartylny).

## 12. Dyskusja

Niniejsza analiza kliniczna, dotycząca oceny efektywności klinicznej immunoglobulin do podania dożylnego (produkty lecznicze Octagam® oraz Octagam 10%®) w leczeniu pacjentów z zespołem Guillain-Barre, przeprowadzona została zgodnie z wytycznymi AOTM [1] oraz zasadami przeprowadzania przeglądów systematycznych dla interwencji zawartymi w *The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [3]. Analiza spełnia również minimalne wymagania dla analiz klinicznych, określone w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [6] oraz Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [7]. W toku prac nad analizą przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, zarówno uniwersalne (Medline, Embase, The Cochrane Library), jak również rejestry badań klinicznych i strony wielu towarzystw naukowych właściwych dla typu ocenianego świadczenia i problemu zdrowotnego, co zaowocowało identyfikacją 5 randomizowanych badań klinicznych (Diener 2001, El-Bayoumi 2011, PSGBS Study Group 1997, van der Meche 1992 oraz Nomura 2001). Łącznie w 5 włączonych do analizy badaniach klinicznych uczestniczyło 543 pacjentów, z czego 276 pacjentów poddano terapii IVIG. W 3 badaniach klinicznych uczestniczyli głównie dorośli pacjenci (PSGBS Study Group 1997, van der Meche 1992, Nomura 2001), w jednym badaniu wyłącznie dzieci (El-Bayoumi 2011), natomiast w pracy Diener 2001 nie podano informacji dotyczącej wieku pacjentów uczestniczących w badaniu. Kryterium włączenia do większości badań był wynik  $\geq 3$  w skali niesprawności (brak zdolności do samodzielnego chodzenia), w pracy El-Bayoumi 2011 uczestniczyły natomiast dzieci z ciężką postacią choroby, wymagające wentylacji mechanicznej (stopień 5 w skali niesprawności). Innym kryterium włączenia w przypadku wszystkich badań był okres utrzymywania się objawów choroby przed włączeniem do badania, który nie mógł być dłuższy niż 14 dni. Odnalezione badania randomizowane to prace w większości wieloośrodkowe i zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii zawartą w Wytycznych AOTM, wszystkie to poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (IIA). W żadnym z 5 badań nie zastosowano podwójnego zaślepienia próby, dlatego ocena w skali Jadad nie przekracza 3 punktów na 5 możliwych. We wszystkich pracach, z wyjątkiem badania El-Bayoumi 2011, przedstawiono informacje dotyczące odsetka pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem. W ocenie wiarygodności z wykorzystaniem skali Jadad jakość prac oceniono dlatego na 2-3 punkty na 5 możliwych. Ze względu na brak zaślepienia próby jakość dowodów naukowych, oceniana z zastosowaniem skali GRADE, była najczęściej umiarkowana (średnia). Należy jednak uwzględnić specyfikę ocenianej interwencji oraz komparatora, w przypadku których zaślepienie pacjentów co do otrzymywanej interwencji byłoby mocno nieetyczne i trudne do przeprowadzenia. Do analizy włączono wszystkie badania kliniczne niezależnie



od schematu oraz techniki przeprowadzenia plazmaferezy leczniczej. We wszystkich badaniach klinicznych podawano IVIG zgodnie ze schematem opisanym w ChPL immunoglobulin do podania dożylnego, tj. w dawce 0,4 g/kg m.c./dzień przez 5 dni (łącznie 2 g/kg m.c.).

W ramach niniejszej analizy poszukiwano również przeglądów systematycznych oraz raportów HTA dotyczących ocenianej interwencji. Odnaleziono liczne opracowania wtórne spełniające kryteria włączenia do analizy. W analizie wykonanej przez The Cochrane Collaboration (Hughes 2012), która prezentuje najbardziej aktualne i pełne dane, dla porównania IVIG względem PE odnaleziono te same badania kliniczne, które zostały włączone do niniejszej analizy, a także włączono dodatkowo dwie inne prace (Bril 1996 oraz Wang 2001). Obie te prace zostały wykluczone z niniejszej analizy ze względu na niespełnienie kryterium włączenia dotyczącego interwencji (w obu badaniach podawano IVIG w schemacie i dawkowaniu innym niż opisany w ChPL). Oznacza to, iż w ostatnich latach (przeszukanie źródeł informacji medycznej w ramach przeglądu Hughes 2012 przeprowadzono do sierpnia 2011 r., natomiast w ramach niniejszej analizy – do czerwca 2014 r.) nie zostały opublikowane wyniki żadnych nowych randomizowanych badań klinicznych dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego i interwencji. Mimo różnic w zakresie poszczególnych odnalezionych opracowań wtórnych wnioski dotyczące efektywności klinicznej IVIG i PE w terapii GBS, wszystkich prac są bardzo zbliżone do siebie i takie jak wnioski niniejszej analizy.

W ramach analizy przeprowadzono szeroką analizę bezpieczeństwa, którą oparto na wynikach wszystkich odnalezionych randomizowanych badań klinicznych oraz przeglądów systematycznych. Dodatkowo rozszerzono ją zgodnie z minimalnymi wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Poszukiwano komunikatów bezpieczeństwa dotyczących immunoglobulin ludzkich niezależnie od drogi podania (immunoglobuliny do podania dożylnego, podskórnego lub domięśniowego). Najnowszy odnaleziony komunikat FDA dotyczył ryzyka wystąpienia zakrzepicy przy stosowaniu immunoglobulin ludzkich.

Autorzy niektórych spośród odnalezionych prac wskazują na przewagę terapii IVIG nad PE ze względu na nieco korzystniejszy profil bezpieczeństwa oraz łatwość prowadzenia terapii. Leczenie IVIG jest również bardziej komfortowe dla pacjentów. Znajduje to potwierdzenie w niniejszej pracy, gdzie u pacjentów leczonych IVIG wykazano istotnie mniejsze ryzyko mnogich powikłań oraz zaobserwowano mniejsze ryzyko przedwczesnego przerwania terapii lub nieotrzymania wszystkich zaplanowanych zabiegów. W przypadku PE wymagane są dwa dożycia żyłne, z czego jedno musi umożliwić przepływ dużej objętości i często wymaga wkłucia do żyły centralnej. Terapia za pomocą PE wymaga również zaangażowania większych zasobów; wymagany jest specjalistyczny sprzęt oraz odpowiednio przeszkolona kadra pracowników. IVIG wymaga natomiast dostępu do tylko jednej żyły obwodowej, bez specjalnego sprzętu ani specjalnie do tego przeszkolonego personelu. Dożylne wlewy immunoglobulin są także leczeniem szerzej dostępnym w szpitalach niż zabiegi plazmaferezy.

W przeglądzie systematycznym The Cochrane Collaboration podkreśla się pewną przewagę IVIG nad PE, jaką wykazano w badaniach o mniejszej wiarygodności metodycznej (Ravasio 1995) oraz badaniu RCT Wang 2001, które nie spełniało kryteriów włączenia do niniejszej analizy. Badania te charakteryzowały się jednak niską liczebnie próbą, stąd wnioskowanie na podstawie ich wyników jest niepewne, a ich uwzględnienie w metaanalizach zapewne nie wpłynęłoby na istotną zmianę wyników.

Immunoglobuliny do podania dożylnego pozostają jedyną alternatywą u pacjentów, u których występują przeciwwskazania do zastosowania PE. Dotyczy to około 4–10% chorych, a przyczynami mogą być ciężkie zaburzenia układu krzepnięcia, niestabilność hemodynamiczna, ciężka posocznica lub konieczność zachowania stałego poziomu leków stosowanych przez pacjenta z powodu innych chorób. Zgodnie z wytycznymi EFNS u dzieci, które mają zwykle lepsze rokowanie, należy stosować IVIG jako terapię pierwszego rzutu.

## 13. Bibliografia

### Problem zdrowotny, interwencje, metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) - Wersja 2.1; Warszawa, kwiecień 2009;  
[http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/Wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS\\_29052009.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf)
2. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB, Systematic Reviews: Synthesis of Best Evidence for Clinical Decisions, *Ann Mem Med.* 1997; 126: 376-380
3. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011 - [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
4. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12
5. PracowniaHTA. Analiza problemu decyzyjnego. Immunoglobulina ludzka normalna do podania dożylnego (Octagam® / Octagam 10%®) w leczeniu pacjentów z zespołem Guillain Barre. PracowniaHTA – lipiec 2014 r.
6. 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 (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388);  
<http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388>
7. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)
8. ChPL Octagam 10% - [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2013-06-24\\_20130430\\_spc\\_853\\_pl\\_08.07\\_pl\\_clean.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2013-06-24_20130430_spc_853_pl_08.07_pl_clean.pdf)
9. ChPL Octagam - [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2013-08-30\\_20130802\\_spc\\_840\\_pl\\_05.04\\_pl.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2013-08-30_20130802_spc_840_pl_05.04_pl.pdf)

### Opracowania wtórne

10. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA.* 2004 May 19;291(19):2367-75.
11. Fergusson D, Hutton B, Sharma M, Tinmouth A, Wilson K, Cameron DW, Hebert PC. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of neurologic conditions: a systematic review. *Transfusion.* 2005 Oct;45(10):1640-57.
12. Gürcan HM, Ahmed AR. Efficacy of various intravenous immunoglobulin therapy protocols in autoimmune and chronic inflammatory disorders. *Ann Pharmacother.* 2007 May;41(5):812-23.
13. Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jul11;7: CD002063.
14. Hughes RA. Systematic reviews of treatment for inflammatory demyelinating neuropathy. *J Anat.* 2002 Apr;200(4):331-9.
15. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2005 Nov 5;366(9497):1653-66.
16. Hughes RA, Swan AV, Raphaël JC, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Brain.* 2007 Sep;130 (Pt 9):2245-57.
17. McDaneld LM, Fields JD, Bourdette DN, Bhardwaj A. Immunomodulatory therapies in neurologic critical care. *Neurocrit Care.* 2010 Feb;12(1):132-43.
18. Prescrire. Human immunoglobulin and the Guillain-Barre syndrome. *Prescrire International;* 2000; 9:49; 142-3.
19. CADTH. Intravenous immunoglobulin: evidence for clinical effectiveness of Off-Label use. *Health Technology Inquiry Service.* CADTH 2009.
20. Hughes RA, Pritchard J, Hadden RD. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;2:CD008630.
21. Hughes RA, Swan AV, van Koningsveld R, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews;* 2012; 8; CD001446.

22. Khan Fary, Ng Louisa, Amatya Bhasker, Brand Caroline, Turner-Stokes Lynne. Multidisciplinary care for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2010: 10; CD008505.
23. Overell JR, Hsieh ST, Odaka M, Yuki N, Willison HJ. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD004761.
24. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2012:7; CD001798.

## Randomizowane badania kliniczne włączone do analizy

25. Diener HC, 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-Barré syndrome. *Eur Neurol* 2001;46(2):107-9.
26. El-Bayoumi MA, El-Refaey AM, Abdelkader AM, El-Assmy MM, Alwakeel AA, El-Tahan HM. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain-Barré syndrome: a randomized study. *Crit Care* 2011 Jul 11;15(4):R164.
27. Kleyweg RP, Meche FGA. Treatment related fluctuations in Guillain-Barre syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma-exchange. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*; 1991; 54: 11; 957-60.
28. 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.
29. Oomes PG, Meché FG, Kleyweg RP. Liver function disturbances in Guillain-Barré syndrome: a prospective longitudinal study in 100 patients. Dutch Guillain-Barré Study Group. *Neurology*; 1996; 46: 1; 96-100.
30. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997 Jan 25;349(9047):225-30.
31. van der Meche FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*. 1992 Apr 23;326(17):1123-9.
32. van der Meche FG. Intravenous immune globulin in the Guillain-Barré syndrome. *Clinical and experimental immunology*; 1994; 97 Suppl 1; 43-7.
33. van der Meche FG. The place of high dose immunoglobulins in the treatment of Guillain-Barré patients based upon the dutch trial. *Wien Klin Wochenschr Suppl*. 1991;190:17-8.

## Poszerzona analiza bezpieczeństwa

34. URPL – Pentaglobin -  
[http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/1553/original/Komunikat\\_Pentaglobin\\_02.2011.pdf?1299503031](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1553/original/Komunikat_Pentaglobin_02.2011.pdf?1299503031)
35. URPL – Vivaglobin -  
[http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/1642/original/List\\_do\\_lekarzy\\_Vivaglobin\\_30.03.2011\\_wersja\\_4\\_ostateczna.pdf?1301658530](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1642/original/List_do_lekarzy_Vivaglobin_30.03.2011_wersja_4_ostateczna.pdf?1301658530)
36. FDA – Immune Globulin Products (Human) intravenous, subcutaneous and intramuscular -  
<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm360566.htm>
37. FDA – Bivigam Immune Globulin Intravenous (Human) -  
<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm346771.htm>
38. FDA – GammaGard Liquid, Immune Globulin Intravenous (Human)  
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm214497.htm>
39. FDA – Octagam (Immune Globulin Intravenous (human)) 5% Liquid Preparation -  
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm223968.htm>
40. FDA – Privigen Immune Globulin Intravenous (Human) 10% Liquid -  
<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm311070.htm>
41. FDA – WinRho SDF (Rho(D) Immune Globulin Intravenous (Human): Risk of Intravascular Hemolysis -  
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm203739.htm>

42. EMA – Privigen - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000831/WC500043299.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000831/WC500043299.pdf)
43. EMA – Hizentra - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/002127/WC500118686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002127/WC500118686.pdf)
44. EMA – Kiovig - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000628/WC500043415.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000628/WC500043415.pdf)
45. EMA – Vivaglobin - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Vivaglobin\\_36/WC500122936.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Vivaglobin_36/WC500122936.pdf)
46. EMA – Octagam - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Octagam\\_31/WC500105245.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Octagam_31/WC500105245.pdf)
47. EMA – Octagam - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Octagam\\_107/WC500097044.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Octagam_107/WC500097044.pdf)

## Doniesienia naukowe wykluczone z analizy

48. Baranwal AK, Ravi RN, Singh R. Exchange transfusion: a low-cost alternative for severe childhood Guillain-Barré syndrome. *J Child Neurol.* 2006 Nov;21(11):960-5.
49. Bernsen RA, Jager AE, Meché FG, Suurmeijer TP. How Guillain-Barre patients experience their functioning after 1 year. *Acta neurologica Scandinavica*; 2005; 112 (1): 51-6.
50. Bril V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1996 Jan;46(1):100-3.
51. Cornblath DR, Hughes RA. Treatment for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 2009 Nov;66(5):569-70.
52. Cornblath DR, Hughes RA. Guillain-Barré syndrome: the evolution of therapy. *Journal of neurology*; 1994 241:6(404-405).
53. DiMario FJ Jr. Intravenous immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: a randomized trial. *Pediatrics.* 2005 Jul;116(1):226-8.
54. Gürses N, Uysal S, Cetinkaya F, İşlek I, Kalayci AG. Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barre syndrome. *Scand J Infect Dis.* 1995;27(3):241-3.
55. Harel M, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin and Guillain-Barré syndrome. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* (2005) 29:3 (281-288).
56. Haupt WF, Birkmann C, van der Ven C, Pawlik G. Apheresis and selective adsorption plus immunoglobulin treatment in Guillain-Barré syndrome. *Ther Apher.* 2000 Jun;4(3):198-200.
57. Haupt WF, Borberg H, Rosenow F. Pilot study of a new treatment concept for acute Guillain-Barré syndrome. *Transfus Sci.* 1995 Jun;16(2):139-44.
58. Haupt WF, Rosenow F, van der Ven C, Borberg H, Pawlik G. Sequential treatment of Guillain-Barré syndrome with extracorporeal elimination and intravenous immunoglobulin. *J Neurol Sci.* 1996 May;137(2):145-9.
59. Haupt WF, Rosenow F, van der Ven C, Borberg H, Pawlik G. Sequential treatment of Guillain-Barré syndrome with extracorporeal elimination and intravenous immunoglobulin. *Ther Apher.* 1997 Feb;1(1):55-7.
60. Hosokawa T, Hamaguchi K, Tomioka R, et al. Comparative study of efficacy of plasma exchange versus intravenous gammaglobulin treatment on acute postinfectious polyradiculoneuropathy: a preliminary report. *Ther Apher.* 1998 Nov;2(4):288-91.
61. Hughes R.A.C. Pritchard J. Hadden R.D.M. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Journal of the Peripheral Nervous System* (2011) 16 SUPPL. 3 (S57-S58).
62. Hughes R.A.C. Raphael J.-C. Van Doorn P.A. The use of immunoglobulines in Guillain-Barré syndrome. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatria* (2007) 45:1 (59-64).
63. Hughes RA, Hadden RD, Rees JH, Swan AV. The Italian Guillain-Barré Study Group. The prognosis and main prognostic indicators of Guillain-Barré syndrome: a multicentre prospective study of 297 patients. *Brain.* 1998 Apr;121 ( Pt 4):767-9.
64. Hughes RA. Give or take? Intravenous immunoglobulin or plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Crit Care.* 2011 Jul 28;15(4):174.
65. Hughes RA. Intravenous IgG in Guillain-Barré syndrome. *BMJ.* 1996 Aug 17;313(7054):376-7.

66. Hughes RA. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Ther Apher*. 1997 May;1(2):129-30.
67. Kleyweg RP, Meche PGA, Schmitz PIM A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in the Guillain-Barre syndrome *Transfusion medicine (Oxford, England)*, 1993, 3(Suppl 1), 9.
68. Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immunoglobulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *Transfus Sci*. 1994 Dec;15(4):389-92.
69. Kloss TM, Haupt WF, Philipp T, Diener HC. [Therapy of acute Guillain-Barré syndrome. A national multicenter study]. *Nervenarzt*. 1994 Dec;65(12):881-3.
70. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Mönting JS. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: a randomized trial. *Pediatrics*. 2005 Jul;116(1):8-14.
71. Kuitwaard K, de Gelder J, Tio-Gillen AP, et al. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 2009 Nov;66(5):597-603.
72. Kuitwaard K. De Gelder J. Tio-Gillen A.P. Hop W.C.J. Van Gelder T. Van Toorenenbergen A.W. Van Doorn P.A. Jacobs B.C. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Journal of the Peripheral Nervous System (2009) 14 SUPPL. 2 (82)*.
73. Li HF, Xie YC. Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol*. 2008 Dec;7(12):1081-2; author reply 1083-5.
74. Netto AB, Kulkarni GB, Taly AB, Rao GU, Periyavan S, Rao S. A comparison of immunomodulation therapies in mechanically ventilated patients with Guillain-Barré syndrome. *J Clin Neurosci*. 2012 Dec;19(12):1664-7.
75. Rajabally YA. Treatment of Guillain-Barré syndrome: a review. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2012 Aug 1;11(4):330-4.
76. Raphael J.-C, Sharshar T. Guillain-Barré syndrome: Epidemiological, clinical and therapeutic insight T. *Annales de Medecine Interne (2000) 151: SUPPL. 1 (1S35-1S40)*.
77. Raphael J.-C. Chevret S. Jars-Guinestre M.-C. Chastang C. Gajdos. Guillain-Barré syndrome: Respective indications of plasma exchange and immunoglobulins. *Annales de Medecine Interne (1993) 144:8 (526-531)*.
78. Raphael JC, Chevret S, Auriat I, Sharshar T, Bouget J, Bolgert F. Treatment of the adult Guillain-Barré syndrome: indications for plasma exchange. *Transfus Sci*. 1999 Feb;20(1):53-61.
79. Raphael JC, Chevret S, Harboun M, Jars-Guinestre MC; French GBS Cooperative Group. Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barré syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Aug;71(2):235-8.
80. Ravasio A, Pasquinelli M, Currò Dossi B, et al. High dose intravenous immune globulins and plasma exchange in Guillain-Barré Syndrome. *Ital J Neurol Sci*. 1995 Oct;16(7):487-92.
81. Sarada C. Nair M. Kuruvilla A. Sarma S.P. Small-volume plasma exchange is as effective as large-volume exchange and IV immuno globulins in the treatment of Guillain-Barré syndrome. *Journal of the Peripheral Nervous System (2010) 15:3 (277-278)*.
82. Shahar E, Leiderman M. Outcome of severe Guillain-Barré syndrome in children: comparison between untreated cases versus gamma-globulin therapy. *Clin Neuropharmacol*. 2003 Mar-Apr;26(2):84-7.
83. Shahar E. Current therapeutic options in severe Guillain-Barré syndrome. *Clin Neuropharmacol*. 2006 Jan-Feb;29(1):45-51.
84. The Dutch Guillain-Barre Study Group. Treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose immune globulins combined with methylprednisolone: a pilot study. *Ann Neurol*. 1994 Jun;35(6):749-52.
85. Urtasun M, López de Munain A, Carrera N, Martí-Massó JF, López de Dicastillo G, Mozo C. High-dose intravenous immune globulin in the management of severe Guillain-Barre syndrome. *Ann Pharmacother*. 1992 Jan;26(1):32-3.
86. van der Meché FG, van Doorn PA, Schmitz PI. Intravenous immunoglobulin versus plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 1993 Dec;43(12):2730; author reply 2730-1.
87. Van Doorn P.A. Walgaard C. Jacobs B.C. Steyerberg E.W. Cornblath D.R. International second IVIg dose in Guillain-Barré syndrome patients with a poor prognosis (I SID-GBS trial). *Journal of the Peripheral Nervous System (2010) 15:3 (283)*.
88. van Doorn PA, Kuitwaard K, Walgaard C, van Koningsveld R, Ruts L, Jacobs BC. IVIG treatment and prognosis in Guillain-Barré syndrome. *J Clin Immunol*. 2010 May;30 Suppl 1:S74-8.
89. Visser LH, Meché FG, Meulstee J, Doorn PA. Risk factors for treatment related clinical fluctuations in Guillain-Barré syndrome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*; 1998; 64: 2; 242-4.
90. Visser LH, Schmitz PIM, Meulstee J, Doorn PA, Mche FGA. Prognostic factors of Guillain-Barre syndrome after intravenous immunoglobulin or plasma exchange. *Neurology*; 1999; 53; 598-604.
91. Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome: an update. *J Clin Neurosci*. 2009 Jun;16(6):733-41.
92. Walgaard C. Jacobs B.C. Cornblath D.R. Steyerberg E.W. Van Doorn P.A. Second IVIG dose for Guillain-Barré syndrome with poor prognosis: A double-blind, randomized controlled trial. *Journal of the Peripheral Nervous System (2011) 16 SUPPL. 3 (S146-S147)*.

93. Walgaard C. Jacobs B.C. Cornblath D.R. Steyerberg E.W. Van Doorn P.A. Second IVIg dose for Guillain-Barré syndrome with poor prognosis: A double-blind, randomized, controlled trial. *Journal of the Peripheral Nervous System* (2012) 17:2 (280).
94. Wang RM, Feng AH, Sun WX, Wen ZC. Intravenous immunoglobulin therapy in children with Guillain-Barre syndrome. *Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2001, 16(4), 223-4.
95. Weinstein R. Is there a scientific rationale for therapeutic plasma exchange or intravenous immune globulin in the treatment of acute Guillain-Barré syndrome? *J Clin Apher.* 1995;10(3):150-7.
96. Zhong M. Cai F.-C. Current perspectives on Guillain-Barré syndrome. *World Journal of Pediatrics* (2007) 3:3 (187-194).

## 14. Spis tabel

Tabela 1. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania .....	24
Tabela 2. Zestawienie przeglądów systematycznych dotyczących stosowania IVIG w leczeniu pacjentów z GBS.....	34
Tabela 3. Charakterystyka badań RCT dla porównania IVIG vs PE .....	39
Tabela 4. Poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności dla porównania IVIG vs PE .....	41
Tabela 5. Poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności dla porównania IVIG vs PE – analiza w podgrupach.....	42
Tabela 6. Liczba pacjentów z poprawą w skali niesprawności dla porównania IVIG vs PE .....	43
Tabela 7. Liczba pacjentów z poprawą w skali niesprawności dla porównania IVIG vs PE – metaanaliza .....	44
Tabela 8. Czas do uzyskania poprawy o 1 stopień w skali niesprawności dla porównania IVIG vs PE .....	45
Tabela 9. Czas do uzyskania poprawy o 2 stopnie w skali niesprawności dla porównania IVIG vs PE .....	45
Tabela 10. Czas do zakończenia mechanicznej wentylacji dla porównania IVIG vs PE.....	46
Tabela 11. Czas do uzyskania zdolności do samodzielnego chodzenia dla porównania IVIG vs PE .....	46
Tabela 12. Czas do uzyskania wyniku 1 w skali niesprawności dla porównania IVIG vs PE.....	46
Tabela 13. Długość hospitalizacji dla porównania IVIG vs PE .....	47
Tabela 14. Czas do powrotu do pracy dla porównania IVIG vs PE.....	47
Tabela 15. Liczba pacjentów bez zdolności do samodzielnego chodzenia dla porównania IVIG vs PE .....	48
Tabela 16. Liczba pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji dla porównania IVIG vs PE .....	48
Tabela 17. Liczba pacjentów utraconych z okresu obserwacji z powodu braku skuteczności dla porównania IVIG vs PE.....	48
Tabela 18. Liczba pacjentów z nawrotem choroby dla porównania IVIG vs PE.....	49
Tabela 19. Zgony dla porównania IVIG vs PE.....	51
Tabela 20. AE związane z leczeniem dla porównania IVIG vs PE.....	53
Tabela 21. Liczba pacjentów z mnogimi powikłaniami dla porównania IVIG vs PE.....	54
Tabela 22. Poszczególne AE dla porównania IVIG vs PE.....	55
Tabela 23. Zakończenie terapii przedterminowo / nieotrzymanie zaplanowanego leczenia dla porównania IVIG vs PE.....	56
Tabela 24. Liczba pacjentów utraconych z okresu obserwacji z powodu AE dla porównania IVIG vs PE .....	57



Tabela 25. Poszerzona analiza bezpieczeństwa (dane dotyczące bezpieczeństwa zawarte w ChPL) dla ocenianej interwencji – Octagam i Octagam 10% .....	59
Tabela 26. Komunikaty bezpieczeństwa / ostrzeżenia lub ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania immunoglobulin ludzkich, w tym Octagam oraz Octagam 10% .....	65
Tabela 27. Zestawienie najważniejszych wyników badań RCT dla porównania IVIG vs PE .....	68
Tabela 28. Wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed) .....	83
Tabela 29. Wyszukiwanie w bazie Embase .....	85
Tabela 30. Wyszukiwanie w bazie The Cochrane Library .....	87
Tabela 31. Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej .....	89
Tabela 32. Charakterystyka badania Diener 2001 [25] .....	91
Tabela 33. Charakterystyka badania El-Bayoumi 2011 [26] .....	92
Tabela 34. Charakterystyka badania PSGBS Study Group 1997 (PSGBS 1997) [30] .....	93
Tabela 35. Charakterystyka badania van der Meche 1992 [31, 27, 29, 32, 33] .....	95
Tabela 36. Charakterystyka badania Nomura 2001 [28] <sup>a</sup> .....	97
Tabela 37. Zestawienie doniesień naukowych wykluczonych z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia .....	98
Tabela 38. Wynik wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych w rejestrze ClinicalTrials.gov .....	102
Tabela 39. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii .....	103
Tabela 40. Formularz do oceny badań randomizowanych w skali Jadad .....	103
Tabela 41. Formularz ekstrakcji charakterystyki randomizowanego badania klinicznego .....	104
Tabela 42. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów dychotomicznych .....	105
Tabela 43. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów ciągłych .....	105
Tabela 44. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla przeglądów systematycznych .....	105

## 15. Spis rysunków

Rysunek 1. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych (diagram PRISMA - <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ) .....	30
Rysunek 2. Poprawa w skali mierzącej poziom niesprawności dla porównania IVIG vs PE.....	42
Rysunek 3. Liczba pacjentów z poprawą w skali niesprawności dla porównania IVIG vs PE.....	44
Rysunek 4. Liczba pacjentów z nawrotem choroby dla porównania IVIG vs PE.....	50
Rysunek 5. Zgony dla porównania IVIG vs PE .....	51
Rysunek 6. AE związane z leczeniem dla porównania IVIG vs PE .....	53
Rysunek 7. Zakończenie terapii przedterminowo / nieotrzymanie zaplanowanego leczenia dla porównania IVIG vs PE.....	57

## 16. Aneks

### 16.1. Strategie i wyniki wyszukiwania publikacji

Wyszukiwanie publikacji w trzech najważniejszych bazach informacji medycznej przeprowadzono 12 maja 2014 roku (Medline) i 16 maja 2014 roku (Embase i The Cochrane Library), uzyskując 417 doniesień naukowych w bazie Medline (Tabela 28), 3 280 prac w bazie Embase (Tabela 29) oraz 216 pozycji bibliograficznych w The Cochrane Library (w tym: 75 przeglądów systematycznych opracowanych przez The Cochrane Collaboration, 4 inne przeglądy, 127 badań klinicznych oraz 5 analiz ekonomicznych i 2 oceny technologii, a także 3 grupy Cochrane) (Tabela 30).

Pozostałe źródła informacji medycznej przeszukano w dniach 5-6 czerwca 2014 roku, uzyskując łącznie 803 pozycje bibliograficzne (wraz z powtórzeniami). W dniach 10-11 lipca 2014 r. przeszukano ponownie wybrane źródła informacji medycznej w celu aktualizacji wyszukiwania i odnaleziono 2 nowe doniesienia naukowe. (Tabela 31)

Tabela 28. Wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed)

Lp.	Zapytanie	Wynik
#58	<b>(#56 AND #57)</b>	<b>417</b>
#57	<b>(#37 AND #53)</b>	<b>1979</b>
#56	(#54 OR #55)	1676115
#55	(metaanalysis OR metaanalyses OR meta-analysis OR meta-analyses OR ((systematic OR systematically OR evidence-based OR scientific OR structured) AND (review OR overview OR review* OR search OR search*)) OR ((database OR database* OR search OR search* OR review OR review*) AND (medline OR pubmed OR cochrane OR embase OR central)))	629763
#54	(randomized OR randomised OR randomly OR random* OR RCT OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR "single-blind" OR "double-blind" OR "triple-blind" OR blinding OR open-label OR (controlled AND (trial OR study)))	1133492
#53	<b>(#38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52)</b>	<b>37040</b>
#52	acute AND (polyneuritis OR polyradiculoneuritis)	4438
#51	(ophthalmoplegia AND ataxia AND areflexia AND syndrome)	285
#50	((Miller AND Fisher) OR Miller-Fisher) AND (syndrome OR variant)	794
#49	„Miller Fisher Syndrome” [Mesh]	450
#48	acute AND autoimmune AND (neuropathy OR neuropathies)	265
#47	inflammatory AND (neuropathy OR neuropathies)	3814
#46	polyradiculoneuropathies	11770
#45	polyradiculoneuropathy	11756
#44	polyneuropathies	22002

Lp.	Zapytanie	Wynik
#43	polyneuropathy	28399
#42	Landry* AND paralysis	117
#41	Landry's paralysis	7291
#40	(Guillain Barre OR Guillain-Barre OR Guillain Barré OR Guillain-Barré OR Guillaine Barre OR Guillaine-Barre OR Guillaine Barré OR Guillaine-Barré OR Landry-Guillain-Barre)	7188
#39	GBS	5000
#38	"Guillain-Barre Syndrome"[Mesh]	3277
<b>#37</b>	<b>#35 OR #36</b>	<b>47896</b>
#36	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25)	13196
#35	#33 AND #34	47394
#34	(#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32)	776175
#33	intravenous OR IV OR i.v. OR intravenously OR intra venous OR into a vein OR "Administration, Intravenous"[Mesh]	930575
#32	(antibody OR antibodies OR IG OR IgG) AND replacement	7033
#31	immune globulin*	3761
#30	immune globulin	740397
#29	immunoglobulin*	298505
#28	immunoglobulin	771279
#27	immunoglobulin[MeSH Terms]	732239
#26	"Immunoglobulins"[Mesh]	732239
#25	Intratect	2
#24	Endobulin	11788
#23	Alphaglobin	11789
#22	VenoglobulinI	11786
#21	Venoglobulin-I	11787
#20	Venoglobulin	11788
#19	Venimmune	11786
#18	Intraglobin	11795
#17	GlobulinN	11787
#16	Globulin N	11832
#15	Globulin-N	11832
#14	Gamunex	11791
#13	Gammonativ	11787
#12	Iveegam	11786
#11	Gamimmune	11789

Lp.	Zapytanie	Wynik
#10	Gamimune	11791
#9	Sandoglobulin	11821
#8	"Ig VENA"	118
#7	Gammagard	11797
#6	Privigen	11792
#5	Kiovig	10
#4	Flebogammadif	2
#3	Flebogamma dif	11787
#2	Octagam	23
#1	IVIG	12971

Tabela 29. Wyszukiwanie w bazie Embase

Lp.	Zapytanie	Wynik
<b>#58</b>	<b>#56 AND #57</b>	<b>3280</b>
<b>#57</b>	<b>#37 AND #53</b>	<b>7750</b>
#56	#54 OR #55	8201071
#55	'metaanalysis'/exp OR metaanalysis OR 'metaanalyses'/exp OR metaanalyses OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' OR 'meta analyses' OR (systematic OR systematically OR 'evidence based'/exp OR 'evidence based' OR scientific OR structured AND ('review'/exp OR review OR overview OR review* OR search OR search*)) OR ('database'/exp OR database OR database* OR search OR search* OR 'review'/exp OR review OR review* AND ('medline'/exp OR medline OR 'pubmed'/exp OR pubmed OR cochrane OR 'embase'/exp OR embase OR central))	3608812
#54	randomized OR randomised OR randomly OR random* OR rct OR (singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl* AND (blind* OR mask*)) OR 'single-blind' OR 'double-blind' OR 'triple-blind' OR 'blinding'/exp OR blinding OR 'open label' OR (controlled AND (trial OR 'study'/exp OR study))	5048472
<b>#53</b>	<b>#38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52</b>	<b>54506</b>
#52	acute AND ('polyneuritis'/exp OR polyneuritis OR 'polyradiculoneuritis'/exp OR polyradiculoneuritis)	2205
#51	'ophthalmoplegia'/exp OR ophthalmoplegia AND ('ataxia'/exp OR ataxia) AND ('areflexia'/exp OR areflexia) AND ('syndrome'/exp OR syndrome)	350
#50	miller AND ('fisher'/exp OR fisher) OR 'miller fisher' AND ('syndrome'/exp OR syndrome OR variant)	866
#49	'miller fisher syndrome'/exp OR 'miller fisher syndrome'	10434
#48	acute AND autoimmune AND ('neuropathy'/exp OR neuropathy OR neuropathies)	1387
#47	inflammatory AND ('neuropathy'/exp OR neuropathy OR neuropathies)	20006
#46	polyradiculoneuropathies	74
#45	'polyradiculoneuropathy'/exp OR polyradiculoneuropathy	12505
#44	'polyneuropathies'/exp OR polyneuropathies	28437
#43	'polyneuropathy'/exp OR polyneuropathy	32386

Lp.	Zapytanie	Wynik
#42	landry* AND ('paralysis'/exp OR paralysis)	140
#41	landry AND ('paralysis'/exp OR paralysis)	139
#40	guillain AND barre OR 'guillain barre'/exp OR 'guillain barre' OR guillain AND barré OR 'guillain barré' OR guillaine AND barre OR 'guillaine barre' OR guillaine AND barré OR 'guillaine barré' OR 'landry guillain barre'	12477
#39	gbs	6427
#38	'guillain barre syndrome'/exp OR 'guillain barre syndrome'	12237
<b>#37</b>	<b>#35 OR #36</b>	<b>426300</b>
#36	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	425796
#35	#33 AND #34	1206
#34	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	540273
#33	'intravenous'/exp OR intravenous OR iv OR i.v. OR intravenously OR intra AND venous OR into AND a AND ('vein'/exp OR vein)	62431
#32	'antibody'/exp OR antibody OR 'antibodies'/exp OR antibodies OR 'ig'/exp OR ig OR 'igg'/exp OR igg AND replacement	12419
#31	immune AND globulin*	8814
#30	immune AND ('globulin'/exp OR globulin)	87139
#29	immunoglobulin*	506236
#28	'immunoglobulin'	511752
#27	'immunoglobulin'/exp OR 'immunoglobulin'	511752
#26	'immunoglobulins'/exp OR 'immunoglobulins'	370170
#25	intratect	30
#24	'endobulin'/exp OR endobulin	360747
#23	alphaglobin	9
#22	venoglobulini	0
#21	'venoglobulin i'/exp OR 'venoglobulin i'	360745
#20	'venoglobulin'/exp OR venoglobulin	360745
#19	venimmune	2
#18	'intraglobin'/exp OR intraglobin	1724
#17	globulinn	1
#16	'globulin'/exp OR globulin AND n	179853
#15	'globulin n'	75
#14	'gamunex'/exp OR gamunex	1667
#13	'gammonativ'/exp OR gammonativ	121654
#12	'iveegam'/exp OR iveegam	360745
#11	gamimmune	49

Lp.	Zapytanie	Wynik
#10	'gamimune'/exp OR gamimune	360746
#9	'sandoglobulin'/exp OR sandoglobulin	360748
#8	'ig vena'	27
#7	'gammagard'/exp OR gammagard	121662
#6	'privigen'/exp OR privigen	121655
#5	'kiovig'/exp OR kiovig	121654
#4	'flebogammadif'/exp OR flebogammadif	360745
#3	'flebogamma'/exp OR flebogamma AND dif	226
#2	'octagam'/exp OR octagam	121659
#1	ivig	8560

Tabela 30. Wyszukiwanie w bazie The Cochrane Library

Lp.	Zapytanie	Wynik
<b>#54</b>	<b><u>(#37 AND #53)</u></b>	<b><u>216</u></b>
<b>#53</b>	<b>(#38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52)</b>	<b>1205</b>
#52	acute AND (polyneuritis OR polyradiculoneuritis)	28
#51	(ophthalmoplegia AND ataxia AND areflexia AND syndrome)	1
#50	((Miller AND Fisher) OR Miller-Fisher) AND (syndrome OR variant)	53
#49	MeSH descriptor: [Miller Fisher Syndrome] explode all trees	1
#48	acute AND autoimmune AND (neuropathy OR neuropathies)	64
#47	inflammatory AND (neuropathy OR neuropathies)	343
#46	polyradiculoneuropathies	1
#45	polyradiculoneuropathy	148
#44	polyneuropathies	108
#43	polyneuropathy	476
#42	Landry* AND paralysis	5
#41	Landry's paralysis	1
#40	(Guillain Barre OR Guillain-Barre OR Guillain Barré OR Guillain-Barré OR Guillaîne Barre OR Guillaîne-Barre OR Guillaîne Barré OR Guillaîne-Barré OR Landry-Guillain-Barre)	236
#39	GBS	210
#38	MeSH descriptor: [Guillain-Barre Syndrome] explode all trees	40
<b>#37</b>	<b>#35 OR #36</b>	<b>3889</b>
#36	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25)	1455
#35	#33 AND #34	3146

Lp.	Zapytanie	Wynik
#34	(#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32)	17563
#33	intravenous OR IV OR i.v. OR intravenously OR intra venous OR into a vein	76650
#32	(antibody OR antibodies OR IG OR IgG) AND replacement	367
#31	immune globulin*	601
#30	immune globulin	597
#29	immunoglobulin*	8123
#28	immunoglobulin	7335
#27	MeSH descriptor: [Immunoglobulin] explode all trees	14697
#26	MeSH descriptor: [Immunoglobulins] explode all trees	14697
#25	Intratect	0
#24	Endobulin	10
#23	Alphaglobin	5
#22	Venoglobulinl	1
#21	Venoglobulin-I	5
#20	Venoglobulin	9
#19	Venimmune	2
#18	Intraglobin	11
#17	GlobulinN	1
#16	Globulin N	846
#15	Globulin-N	13
#14	Gamunex	19
#13	Gammonativ	3
#12	Iveegam	5
#11	Gamimmune	5
#10	Gamimune	17
#9	Sandoglobulin	45
#8	"Ig VENA"	0
#7	Gammagard	17
#6	Privigen	2
#5	Kiovig	1
#4	Flebogammadif	0
#3	Flebogamma dif	1
#2	Octagam	4
#1	IVIG	600



Tabela 31. Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej

Źródło	Sposób przeszukania / zapytanie	Wynik	
<b>Strony agencji HTA, w tym wybrane instytucje zrzeszone w INAHTA oraz pozostałe bazy i organizacje (wyszukiwanie: 5-6.06.2014 r.)</b>			
<i>Trip Database</i>	(Guillain-Barre Syndrome OR Guillain Barre Syndrome) AND (immunoglobulin OR IVIG OR immune globulin OR Octagam) (wyszukiwanie w zakładce <i>Guidelines</i> )	128	
NGC ( <i>National Guideline Clearinghouse</i> )	(Guillain-Barre Syndrome OR Guillain Barre Syndrome) immunoglobulin	32	171
SIGN ( <i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> )	Wyszukiwanie na stronie SIGN w zakładce <i>Guidelines</i>	0	
INAHTA ( <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> )	immunoglobulin IVIG Octagam Guillain-Barre Syndrome GBS	0 0 0 0 0	
CRD ( <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> )	Guillain-Barre OR Guillain Barre GBS Octagam	29 26 0	
NETSCC, HTA - NIHR <i>Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>	immunoglobulin IVIG Octagam Guillain-Barre Syndrome GBS	72 4 0 16 9	
NICE ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )	immunoglobulin IVIG Octagam Guillain-Barre Syndrome GBS	57 3 0 0 6	
CADTH ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )	immunoglobulin IVIG Octagam Guillain-Barre Syndrome GBS	11 7 0 1 0	
AWMSG ( <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> )	immunoglobulin Octagam	19 0	
SMC ( <i>Scottish Medicines Consortium</i> ); NHS Scotland	immunoglobulin Octagam	6 0	
AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) (aktualizacja wyszukiwania: 11.07.2014r.)	immunoglobulina immunoglobuliny immunoglobulinum Octagam plazmafereza plazmaferezy plazmaferezie	2 5 1 0 0 0 0	4 5 1 0 0 0 0
HAS ( <i>Haute Autorite de Sante</i> )	immunoglobuline humaine Octagam	112 24	
PBAC ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ); <i>Australian Government – Department of Health and Ageing</i>	Wyszukiwanie na stronie PBAC dla immunoglobulin w zakładce <i>Public Summary Documents by Product</i>	0	
<b>Strony rejestrów badań klinicznych (wyszukiwanie: 5-6.06.2014 r.)</b>			
Rejestr badań klinicznych <i>ClinicalTrials.gov</i>	(Guillain-Barre Syndrome OR Guillain Barre Syndrome)	25	

Źródło	Sposób przeszukania / zapytanie	Wynik	
Rejestr badań RCT ISRCTN Register ( <i>International Standard Randomised Controlled Trial Number Register</i> )	(Guillain-Barre Syndrome OR Guillain Barre Syndrome)	6	
<b>Strony towarzystw naukowych i organizacji właściwych dla typu ocenianego świadczenia i wskazania klinicznego (wyszukanie: 5-6.06.2014 r.)</b>			
EAN The European Academy of Neurology ( <a href="http://www.eaneurology.org/Guideline-Archive-by-topic.1358.0.html">http://www.eaneurology.org/Guideline-Archive-by-topic.1358.0.html</a> )	Wyszukanie na stronie internetowej (zakładka: EAN Guideline Archive)	1	
AANEM American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine ( <a href="http://www.aanem.org/Practice/Practice-Guidelines.aspx">http://www.aanem.org/Practice/Practice-Guidelines.aspx</a> )	Wyszukanie na stronie internetowej (zakładka: Practice Guidelines)	2	
AAN American Academy of Neurology ( <a href="https://www.aan.com/Guidelines/">https://www.aan.com/Guidelines/</a> )	Wyszukanie na stronie internetowej (zakładka: Guidelines)	3	
ABN The Association of British Neurologists ( <a href="http://www.theabn.org/">http://www.theabn.org/</a> )	Wyszukanie na stronie internetowej	0	
WFN World Federation of Neurology ( <a href="http://www.wfneurology.org">http://www.wfneurology.org</a> )	Wyszukanie na stronie internetowej	0	
CNSF The Canadian Neurological Sciences Federation ( <a href="http://www.cnsfederation.org/">http://www.cnsfederation.org/</a> )	Wyszukanie na stronie internetowej	0	
CNS Child Neurology Society <a href="http://www.childneurologysociety.org/">http://www.childneurologysociety.org/</a>	Wyszukanie na stronie internetowej	0	
PTN Polskie Towarzystwo Neurologiczne ( <a href="http://www.ptneuro.pl/">http://www.ptneuro.pl/</a> )	Wyszukanie na stronie internetowej	0	
PTND Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych ( <a href="http://www.ptnd.pl/">http://www.ptnd.pl/</a> )	Wyszukanie na stronie internetowej	0	
<b>Strony zawierające informacje dotyczące bezpieczeństwa produktów leczniczych (wyszukanie: 5-6.06.2014 r.)</b>			
URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) (aktualizacja wyszukiwania: 10.07.2014r.)	Wyszukanie dla produktów leczniczych - Octagam i Octagam 10% oraz inne immunoglobuliny ludzkie w zakładce "Komunikaty bezpieczeństwa"	2	2
EMA (Europejska Agencja Leków – <i>European Medicines Agency</i> ) (aktualizacja wyszukiwania: 10.07.2014r.)	Wyszukanie na stronie internetowej ( <i>immunoglobulin</i> w zakładce <i>Find medicine / nazwy handlowe poszczególnych produktów leczniczych</i> )	6	6
FDA (agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki – <i>Food and Drug Administration</i> ) (aktualizacja wyszukiwania: 10.07.2014r.)	immunoglobulin immune globulin octagam (wyszukanie na stronie FDA w zakładce <i>MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program</i> )	3 11 3	3 11 3

## 16.2. Szczegółowa charakterystyka i ocena wiarygodności badań randomizowanych

Tabela 32. Charakterystyka badania Diener 2001 [25]

Diener 2001	
<p><b>Typ badania:</b> RCT; III fazy            Badanie <i>superiority</i> (zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości IVIG nad PE)  <b>Porównanie:</b> IVIG vs PE</p>	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p><u>Kryteria włączenia:</u>            1. objawy GBS ciężkie lub o umiarkowanym nasileniu            2. objawy GBS utrzymujące się krócej niż 14 dni</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u>            Brak informacji</p>
Metodyka badania	
<p><b>Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja</b></p>	<p>Randomizacja komputerowa<sup>b</sup></p>
<p><b>Zaślepienie próby</b></p>	<p>Brak zaślepienia</p>
<p><b>Ukrycie kodu alokacji</b></p>	<p>Prawidłowe<sup>b</sup></p>
<p><b>Podtyp badania wg Wytucznych AOTM</b></p>	<p>IIA</p>
<p><b>Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)</b></p>	<p>3</p>
<p><b>Typ analizy wyników</b></p>	<p><b>Skuteczność:</b> PP - pacjenci, którzy ukończyli odpowiedni okres obserwacji;  <b>Bezpieczeństwo:</b> ITT - wszyscy pacjenci przydzieleni do grup, którzy otrzymali leczenie</p>
<p><b>% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem</b></p>	<p>Podano szczegółowe dane odnośnie do liczby osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem wraz z przyczynami.            4 (17,4%) (3 – brak skuteczności, 1 - SAE) vs 9 (34,6%) (3 – brak skuteczności, 1 – nawrót choroby, 2 – decyzja pacjenta, 1 – utrata z okresu follow-up, 2 - SAE) pacjentów poddanych interwencji (IVIG vs PE) nie ukończyło okresu obserwacji.            Dodatkowo 2 pacjentów zrandomizowanych do IVIG nie otrzymało leczenia.</p>
<p><b>Miejsce badania</b></p>	<p>wieloośrodkowe (26 ośrodków); Niemcy</p>
<p><b>Źródła finansowania badania</b></p>	<p>IVIG (Gammonativ®) dostarczone zostały przez Pharmacia &amp; Upjohn, Plasma Products, Sztokholm, Szwecja; kolumny do immunoadsorbpcji dostarczyła firma Diamed, Niemcy; badanie było dofinansowane z grantu Pharmacia &amp; Upjohn, Szwecja</p>
<p><b>Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)</b></p>	<p>zmiana wyniku w skali niesprawności, poprawa o <math>\geq 1</math> stopień w skali niesprawności, czas od wystąpienia objawów choroby do poprawy o 1 stopień, okres zaintubowania, czas od randomizacji do uzyskania wyniku 1 w skali niesprawności, poprawa w skali ADL, zdolności motoryczne, AE, ciężkie AE, AE związane z leczeniem, zgony, utrata z powodu braku skuteczności, utrata z powodu AE, nawrót choroby, długość hospitalizacji i rehabilitacji</p>
Wiarygodność badania – ocena w skali Jadad	
<p>Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?</p>	<p>TAK</p>
<p>Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie?</p>	<p>NIE</p>
<p>Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty osób z okresu obserwacji?</p>	<p>TAK</p>
<p>Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa?</p>	<p>TAK</p>
<p>Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa?</p>	<p>NIE</p>
<p>Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa?</p>	<p>NIE</p>
<p>Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa?</p>	<p>NIE</p>
<p><b>SUMA punktów:</b></p>	<p><b>3/5</b></p>
Charakterystyka populacji	

Diener 2001				
Cecha / parametr	Ogółem	IVIG	PE	Wartość p*
Liczba osób	76 <sup>a</sup>	25	26	ND
Wiek	bd	bd	bd	bd
Liczba (%) mężczyzn	bd	bd	bd	bd
Poziom niesprawności	bd	bd	bd	bd
Liczba dni z objawami	bd	bd	bd	bd
Liczba osób wymagających mechanicznej wentylacji	bd	bd	bd	bd
Charakterystyka procedur / schemat leczenia				
Interwencja	<b>IVIG</b> (Gammonative® 0,4 g/kg m.c./dzień przez 5 kolejnych dni – łączna dawka: 2 g/kg m.c.)			
Komparator	<b>PE</b> (5 zabiegów wymiany osocza 40-50 ml osocza/kg w okresie 14 dni – łączna objętość wymienionego osocza 200-250 ml/kg) <sup>b</sup>			
Okres obserwacji	planowany okres obserwacji: 12 miesięcy			
Dodatkowe informacje / uwagi				
<p>* - wartość p dla różnicy pomiędzy grupami (IVIG vs PE)</p> <p>a - 25 pacjentów zostało przydzielonych do 3 grupy - immunoadsorpcja (w analizie nie uwzględniono wyników dla tej grupy).</p> <p>Planowano włączyć do badania 279 pacjentów. Rekrutację przerwano z powodu coraz mniejszej liczby pacjentów kierowanych do większych centrów/oddziałów neurologicznych (pacjenci leczeni IVIG w mniejszych szpitalach, po tym jak potwierdzono skuteczność tej metody leczenia).</p> <p>b - na podstawie przeglądu The Cochrane Collaboration</p>				

Tabela 33. Charakterystyka badania El-Bayoumi 2011 [26]

El-Bayoumi 2011	
<b>Typ badania:</b> RCT Badanie <i>superiority</i> (zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości IVIG nad PE) <b>Porównanie:</b> IVIG vs PE	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<b>Kryteria włączenia:</b> 1. dzieci z GBS wymagające mechanicznej wentylacji (ciężka postać choroby) 2. diagnoza GBS zgodna z kryteriami van Doorn 3. początek osłabienia mięśni w okresie 14 dni przed włączeniem do badania	<b>Kryteria wykluczenia:</b> 1. okres osłabienia mięśni, od pojawienia się objawów do rozpoczęcia mechanicznej wentylacji, trwający >14 dni 2. rozpoczęcie IVIG lub PE przed włączeniem do badania
Metodyka badania	
<b>Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja</b>	Randomizacja za pomocą systemu komputerowego (tabela liczb losowych)
<b>Zaślepienie próby</b>	Brak zaślepienia Decyzja o podjęciu, odstawieniu i zakończeniu mechanicznej wentylacji podejmowana niezależnie przez konsultanta wg obowiązujących wytycznych
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Nie opisano
<b>Podtyp badania wg Wytycznych AOTM</b>	IIA
<b>Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)</b>	2
<b>Typ analizy wyników</b>	<b>Skuteczność / bezpieczeństwo:</b> ITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani do grup)
<b>% osób, które przestały uczestniczyć w</b>	Brak informacji

El-Bayoumi 2011				
badaniu przed jego zakończeniem				
Miejsce badania		jednośrodkowe; Egipt		
Źródła finansowania badania		Badanie finansowane przez ośrodek badawczy (szpital uniwersytecki)		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)		Długość okresu mechanicznej wentylacji, długość pobytu na oddziale intensywnej terapii, % pacjentów mogących samodzielnie przejść 10 metrów, AE związane z leczeniem, zgony		
Wiarygodność badania – ocena w skali Jadad				
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?				TAK
Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie?				NIE
Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty osób z okresu obserwacji?				NIE
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa?				TAK
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa?				NIE
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa?				NIE
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa?				NIE
<b>SUMA punktów:</b>				<b>2/5</b>
Charakterystyka populacji				
Cecha / parametr	Ogółem	IVIG	PE	Wartość p*
Liczba osób	41	20	21	ND
Wiek (w miesiącach) – mediana (SD) [zakres]	[49-143]	106,0 (22,8)	96,0 (32,8)	0,764
Masa ciała (kg) – mediana (SD)	bd	32,5 (7,0)	29,0 (10,1)	0,764
Liczba (%) mężczyzn	bd	bd	bd	bd
Poziom niesprawności	bd	bd	bd	bd
Liczba dni z objawami do momentu mechanicznej wentylacji – mediana (SD)	bd	9,0 (2,7)	9,0 (2,8)	0,854
Liczba (%) osób wymagających mechanicznej wentylacji	41	20 (100)	21 (100)	ND
Charakterystyka procedur / schemat leczenia				
Interwencja	<b>IVIG</b> (0,4 g/kg m.c./dzień przez 5 dni – łączna dawka: 2 g/kg m.c.)			
Komparator	<b>PE</b> (5 zabiegów wymiany osocza w ciągu 5 dni)			
Okres obserwacji	Obserwacja w czasie pobytu na oddziale intensywnej terapii			
Dodatkowe informacje / uwagi				
* - wartość p dla różnicy pomiędzy grupami (IVIG vs PE)				

Tabela 34. Charakterystyka badania PSGBS Study Group 1997 (PSGBS 1997) [30]

PSGBS Study Group 1997 (PSGBS 1997)	
<p><b>Typ badania:</b> RCT</p> <p>Badanie <i>superiority</i> (zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości IVIG nad PE) oraz <i>equivalence</i> (zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie równoważności IVIG i PE)</p> <p><b>Porównanie:</b> IVIG vs PE</p>	
<p><b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b></p>	

PSGBS Study Group 1997 (PSGBS 1997)				
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. diagnoza GBS postawiona przez wykwalifikowanego neurologa</li> <li>2. spełnienie ogólnie przyjętych diagnostycznych kryteriów klinicznych i z badania płynu mózgowo-rdzeniowego</li> <li>3. ciężka postać choroby (niezbędna pomoc przy chodzeniu lub większe nasilenie deficytu) – stopień <math>\geq 3</math> w skali niesprawności</li> <li>4. wiek powyżej 16 lat</li> <li>5. początek objawów neuropatycznych w okresie ostatnich 14 dni</li> </ol>		<p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. nietypowe postacie zespołu Guillain-Barre</li> <li>2. inne, występujące wcześniej, poważne choroby</li> <li>3. przeciwwskazania do PE lub IVIG</li> </ol>		
Metodyka badania				
<b>Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja</b>	Randomizacja centralna za pomocą systemu komputerowego (zamknięte koperty sekwencyjnie ponumerowane przygotowane przez statystyka biorącego udział w badaniu)			
<b>Zaślepienie próby</b>	Brak podwójnego zaślepienia próby (badacze analizujący wyniki nie znali przypisania pacjentów do grup)			
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe			
<b>Podtyp badania wg Wytucznych AOTM</b>	IIA			
<b>Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)</b>	3			
<b>Typ analizy wyników</b>	<b>Skuteczność / bezpieczeństwo:</b> ITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani do grup)			
<b>% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem</b>	Podano szczegółowe dane odnośnie do liczby osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem wraz z przyczynami. Wszyscy pacjenci ukończyli 4-tyg. okres obserwacji dla I-rzędowego punktu końcowego. 3 (2,3%) vs 7 (5,8%) pacjentów poddanych interwencji (IVIG vs PE) nie ukończyło 48-tyg. okresu obserwacji.			
<b>Miejsce badania</b>	wieloośrodkowe (38 ośrodków); międzynarodowe (11 krajów)			
<b>Źródła finansowania badania</b>	Badanie finansowane przez Sandoz			
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)</b>	poprawa w skali niesprawności ( <i>disability grade</i> oraz <i>arm grade</i> ), pojemność życiowa, brak zdolności do samodzielnego chodzenia, czas od randomizacji do odzyskania zdolności samodzielnego chodzenia, czas do zakończenia mechanicznej wentylacji, wskaźnik powrotu do zdrowia, zgony, AE związane z leczeniem, poszczególne AE, przedterminowe zakończenie terapii, nawrót choroby, długość hospitalizacji, okres czasu do powrotu do pracy			
Wiarygodność badania – ocena w skali Jadad				
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?				TAK
Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie?				NIE
Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty osób z okresu obserwacji?				TAK
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa?				TAK
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa?				NIE
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa?				NIE
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa?				NIE
<b>SUMA punktów:</b>				<b>3/5</b>
Charakterystyka populacji				
<b>Cecha / parametr</b>	<b>Ogółem</b>	<b>IVIG</b>	<b>PE</b>	<b>Wartość p*</b>
Liczba osób	379 <sup>a</sup>	130	121	ND
Wiek (w latach) – średnia (SD)	bd	51,5 (17,9)	51,0 (16,5)	NS
Liczba (%) mężczyzn	225 (59,4)	79 (60,8)	74 (61,2)	NS
Poziom niesprawności ( <i>disability grade</i> ) – średnia (SD)	bd	4,0 (0,5)	3,9 (0,5)	NS

PSGBS Study Group 1997 (PSGBS 1997)				
Poziom niesprawności ( <i>arm grade</i> ) – średnia (SD)	bd	2,0 (0,9)	2,0 (0,9)	NS
Liczba dni z objawami neuropatii do momentu randomizacji	bd	6,4 (3,2)	6,9 (3,2)	NS
Liczba (%) osób wymagających mechanicznej wentylacji	bd	15 (11,5)	12 (9,9)	NS
Charakterystyka procedur / schemat leczenia				
Interwencja	<b>IVIG</b> (Sandoglobulin® 0,4 g/kg m.c./dzień przez 5 dni – łączna dawka: 2 g/kg m.c.) 127 pacjentów otrzymało >75% IVIG; 3 pacjentów otrzymało <75% planowanych dawek IVIG			
Komparator	<b>PE</b> (5 zabiegów wymiany osocza 50 ml osocza/kg w okresie 8-13 dni – łączna objętość wymienionego osocza 250 ml/kg; w razie nieosiągnięcia łącznej objętości 250 ml/kg dodatkowy szósty zabieg) 103 pacjentów otrzymało >75% PE; 18 pacjentów otrzymało <75% planowanych dawek PE			
Okres obserwacji	planowany okres obserwacji: 48 tygodni			
Dodatkowe informacje / uwagi				
<p>* - wartość p dla różnicy pomiędzy grupami (IVIG vs PE)            a – 128 pacjentów zostało przydzielonych do 3 grupy - terapia łączona PE + IVIG (wyników dla tej grupy nie uwzględniono w niniejszej analizie).            Leczenie rozpoczęto do 8 godz. od randomizacji. Stosowanie dodatkowo steroidów w leczeniu GBS było nie zalecane.            Ponowne leczenie było możliwe w przypadku nawrotu choroby definiowanego jako wzrost o <math>\geq 1</math> stopień w skali niesprawności przez <math>\geq 1</math> tydzień, po tym jak wynik był stabilny lub poprawił się o <math>\geq 1</math> stopień przez <math>\geq 1</math> tydzień.</p>				

Tabela 35. Charakterystyka badania van der Meche 1992 [31, 27, 29, 32, 33]

van der Meche 1992	
<b>Typ badania:</b> RCT Badanie <i>superiority</i> (zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości IVIG nad PE) oraz <i>equivalence</i> (zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie równoważności IVIG i PE) <b>Porównanie:</b> IVIG vs PE	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<b>Kryteria włączenia:</b> 1. ostra postać GBS 2. niemożność przejścia 10 m bez pomocy 3. objawy neuropatii trwające nie dłużej niż 14 dni	<b>Kryteria wykluczenia:</b> 1. wiek <4 lat 2. GBS w historii 3. wcześniejsze poważne reakcje alergiczne na prawidłowo dopasowane preparaty krwi 4. znany izolowany niedobór IgA 5. ciąża 6. stosowanie leków immunosupresyjnych 7. ciężkie choroby współistniejące 8. niezdolność do podania się obserwacji przez 6 miesięcy
Metodyka badania	
<b>Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja</b>	Randomizacja centralna (telefoniczna; 24-godzinny system komputerowy); przydział do grup metodą blokową – 6 elementów w bloku) / stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy
<b>Zaślepienie próby</b>	Brak podwójnego zaślepienia próby (ocena funkcji motorycznych była dokonywana, oprócz lekarza prowadzącego, także przez koordynatora nieznanego przydziału do poszczególnych grup)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe (randomizacja telefoniczna; wielkość bloków randomizacji nie była znana badaczom w ośrodkach)
<b>Podtyp badania wg Wytucznych AOTM</b>	IIA
<b>Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)</b>	3

van der Meche 1992				
<b>Typ analizy wyników</b>	<b>Skuteczność / bezpieczeństwo:</b> ITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani do grup)			
<b>% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem</b>	Podano szczegółowe dane odnośnie do liczby osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem wraz z przyczynami. 1 pacjent z grupy PE nie ukończył okresu obserwacji (utrata z okresu follow-up po 10 tyg.)			
<b>Miejsce badania</b>	wieloośrodkowe (16 ośrodków); Holandia			
<b>Źródła finansowania badania</b>	Badanie wsparte finansowo przez Baxter Healthcare Corporation, Hyland Division oraz amerykański Czerwony Krzyż			
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniające punkty końcowe)</b>	Poprawa o $\geq 1$ stopień w skali oceniającej funkcje motoryczne, zmiana wyniku w 7-stopniowej skali funkcji motorycznych, siła mięśniowa, czas do poprawy w skali oceniającej funkcje motoryczne o 1 stopień, czas do odzyskania zdolności samodzielnego chodzenia, czas do zakończenia mechanicznej wentylacji, konieczność zastosowania mechanicznej wentylacji, AE, AE związane z leczeniem, zgony, mnogie komplikacje, nawrót choroby, niezastosowanie całego zaplanowanego leczenia			
Wiarygodność badania – ocena w skali Jadad				
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?				TAK
Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie?				NIE
Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty osób z okresu obserwacji?				TAK
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa?				TAK
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa?				NIE
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa?				NIE
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa?				NIE
<b>SUMA punktów:</b>				<b>3/5</b>
Charakterystyka populacji				
Cecha / parametr	Ogółem	IVIG	PE	Wartość p*
Liczba osób	147	74	73	ND
Wiek (w latach) – średnia (SD)	47,5 (19,2)	46,2 (19,3)	48,8 (19,2)	0,39
Liczba (%) mężczyzn	bd	bd	bd	bd
Wynik w skali oceniającej funkcje motoryczne – n (%):				
3	29 (20)	13 (18)	16 (22)	0,74
4	93 (63)	49 (66)	44 (60)	
5	25 (17)	12 (16)	13 (18)	
Objawy choroby $\leq 7$ dni – n (%)	107 (73)	56 (76)	51 (70)	0,22
Liczba (%) osób wymagających mechanicznej wentylacji w dniu randomizacji	28 (19)	13 (18)	15 (21)	0,65
Charakterystyka procedur / schemat leczenia				
Interwencja	<b>IVIG</b> (Gammagard 0,4 g/kg m.c./dzień przez 5 kolejnych dni – łączna dawka: 2 g/kg m.c.)			
Komparator	<b>PE</b> (5 zabiegów wymiany osocza 40-50 ml osocza/kg w okresie 7-14 dni - łączna objętość wymienionego osocza 200-250 ml/kg)			
Okres obserwacji	6 miesięcy			
Dodatkowe informacje / uwagi				
* - wartość p dla różnicy pomiędzy grupami (IVIG vs PE) Dopuszczono w protokole podanie interwencji kolejny raz w przypadku nawrotu objawów choroby.				



Tabela 36. Charakterystyka badania Nomura 2001 [28] <sup>a</sup>

Nomura 2001 <sup>a</sup>				
<b>Typ badania:</b> RCT Badanie <i>superiority</i> (zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości IVIG nad PE) <b>Porównanie:</b> IVIG vs PE				
<b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b>				
<u>Kryteria włączenia:</u> Brak informacji		<u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak informacji		
<b>Metodyka badania</b>				
<b>Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja</b>	Randomizacja / brak opisu metody randomizacji			
<b>Zaślepienie próby</b>	Brak zaślepienia			
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Nie opisano			
<b>Podtyp badania wg Wytucznych AOTM</b>	IIA			
<b>Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)</b>	2			
<b>Typ analizy wyników</b>	Skuteczność / bezpieczeństwo: PP - wszyscy pacjenci zrandomizowani do grup, którzy nie zostali utraceni z okresu follow-up (n=47; IVIG=23, PE=24)			
<b>% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem</b>	Podano szczegółowe dane odnośnie do liczby osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem. 2 pacjent z grupy PE oraz 4 pacjentów z grupy IVIG nie ukończyło okresu obserwacji.			
<b>Miejsce badania</b>	wieloośrodkowe / Japonia			
<b>Źródła finansowania badania</b>	Badanie wsparte finansowo przez firmę farmaceutyczną			
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)</b>	zmiana wyniku w skali niesprawności, poprawa o $\geq 1$ stopień w skali niesprawności, czas do uzyskania poprawy o 1 stopień w skali niesprawności, czas do uzyskania poprawy o 2 stopnie w skali niesprawności, zgony, nawrót choroby, AE związane z leczeniem, zakończenie terapii przedterminowo			
<b>Wiarygodność badania – ocena w skali Jadad</b>				
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?				TAK
Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie?				NIE
Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty osób z okresu obserwacji?				TAK
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa?				NIE
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa?				NIE
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa?				NIE
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa?				NIE
<b>SUMA punktów:</b>				<b>2/5</b>
<b>Charakterystyka populacji</b>				
<b>Cecha / parametr</b>	<b>Ogółem</b>	<b>IVIG</b>	<b>PE</b>	<b>Wartość p*</b>
Liczba osób	53	27	26	ND
Wiek (w latach) – średnia (SD)	dorośli	36 (12)	45 (12)	<0,05
Liczba (%) mężczyzn	bd	bd	bd	bd
Poziom niesprawności	bd	bd	bd	bd
Liczba dni z objawami	bd	bd	bd	bd

Nomura 2001 <sup>a</sup>				
Liczba osób wymagających mechanicznej wentylacji	bd	bd	bd	bd
Charakterystyka procedur / schemat leczenia				
Interwencja	<b>IVIG</b> (Teijin brand 0,4 g/kg m.c./dzień przez 5 kolejnych dni – łączna dawka: 2 g/kg m.c.)			
Komparator	<b>PE</b> (do 7 zabiegów wymiany osocza w okresie 4 tyg. - łączna objętość wymienionego osocza 200-250 ml/kg)			
Okres obserwacji	3 miesiące			
Dodatkowe informacje / uwagi				
* - wartość p dla różnicy pomiędzy grupami (IVIG vs PE) <sup>a</sup> – publikacja w języku japońskim; przedstawiono dane zawarte w przeglądzie The Cochrane Collaboration w ramach którego praca została przetłumaczona na język angielski				

### 16.3. Wytyczne i rekomendacje kliniczne oraz rekomendacje finansowe

Zestawienie odnalezionych wytycznych i rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w leczeniu pacjentów z GBS oraz rekomendacji i decyzji finansowych dla immunoglobulin w podaniu dożylnym stosowanych w leczeniu pacjentów z GBS przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [5].

### 16.4. Doniesienia naukowe wykluczone z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia

Tabela 37. Zestawienie doniesień naukowych wykluczonych z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia

Lp.	Autor	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
1.	Baranwal AK, Ravi RN, Singh R.	Exchange transfusion: a low-cost alternative for severe childhood Guillain-Barré syndrome.	J Child Neurol. 2006 Nov;21(11):960-5.	Niezgodna z kryteriami włączenia interwencja (transfuzja wymienna)
2.	Bernsen RA, Jager AE, Meché FG, Suurmeijer TP.	How Guillain-Barre patients experience their functioning after 1 year.	Acta neurologica Scandinavica; 2005; 112 (1): 51-6.	Niezgodna z kryteriami włączenia interwencja (IVIG + placebo vs IVIG + metyloprednizolon)
3.	Bril V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K.	Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome.	Neurology 1996 Jan;46(1):100-3.	Niezgodna z kryteriami włączenia interwencja (IVIG 0,5 g/kg m.c./dzień przez 4 kolejne dni)
4.	Cornblath DR, Hughes RA.	Treatment for Guillain-Barré syndrome.	Ann Neurol. 2009 Nov;66(5):569-70.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (artykuł redakcyjny)
5.	Cornblath DR, Hughes RA.	Guillain-Barré syndrome: the evolution of therapy.	Journal of neurology; 1994 241:6(404-405).	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (list do redakcji)
6.	DiMario FJ Jr.	Intravenous immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: a randomized trial.	Pediatrics. 2005 Jul;116(1):226-8.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (komentarz)

Lp.	Autor	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
7.	Gürses N, Uysal S, Cetinkaya F, İşlek I, Kalayci AG.	Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barre syndrome.	Scand J Infect Dis. 1995;27(3):241-3.	Niezgodny z kryteriami włączenia komparator (IVIG 1 g/kg m.c./dzień przez 2 dni vs obserwacja)
8.	Harel M. Shoenfeld Y.	Intravenous immunoglobulin and Guillain-Barré syndrome.	Clinical Reviews in Allergy and Immunology (2005) 29:3 (281-288).	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (przegląd niesystematyczny)
9.	Haupt WF, Birkmann C, van der Ven C, Pawlik G.	Apheresis and selective adsorption plus immunoglobulin treatment in Guillain-Barré syndrome.	Ther Apher. 2000 Jun;4(3):198-200.	Niezgodna z kryteriami włączenia interwencja (PE vs absorpcja selektywna vs absorpcja selektywna +IVIG)
10.	Haupt WF, Borberg H, Rosenow F.	Pilot study of a new treatment concept for acute Guillain-Barré syndrome.	Transfus Sci. 1995 Jun;16(2):139-44.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (badanie nierandomizowane)
11.	Haupt WF, Rosenow F, van der Ven C, Borberg H, Pawlik G.	Sequential treatment of Guillain-Barré syndrome with extracorporeal elimination and intravenous immunoglobulin.	J Neurol Sci. 1996 May;137(2):145-9.	Niezgodna z kryteriami włączenia interwencja (PE vs absorpcja selektywna vs absorpcja selektywna +IVIG)
12.	Haupt WF, Rosenow F, van der Ven C, Borberg H, Pawlik G.	Sequential treatment of Guillain-Barré syndrome with extracorporeal elimination and intravenous immunoglobulin.	Ther Apher. 1997 Feb;1(1):55-7.	Niezgodna z kryteriami włączenia interwencja (PE vs absorpcja selektywna vs absorpcja selektywna +IVIG)
13.	Hosokawa T, Hamaguchi K, Tomioka R, et al.	Comparative study of efficacy of plasma exchange versus intravenous gammaglobulin treatment on acute postinfectious polyradiculoneuropathy: a preliminary report.	Ther Apher. 1998 Nov;2(4):288-91.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (badanie nierandomizowane)
14.	Hughes R.A.C. Pritchard J. Hadden R.D.M.	Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome.	Journal of the Peripheral Nervous System (2011) 16 SUPPL. 3 (S57-S58).	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (abstrakt konferencyjny)
15.	Hughes R.A.C. Raphael J.-C. Van Doorn P.A.	The use of immunoglobulines in Guillain-Barré syndrome.	Revista Chilena de Neuro-Psiquiatria (2007) 45:1 (59-64).	Niezgodny z kryteriami włączenia język publikacji (publikacja w języku hiszpańskim)
16.	Hughes RA, Hadden RD, Rees JH, Swan AV.	The Italian Guillain-Barré Study Group. The prognosis and main prognostic indicators of Guillain-Barré syndrome: a multicentre prospective study of 297 patients.	Brain. 1998 Apr;121 (Pt 4):767-9.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (listy do redakcji)
17.	Hughes RA.	Give or take? Intravenous immunoglobulin or plasma exchange for Guillain-Barré syndrome.	Crit Care. 2011 Jul 28;15(4):174.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (komentarz)
18.	Hughes RA.	Intravenous IgG in Guillain-Barré syndrome.	BMJ. 1996 Aug 17;313(7054):376-7.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (praca poglądowa)
19.	Hughes RA.	Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome.	Ther Apher. 1997 May;1(2):129-30.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (praca poglądowa)
20.	Kleyweg RP, Meche PGA, Schmitz PIM	A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in the Guillain-Barre syndrome	Transfusion medicine (Oxford, England), 1993, 3(Suppl 1), 9.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (abstrakt konferencyjny)

Lp.	Autor	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
21.	Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI.	A randomized trial comparing intravenous immunoglobulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome.	Transfus Sci. 1994 Dec;15(4):389-92.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (sprawozdanie z konferencji dotyczące m.in. uwzględnionego w analizie badania van der Meche 1992)
22.	Kloss TM, Haupt WF, Philipp T, Diener HC.	[Therapy of acute Guillain-Barré syndrome. A national multicenter study].	Nervenarzt. 1994 Dec;65(12):881-3.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (doniesienie o trwającym RCT, bez wyników)
23.	Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Mönning JS.	Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: a randomized trial.	Pediatrics. 2005 Jul;116(1):8-14.	Niezgodny z kryteriami włączenia komparator (1 badanie: IVIG 1 g/kg m.c./dzień przez 2 dni vs brak leczenia; 2 badanie: IVIG 1 g/kg m.c./dzień przez 2 dni vs IVIG 0,4 g/kg m.c./dzień przez 5 dni)
24.	Kuitwaard K, de Gelder J, Tio-Gillen AP, et al.	Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barré syndrome.	Ann Neurol. 2009 Nov;66(5):597-603.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (badanie bez grupy kontrolnej; analizowano wyłącznie pacjentów leczonych IVIG)
25.	Kuitwaard K. De Gelder J. Tio-Gillen A.P. Hop W.C.J. Van Gelder T. Van Toorenenbergen A.W. Van Doorn P.A. Jacobs B.C.	Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barré syndrome.	Journal of the Peripheral Nervous System (2009) 14 SUPPL. 2 (82).	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (abstrakt konferencyjny)
26.	Li HF, Xie YC.	Guillain-Barré syndrome.	Lancet Neurol. 2008 Dec;7(12):1081-2; author reply 1083-5.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (listy do redakcji)
27.	Netto AB, Kulkarni GB, Taly AB, Rao GU, Periyavan S, Rao S.	A comparison of immunomodulation therapies in mechanically ventilated patients with Guillain-Barré syndrome.	J Clin Neurosci. 2012 Dec;19(12):1664-7.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (badanie retrospektywne)
28.	Rajabally YA.	Treatment of Guillain-Barré syndrome: a review.	Inflamm Allergy Drug Targets. 2012 Aug 1;11(4):330-4.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (przegląd niesystematyczny)
29.	Raphael J.-C, Sharshar T.	Guillain-Barré syndrome: Epidemiological, clinical and therapeutic insight T.	Annales de Medecine Interne (2000) 151: SUPPL. 1 (1S35-1S40).	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (przegląd niesystematyczny)
30.	Raphael J.-C. Chevret S. Jars-Guincestre M.-C. Chastang C. Gajdos.	Guillain-Barré syndrome: Respective indications of plasma exchange and immunoglobulins.	Annales de Medecine Interne (1993) 144:8 (526-531).	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (przegląd niesystematyczny)
31.	Raphael JC, Chevret S, Auriant I, Sharshar T, Bouget J, Bolgert F.	Treatment of the adult Guillain-Barré syndrome: indications for plasma exchange.	Transfus Sci. 1999 Feb;20(1):53-61.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (przegląd niesystematyczny)
32.	Raphael JC, Chevret S, Harboun M, Jars-Guincestre MC; French GBS Cooperative Group.	Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barré syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Aug;71(2):235-8.	Niezgodny z kryteriami włączenia komparator (IVIG 0,4 g/kg m.c./dzień przez 3 dni vs IVIG 0,4 g/kg m.c./dzień przez 6 dni)
33.	Ravasio A, Pasquinelli M, Currò Dossi B, et al.	High dose intravenous immune globulins and plasma exchange in Guillain-Barré Syndrome.	Ital J Neurol Sci. 1995 Oct;16(7):487-92.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (badanie nierandomizowane)

Lp.	Autor	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
34.	Sarada C. Nair M. Kuruville A. Sarma S.P.	Small-volume plasma exchange is as effective as large-volume exchange and IV immuno globulins in the treatment of Guillain-Barré syndrome.	Journal of the Peripheral Nervous System (2010) 15:3 (277-278).	Nie zgodna z kryteriami włączenia metodyka (abstrakt konferencyjny)
35.	Shahar E, Leiderman M.	Outcome of severe Guillain-Barré syndrome in children: comparison between untreated cases versus gamma-globulin therapy.	Clin Neuropharmacol. 2003 Mar-Apr;26(2):84-7.	Nie zgodna z kryteriami włączenia metodyka (badanie retrospektywne)
36.	Shahar E.	Current therapeutic options in severe Guillain-Barré syndrome.	Clin Neuropharmacol. 2006 Jan-Feb;29(1):45-51.	Nie zgodna z kryteriami włączenia metodyka (przegląd niesystematyczny)
37.	The Dutch Guillain-Barre Study Group.	Treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose immune globulins combined with methylprednisolone: a pilot study.	Ann Neurol. 1994 Jun;35(6):749-52.	Nie zgodna z kryteriami włączenia interwencja (IVIG + placebo vs IVIG + metyloprednizolon)
38.	Urtasun M, López de Munain A, Carrera N, Martí-Massó JF, López de Dicastillo G, Mozo C.	High-dose intravenous immune globulin in the management of severe Guillain-Barre syndrome.	Ann Pharmacother. 1992 Jan;26(1):32-3.	Nie zgodna z kryteriami włączenia metodyka (badanie retrospektywne, seria przypadków)
39.	van der Meché FG, van Doorn PA, Schmitz PI.	Intravenous immunoglobulin versus plasma exchange in Guillain-Barré syndrome.	Neurology. 1993 Dec;43(12):2730; author reply 2730-1.	Nie zgodna z kryteriami włączenia metodyka (listy do redakcji)
40.	Van Doorn P.A. Walgaard C. Jacobs B.C. Steyerberg E.W. Cornblath D.R.	International second IVIg dose in Guillain-Barré syndrome patients with a poor prognosis (I SID-GBS trial).	Journal of the Peripheral Nervous System (2010) 15:3 (283).	Nie zgodna z kryteriami włączenia metodyka (abstrakt konferencyjny)
41.	van Doorn PA, Kuitwaard K, Walgaard C, van Koningsveld R, Ruts L, Jacobs BC.	IVIG treatment and prognosis in Guillain-Barré syndrome.	J Clin Immunol. 2010 May;30 Suppl 1:S74-8.	Nie zgodna z kryteriami włączenia metodyka (praca poglądowa)
42.	Visser LH, Meché FG, Meulstee J, Doorn PA.	Risk factors for treatment related clinical fluctuations in Guillain-Barré syndrome.	Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry; 1998; 64: 2; 242-4.	Nie zgodna z kryteriami włączenia metodyka (praca poglądowa; analiza wtórna)
43.	Visser LH, Schmitz PIM, Meulstee J, Doorn PA, Mche FGA.	Prognostic factors of Guillain-Barre syndrome after intravenous immunoglobulin or plasma exchange.	Neurology; 1999; 53; 598-604.	Nie zgodna z kryteriami włączenia metodyka (praca poglądowa; analiza wtórna)
44.	Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR.	Guillain-Barré syndrome: an update.	J Clin Neurosci. 2009 Jun;16(6):733-41.	Nie zgodna z kryteriami włączenia metodyka (przegląd niesystematyczny)
45.	Walgaard C. Jacobs B.C. Cornblath D.R. Steyerberg E.W. Van Doorn P.A.	Second IVIG dose for Guillain-Barré syndrome with poor prognosis: A double-blind, randomized controlled trial.	Journal of the Peripheral Nervous System (2011) 16 SUPPL. 3 (S146-S147).	Nie zgodna z kryteriami włączenia metodyka (abstrakt konferencyjny)
46.	Walgaard C. Jacobs B.C. Cornblath D.R. Steyerberg E.W. Van Doorn P.A.	Second IVIg dose for Guillain-Barré syndrome with poor prognosis: A double-blind, randomized, controlled trial.	Journal of the Peripheral Nervous System (2012) 17:2 (280).	Nie zgodna z kryteriami włączenia metodyka (abstrakt konferencyjny)
47.	Wang RM, Feng AH, Sun WX, Wen ZC.	Intravenous immunoglobulin therapy in children with Guillain-Barre syndrome.	Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2001, 16(4), 223-4.	Nie zgodna z kryteriami włączenia interwencja (IVIG 0,2-0,3 g/kg m.c./dzień przez 5 lub 6 kolejnych dni + deksametazon) Publikacja w języku chińskim, jednak przetłumaczona na język angielski w ramach przeglądu Hughes 2012

Lp.	Autor	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
48.	Weinstein R.	Is there a scientific rationale for therapeutic plasma exchange or intravenous immune globulin in the treatment of acute Guillain-Barré syndrome?	J Clin Apher. 1995;10(3):150-7.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (praca pogładowa)
49.	Zhong M. Cai F.-C.	Current perspectives on Guillain-Barré syndrome.	World Journal of Pediatrics (2007) 3:3 (187-194).	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka (przeгляд niesystematyczny)

## 16.5. Badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań klinicznych

W ramach analizy klinicznej przeszukano dwa ogólne rejestry badań klinicznych – rejestr ClinicalTrials.gov oraz ISRCTN Register w celu odnalezienia odpowiednich rekordów dotyczących randomizowanych badań klinicznych dla immunoglobulin w podaniu dożylnym w leczeniu GBS. Pozwoliło to na ocenę i zmniejszenie ryzyka błędu publikacji, a co za tym idzie prawdopodobieństwa nieprawidłowego odczytania wyników przeglądu wynikającego z uwzględnienia jedynie badań, których wyniki zostały opublikowane.

W rejestrze randomizowanych badań klinicznych ISRCTN Register nie odnaleziono żadnego badania RCT, które spełniałoby kryteria włączenia do analizy klinicznej określone w rozdziale 4.2.

W rejestrze badań klinicznych ClinicalTrials.gov odnaleziono natomiast jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające efektywność kliniczną immunoglobulin względem plazmaferezy, które nie zostało zakończone (zawieszono rekrutację pacjentów do badania). Nie odnaleziono żadnych badań RCT, które byłyby zakończone i nieopublikowane. Nie odnaleziono również żadnych badań RCT trwających. (Tabela 38)

Tabela 38. Wynik wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych w rejestrze ClinicalTrials.gov

Identyfikator NCT	Status	Tytuł / sponsor	N / populacja	Interwencja	Data rozpoczęcia / planowana data zakończenia badania
NCT00004833	Zawieszono rekrutację pacjentów	Randomized Study of Plasmapheresis or Human Immunoglobulin Infusion in Childhood Guillain-Barre Syndrome / FDA Office of Orphan Products Development	170 / GBS, dzieci ≤17 lat	IVIG vs PE	VII.1995 / brak danych

## 16.6. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 39. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

## 16.7. Formularze do oceny jakości badań klinicznych oraz ekstrakcji danych

Tabela 40. Formularz do oceny badań randomizowanych w skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź (tak/nie)	Liczba punktów
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?		
Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty osób z okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa?		
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa?		
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa?		
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa?		
		Suma punktów (max. 5 pkt):

Tabela 41. Formularz ekstrakcji charakterystyki randomizowanego badania klinicznego

Badanie (autor i rok publikacji)				
<b>Typ badania:</b> Rodzaj badania uwzględniając hipotezę badawczą (np. badanie <i>superiority</i> ) <b>Porównanie:</b>				
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania				
1. <u>Kryteria włączenia:</u>		1. <u>Kryteria wykluczenia:</u>		
Metodyka badania				
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja				
Zaślepienie próby				
Ukrycie kodu alokacji				
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM				
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)				
Typ analizy wyników		Skuteczność: / Bezpieczeństwo:		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem				
Miejsce badania				
Źródła finansowania badania				
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniene punkty końcowe)				
Wiarygodność badania – ocena w skali Jadad				
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?				
Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie?				
Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty osób z okresu obserwacji?				
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa?				
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa?				
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa?				
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa?				
<b>SUMA punktów:</b>		<b>/5</b>		
Charakterystyka populacji				
Cecha / parametr	Ogółem	Interwencja	Komparator	Wartość p*
Liczba osób				
Wiek				
Liczba (%) mężczyzn				
Poziom niesprawności				
Liczba dni z objawami				
Liczba osób wymagających mechanicznej wentylacji				
Charakterystyka procedur / schemat leczenia				
Interwencja				
Komparator				
Okres obserwacji				
Dodatkowe informacje / uwagi				



Tabela 42. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów dichotomicznych

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja		Komparator		RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Wartość p	GRADE
			n/N	%	n/N	%					
Test heterogeniczności:											

Tabela 43. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów ciągłych

Badanie	Punkt końcowy / definicja	Okres obserwacji	Interwencja		Komparator		Wartość p	MD [95% CI]	GRADE
			N	Parametr	N	Parametr			

Tabela 44. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla przeglądów systematycznych

Autor i rok publikacji []	Autor i rok publikacji []	Autor i rok publikacji []
Cel pracy		
Typ pracy zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych zawartą w wytycznych AOTM		
Kryteria kwalifikacji badań do przeglądu		
Metodyka badań: Populacja: Interwencja: Komparatory: Punkty końcowe: Język publikacji:	Metodyka badań: Populacja: Interwencja: Komparatory: Punkty końcowe: Język publikacji:	Metodyka badań: Populacja: Interwencja: Komparatory: Punkty końcowe: Język publikacji:
Przeszukane źródła informacji medycznej oraz data wyszukiwania		
Włączone badania kliniczne		
łączna liczebność próby		
Ocena jakości dowodów naukowych		
Wyniki dotyczące efektywności klinicznej		
Podsumowanie i wnioski autorów pracy		