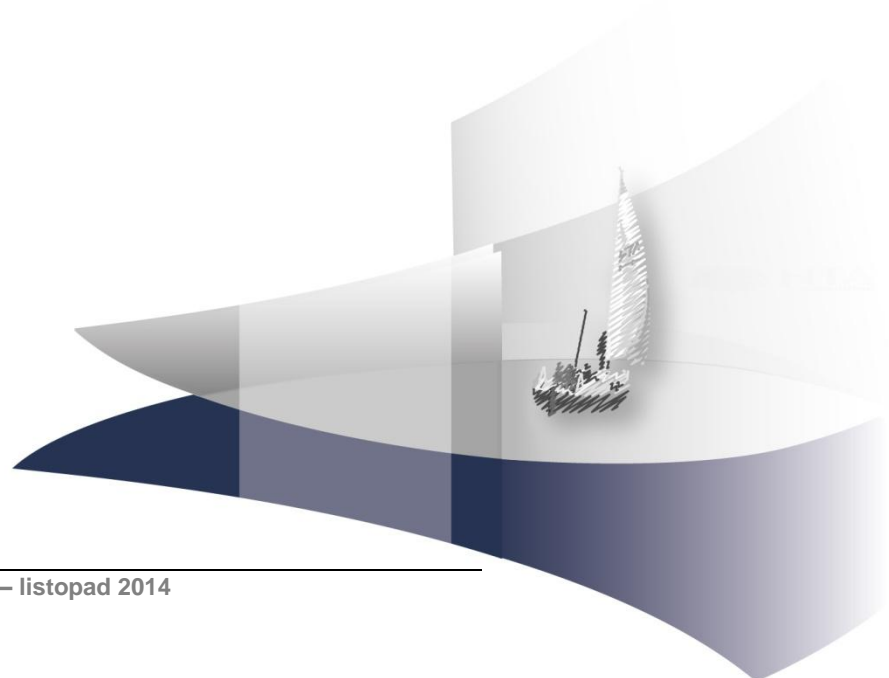


ANALIZA KLINICZNA

HYQVIA W LECZENIU PIERWOTNYCH NIEDOBORÓW ODPORNOŚCI

Wersja 1.0

Elżbieta Olewińska
Mateusz Wasylewski
Monika Mikita
Anna Górka
Przemysław Ryś



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 27.11.2014 r.

Kierownik projektu: Elżbieta Olewińska

Autorzy:

Elżbieta Olewińska (EO)	koordynacja i nadzorowanie prac, definiowanie problemu decyzyjnego, uzasadnienie wyboru komparatorów, włączanie i wykluczanie badań, opis wyników, wnioski, ograniczenia, dyskusja,
Mateusz Wasylewski (MWa)	włączanie i wykluczanie badań, charakterystyka badań, ekstrakcja danych, opracowanie strategii wyszukiwania,
Monika Mikita (MM)	problem zdrowotny, finansowanie opcji terapeutycznych, poszerzona analiza bezpieczeństwa,
Anna Górka (AG)	charakterystyka interwencji, badania w toku.

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń:	Sławomir Siejka, Agnieszka Rogóż-Sitek
Korekta językowa:	Małgorzata Faron
Kontrola merytoryczna:	Przemysław Ryś

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Baxter Polska Sp. z o.o.

ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

Łukasz Miłek

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	10
1. WSTĘP.....	15
1.1. Cel analizy klinicznej.....	15
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego.....	15
2. PROBLEM ZDROWOTNY	16
2.1. Definicje	16
2.1.1. Pierwotne niedobory odporności.....	16
2.1.2. Immunoglobuliny.....	17
2.2. Etiologia i patogenez.....	17
2.3. Epidemiologia.....	19
2.4. Obraz kliniczny.....	21
2.5. Diagnostyka	22
2.6. Powikłania i rokowanie.....	24
2.7. Leczenie	25
2.8. Zalecenia praktyki klinicznej	27
2.9. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych	32
2.9.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce	32
2.9.2. Rekomendacje finansowe	34
3. REKOMBINOWANA LUDZKA HIALURONIDAZA.....	37
4. DEFINIOWANE PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	41
4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora	41
4.2. Zakres analizy klinicznej	42
5. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI	43
5.1. Normalna immunoglobulina ludzka	43
5.1.1. Normalna immunoglobulina ludzka z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (HyQvia)	43
5.1.2. Normalna immunoglobulina ludzka podawana podskórną (SCIg).....	46
5.1.3. Normalna immunoglobulina ludzka podawana dożylną (IVIg).....	49
6. METODYKA	54
6.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	54
6.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	54

6.2.1.	Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej	54
6.2.2.	Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	56
6.3.	Wyszukiwanie badań klinicznych.....	56
6.3.1.	Strategia wyszukiwania.....	56
6.3.2.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	57
6.3.3.	Selekcja odnalezionych publikacji.....	58
6.3.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych.....	58
6.4.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	59
6.5.	Analiza statystyczna wyników	60
6.5.1.	Analiza homogeniczności badań klinicznych	60
6.5.2.	Porównanie pośrednie	60
7.	WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	61
7.1.	Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....	61
7.2.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej	64
7.2.1.	Badania dla fSClg.....	64
7.2.2.	Badania dla SClg vs IVlg	66
8.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	69
8.1.	fSClg vs IVlg	69
8.1.1.	Ciężkie infekcje.....	69
8.1.2.	Infekcje ogółem.....	69
8.1.3.	Poziom IgG	70
8.1.4.	Hospitalizacje.....	70
8.1.5.	Nieobecność w szkole lub pracy	71
8.1.6.	Preferencje pacjentów.....	71
8.1.7.	Satysfakcja z terapii	75
8.1.8.	Bezpieczeństwo	75
8.1.9.	Wyniki w podgrupie pacjentów z badania Wasserman 2011 – porównanie fSClg, IVlg oraz SClg.....	78
8.2.	SClg vs IVlg	82
8.2.1.	Ciężkie infekcje.....	82
8.2.2.	Infekcje ogółem.....	83
8.2.3.	Poziom IgG	85
8.2.4.	Nieobecność w szkole lub pracy.....	89
8.2.5.	Stopień kontroli objawów choroby.....	91
8.2.6.	Preferencje pacjentów.....	91
8.2.7.	Satysfakcja z terapii	92

8.2.8. Jakość życia.....	96
8.2.9. Bezpieczeństwo	105
8.3. Porównanie pośrednie fSClg vs SClg.....	116
9. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	118
10. WYNIKI ODNALEZIONYCH PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH	121
11. WNIOSKI KOŃCOWE	122
12. OGRANICZENIA.....	124
13. Dyskusja	125
14. Bibliografia	128
15. Spis tabel	137
16. ANEKS.....	139
16.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	139
16.2. Formularze oceny wiarygodności badań	147
16.2.1. Formularz oceny wiarygodności badań RCT w skali Jadad	147
16.2.2. Formularz oceny wiarygodności badań nRCT w skali NICE	147
16.3. Formularze do ekstrakcji danych z badań	148
16.4. Charakterystyka badań klinicznych.....	148
16.4.1. Porównanie fSClg vs IVlg	148
16.4.2. Porównanie SClg vs IVlg	150
16.5. Definicje infekcji	172
16.6. Skrócona charakterystyka skal oceny jakości życia	172
16.7. Badania kliniczne w toku.....	174
16.8. Zestawienie badań klinicznych wykluczonych z analizy	176

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
APIIEG	Zrzeszenie Ekspertów Azji i Pacyfiku w Dziedzinie Wykorzystania Immunoglobulin w Immunologii (<i>Asia Pacific Immunoglobulins in Immunology Expert Group</i>)
ARAG	Agammaglobulinemia dziedziczna autosomalnie recesywnie (<i>Autosomal Recessive Agammaglobulinemia</i>)
AWMF	Niemieckie Zrzeszenie Towarzystw Medycznych (<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</i>)
BAS	Jednoramienne badanie kliniczne typu „przed-po” (<i>Before-After Study</i>)
bd	Brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (<i>Body Mass Index</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Medycznych (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CBS	Kanadyjska Narodowa Organizacja Bankowania Krwi i Narodowy Komitet Doradczy ds. Krwi i Produktów Krwiopochodnych (<i>Canadian Blood Services & Canada's National Advisory Committee on Blood and Blood Products</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CVID	Pospolity zmienny niedobór odporności (<i>Common Variable Immunodeficiency</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESID	Europejskie Towarzystwo Niedoborów Odporności (<i>European Society for Immunodeficiencies</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)

fSCIg Ułatwione podane immunoglobuliny ludzkiej normalnej drogą podskórną, z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (*facilitated SCIg*)

H2H Porównanie bezpośrednie (*Head-to-Head*)

HAS Francuska agencja HTA (*Haute Autorité de Santé*)

HIV Ludzki wirus niedoboru odporności (*Human Immunodeficiency Virus*)

HRQoL Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (*Health-Related Quality of Life*)

HTA Ocena technologii medycznych (*Health Technology Assessment*)

IDF Fundacja Niedoborów Odporności (*Immune Deficiency Foundation*)

Ig Normalna immunoglobulina ludzka

IMIg Normalna immunoglobulina ludzka podawana domięśniowo (*Intramuscular Immunoglobulin*)

IQR Rozstęp międzykwartyłowy (*Interquartile Range*)

ITT Analiza zgodna z intencją leczenia (*Intention to Treat*)

IUIS Międzynarodowa Unia Towarzystw Immunologicznych (*International Union of Immunological Societies*)

IVIg Normalna immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (*Intravenous Immunoglobulin*)

M Średnia (*Mean*)

MD Średnia różnica (*Mean Difference*)

MHRA Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*)

mITT Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (*Modified Intention to Treat*)

N Liczebność grupy / liczba infuzji

n Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy / liczba infuzji, podczas których wystąpił dany punkt końcowy

nd Nie dotyczy

NHS Scotland Szkocka agencja HTA
(*National Health Service Scotland*)

NICE Agencja HTA w Anglii i Walii
(*National Institute for Health and Clinical Excellence*)

nRCT Nierandomizowane badanie kliniczne
(*Non-Randomized Controlled Trial*)

NS Wynik/różnica nieistotna statystycznie
(*Not Significant*)

OI Okres interwencji

p wartość p, czyli miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α)
(*p value*)

PBAC Australijska agencja HTA
(*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*)

PK Punkt końcowy

PNO Pierwotne niedobory odporności

PNP Pierwotne niedobory przeciwciał

PP Analiza zgodna z protokołem
(*Per Protocol*)

RCT Randomizowane badanie kliniczne
(*Randomized Controlled Trial*)

rHuPH20 Rekombinowana hialuronidaza ludzka

SAE Ciężkie działanie niepożądane
(*Serious Adverse Event*)

SBI Ciężka infekcja bakteryjna
(*Serious Bacterial Infection*)

SCID Ciężki złożony niedobór odporności
(*Severe Combined Immunodeficiency Disease*)

SCIg Normalna immunoglobulina ludzka podawana podskórnie
(*Subcutaneous Immunoglobulin*)

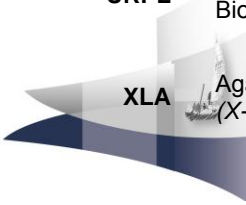
SD Odchylenie standardowe
(*Standard Deviation*)

SE Błąd standardowy
(*Standard Error*)

UK-PIN Brytyjska Organizacja ds. Pierwotnych Niedoborów Odporności
(*UK Primary Immunodeficiency Network*)

URPL Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w Polsce

XLA Agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X
(*X-Linked Agammaglobulinemia*)



STRESZCZENIE

Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (fSClg), stosowanej u pacjentów dorosłych w leczeniu

pierwotnych niedoborów odporności (PNO).

Metodyka

Analiza kliniczna przeprowadzona została w oparciu o wyniki badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM). W celu odnalezienia odpowiednich doniesień naukowych przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i in.). Poszukiwano badań klinicznych dotyczących porównania fSClg względem immunoglobulin podawanych drogą podskórną (SClg) oraz dożylną (IVIg) u pacjentów z PNO. Pomimo tego, że populację docelową w raporcie oceny technologii medycznej stanowią pacjenci dorośli, ze względu na specyfikę prowadzenia badań w przedmiotowym problemie zdrowotnym, wiek pacjentów nie stanowił kryterium kwalifikacji badań do analizy. Selekcja odnalezionych prac dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków.

Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2809 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 71 pozycji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło łącznie 20 badań (52 pozycji bibliograficznych), w tym: 1 nierandomizowane badanie kliniczne typu „przed-po” (BAS) dla porównania fSClg vs IVIg oraz SClg, oraz dla porównania SClg vs IVIg; 2 randomizowane badania kliniczne typu cross-over (RCT), 2 nierandomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (nRCT) oraz 15 badań jednoramiennych typu „przed-po”. Wszystkie badania zostały uwzględnione w analizie jakościowej. Ze względu na ich zróżnicowanie pod względem metodyki nie było możliwe przeprowadzenie kumulacji ilościowej.

Wyniki analizy skuteczności

Porównanie fSClg vs IVIg

Stosowanie fSClg wiązało się z osiągnięciem celu terapeutycznego, tj. roczną **częstością infekcji ciężkich** <1 w przeliczeniu na pacjenta. Odsetek **infekcji ogółem** był niższy w trakcie stosowania fSClg niż w okresie stosowania IVIg. Średnia różnica między fSClg a IVIg w odsetku wszystkich zakażeń w przeliczeniu na okres jednego roku wynosiła -1,54, nie podano jednak informacji na temat istotności statystycznej. Roczna częstość infekcji ogółem w przedłużonej fazie badania (*extension*) w trakcie stosowania fSClg wynosiła 2,86 i była podobna do tej obserwowanej w badaniu Wasserman 2012. Ogólna częstość infekcji w ciągu roku dla 3-letniego okresu obserwacji wynosiła 2,99, przy czym obserwowano redukcję częstości infekcji od 3,25 w pierwszym roku do 2,33 w trzecim.

Mediana **poziomu IgG** była porównywalna w obu badanych grupach, zarówno wśród pacjentów w wieku <12 lat (mediana fSClg vs IVlg: 9,95 g/l vs 9,63 g/l), jak i ≥12 lat (mediana fSClg vs IVlg: 10,7 g/l vs 10,4 g/l), jednak brak jest danych na temat istotności statystycznej.

Po okresie stosowania fSClg 83% pacjentów **preferowało** kontynuację leczenia fSClg nad IVlg lub SClg. Ponadto, ok. 60% pacjentów oraz opiekunów preferowało dom, jako miejsce podawania IgG. Pacjenci, którzy preferowali fSClg, byli zadowoleni lub bardzo zadowoleni z ogólnej wygody leczenia (86%), możliwości dostosowania leczenia do planu dnia (83%) oraz częstotliwości podawania (77%).

Średnia **liczba dni hospitalizacji** w ciągu roku była numerycznie niższa w grupie fSClg niż w trakcie terapii IVlg (0,02 vs 0,06), nie podano jednak wartości analizy statystycznej. Podczas 12-miesięcznego okresu oceny skuteczności fSClg nie odnotowano **hospitalizacji z powodu infekcji**, aczkolwiek w okresie wstępnym (faza *ramp-up*) u jednego pacjenta zaszła konieczność hospitalizacji z powodu zapalenia płuc wywołanego zakażeniem przez gronkowca. W trakcie terapii IVlg średnia liczba dni hospitalizacji z powodu infekcji w przeliczeniu na rok wynosiła 0,03. **Liczba dni nieobecności w szkole lub w pracy** – oceniana niezależnie od tego, czy była ona związana z infekcją – w przeliczeniu na rok wynosiła 0,28 w trakcie terapii fSClg oraz 0,23 podczas stosowania IVlg. Wynik ten był porównywalny w obu grupach.

Porównanie SClg vs IVlg

Dane nt. **ciężkich infekcji** bakteryjnych dla porównania SClg vs IVlg raportowano w 2 badaniach RCT oraz w 5 badaniach typu BAS. We wszystkich pracach, zarówno w przypadku stosowania SClg jak i IVlg, osiągnięto rekomendowany przez wytyczne EMA oraz FDA cel terapeutyczny, tj. roczną częstość infekcji ciężkich <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta. W odniesieniu do **infekcji ogółem** wyniki badań RCT były niejednoznaczne, natomiast w większości badań nierandomizowanych częstość infekcji była mniejsza podczas terapii SClg w porównaniu z okresem poprzedzającym, w którym chorzy otrzymywali IVlg. Różnica wynosiła od 1 do 4,8 infekcji na pacjenta w skali roku. W dwóch badaniach, w których przeprowadzono analizę statystyczną, różnica wskazywała na istotną statystycznie przewagę SClg nad IVlg.

Dane nt. **poziomu IgG** mierzono przed podaniem kolejnej dawki Ig dla porównania SClg vs IVlg raportowano w 2 badaniach RCT, w których stosowano ekwiwalentne dawki Ig (1:1), oraz w 13 badaniach typu BAS, w których stosunek dawek Ig wynosił 1:1 lub 1:1,37. W jednym badaniu RCT wykazano istotnie statystycznie większy wzrost IgG we krwi pacjentów w porównaniu z wartościami początkowymi w ramieniu SClg niż w grupie IVlg (MD = 12,5%; p < 0,05). W drugim badaniu RCT poziom IgG był również numerycznie wyższy w ramieniu SClg niż IVlg, autorzy badania nie przeprowadzili jednak analizy statystycznej. We wszystkich badaniach nierandomizowanych odnotowano wzrost poziomu IgG podczas terapii SClg w porównaniu z wartościami z okresu, w którym pacjenci otrzymywali IVlg. Dotyczyło to zarówno badań, w których stosowano ekwiwalentne dawki IVlg i SClg, jak i takich, w których pacjentów przełączano w stosunku dawek 1:1,37. Wielkość zmiany była zróżnicowana i wynosiła od 3,5% do 39%. W badaniach, w których przeprowadzono analizę statystyczną, wykazano istotną statystycznie przewagę SClg nad IVlg (3 BAS), *non-inferiority* SClg względem IVlg (1 BAS), brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (1 BAS) oraz brak istotnych statystycznie różnic przy istotnej statystycznie redukcji dawki Ig (1 BAS). W 1 badaniu (BAS) poziom Ig był porównywalny podczas stosowania SClg oraz IVlg.

Dane nt. **satysfakcji z terapii i jakości życia** raportowano w dwóch badaniach nRCT z grupą kontrolną i 5 badaniach typu BAS. W jednym z badań nRCT 78% uczestników deklaroowało bardzo duże zadowolenie ze stosowanego leczenia, niezależnie od drogi podania, natomiast w drugim badaniu istotnie więcej uczestników z grupy SCIg deklaroowało satysfakcję ze stosowanej terapii, w porównaniu do grupy IVIg (83% vs 69%, $p < 0,05$), jak również wygodę leczenia (odpowiednio 88% vs 60%, $p < 0,05$). Z kolei w badaniach typu BAS odnotowano znamienne wzrost satysfakcji z terapii oraz jakości życia po zamianie terapii prowadzonej w warunkach szpitalnych/ambulatoryjnych na podanie domowe SCIg. W grupie dorosłych obserwowano istotną statystycznie poprawę w zakresie funkcjonowania społecznego, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, poczucia zdrowia psychicznego, witalności, ogólnego poczucia zdrowia oraz percepcji zdrowia. W przypadku dzieci istotną statystycznie poprawą doznała ogólnego stanu zdrowia, zdrowia psychicznego, aktywności rodzinnych, emocjonalnego zaangażowania rodziców oraz ich zaangażowania w aspekcie czasu, jak również ograniczeń w zakresie funkcjonowania emocjonalnego. W jednym z badań nRCT, w którym oceniano jakość życia pacjentów, średni wskaźnik jakości życia w skali EQ-5D był podobny w obu badanych grupach.

W 4 badaniach typu BAS raportowano dane nt. **hospitalizacji**, które występowały rzadko, a ich częstość była porównywalna dla IVIg i SCIg. W 1 badaniu RCT, 1 badaniu nRCT z grupą kontrolną oraz w 3 pracach typu BAS analizowano **nieobecności w szkole lub w pracy**. Nie odnotowano różnic pomiędzy IVIg a SCIg w odniesieniu do absencji związanych z infekcjami, natomiast nieobecności ogółem występowały istotnie statystycznie rzadziej w przypadku SCIg niż IVIg (1 BAS). **Stopień kontroli objawów choroby** za co najmniej odpowiedni uznało 90% badanych niezależnie od drogi podania Ig (1 nRCT). **Ocena preferencji** pacjentów przeprowadzona w 2 badaniach RCT, 1 badaniu nRCT i 7 badaniach typu BAS sugeruje, że chorzy skłaniają się częściej ku terapii domowej, możliwej w przypadku wyboru podskórnej drogi podania. W badaniu nRCT pacjenci z grupy IVIg, którzy wcześniej próbowali terapii SCIg, rezygnowali z niej ze względu na działania niepożądane oraz chęć wydłużenia okresu pomiędzy kolejnymi podaniami Ig. Z kolei pacjenci stosujący wcześniej IVIg, a obecnie SCIg, jako przyczynę rezygnacji z terapii IVIg podawali niedogodności związane z podróżą do ośrodka na infuzje, chęć leczenia w domu lub rekomendację lekarza prowadzącego do zmiany formy podania Ig.

Porównanie fSCiG vs SCiG vs IViG

Wyniki dla porównania fSCiG vs SCiG vs IViG dostępne były w jednym badaniu, w niewielkiej grupie 31 pacjentów. W badaniu tym raportowano 2 epizody **ciężkich infekcji** w trakcie stosowania fSCiG, 3 epizody podczas stosowania SCiG, natomiast podczas 3 mies. stosowania IViG nie raportowano żadnego przypadku ciężkiej infekcji bakteryjnej. Częstość **infekcji ogółem** w ciągu roku była najniższa podczas stosowania fSCiG i wynosiła 2,41 w porównaniu do wartości 3,77 podczas terapii SCiG i 4,17 dla IViG.

Poziom IgG był wyższy podczas stosowania SCiG w porównaniu z okresem, w którym pacjenci stosowali fSCiG lub IViG. Jednocześnie należy podkreślić, iż w trakcie terapii SCiG stosowano wyższą dawkę Ig (SCiG – 137% dawki IViG, fSCiG – 108% dawki IViG), co przekłada się na wyższy poziom IgG i uniemożliwia bezpośrednie porównanie.

Porównanie pośrednie fSCiG vs SCiG

Zarówno w badaniach dla fSCiG, jak i SCiG, osiągnięto rekomendowany cel terapeutyczny, tj. roczną częstość infekcji ciężkich < 1 w przeliczeniu na jednego pacjenta oraz obserwowano redukcję częstości infekcji ogółem podczas terapii fSCiG / SCiG w porównaniu z IViG. Ocena preferencji pacjentów sugeruje, że chorzy skłaniają się częściej ku terapii domowej, możliwej w przypadku wyboru podskórnej drogi podania. Aż 83% pacjentów

preferowało kontynuację leczenia fSClg, wskazując jako zalety tej formy terapii: ogólną wygodę leczenia, możliwość dostosowania leczenia do planu dnia oraz korzystną częstotliwość podawania.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Podczas stosowania **fSClg** obserwowano łącznie 384 zdarzeń niepożądanych, o charakterze łagodnym (69%), umiarkowanym (30%) lub poważnym (1,3%). Do poważnych działań niepożądanych należały: reakcje miejscowe (ból w miejscu podania, opuchlizna w miejscu podania leku, obrzęk genitaliów) oraz uogólnione (migrena, ból jamy ustnej). W dłuższym 3-letnim okresie stosowania fSClg (badanie *extension*) obserwowano redukcję częstości zdarzeń niepożądanych, zarówno miejscowych, jak i układowych w kolejnych latach terapii.

Układowe działania niepożądane ogółem występowały znacząco rzadziej w trakcie terapii **fSClg w porównaniu z IVlg** (najczęściej raportowano ból głowy, zmęczenie, nudności, gorączkę, wymioty i dreszcze), nie podano jednak informacji na temat istotności statystycznej. Podczas stosowania fSClg obserwowano także reakcje miejscowe na podanie leku, takie jak dyskomfort/ból, rumień, opuchlizna/obrzęk oraz świąd.

W trakcie terapii fSClg obserwowano więcej miejscowych zdarzeń niepożądanych niż podczas stosowania IVlg czy SClg, aczkolwiek większość z nich miała charakter łagodny. Częstość układowych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w przeliczeniu na pacjentolata była najniższa w trakcie terapii fSClg, a najwyższa podczas stosowania IVlg. W trakcie terapii fSClg obserwowano 2 przypadki poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, natomiast w trakcie terapii IVlg i SClg, odpowiednio 2 i 1 epizody.

Dane nt. zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania **SClg vs IVlg** raportowano w 2 badaniach RCT, 1 badaniu nRCT z grupą kontrolną oraz w 4 badaniach jednoramiennych typu BAS. Zarówno podskórne, jak i dożylnie podanie Ig, były dobrze tolerowane. Obserwowane zdarzenia niepożądane miały w większości charakter łagodny lub umiarkowany. W jednym badaniu RCT odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy SClg i IVlg w zakresie częstości ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych (brak wartości liczbowych), a w drugim zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły podczas 5,0% infuzji IVlg i 10,4% infuzji SClg ($p > 0,05$), przy czym w ramieniu SClg incydenty o charakterze ogólnoustrojowym dotyczyły tylko 3,3% infuzji. W jednym z odnalezionych badań nRCT raportowano istotnie statystycznie więcej działań niepożądanych, które miały charakter miejscowy w ramieniu SClg w porównaniu z IVlg. Podanie podskórne dość często wiąże się z wystąpieniem reakcji o charakterze miejscowym, takich jak: rumień, opuchlizna, ból, świąd, wynaczynienie lub zasinienie w miejscu podania. Niemniej mają one łagodny i przemijający charakter. O ich znikomym wpływie na komfort pacjentów świadczy fakt, że większość pacjentów, po zamianie terapii z IVlg na SClg, preferuje kontynuację leczenia za pomocą tej drogi podania. W odnalezionych badaniach ciężkie zdarzenia niepożądane występowały sporadycznie i w żadnym przypadku nie zostały uznane za powiązane ze stosowaną terapią.

Na stronach internetowych agencji regulatorowych (URPL, EMA, FDA, MHRA) odnaleziono informacje o przypadkach komplikacji zakrzepowo-zatorowych, hemolizy oraz reakcji alergicznych w związku z przyjmowaniem niektórych produktów leczniczych zawierających Ig, zarówno podawanych dożylnie, jak i podskórnie. W większości przypadków czynnikiem wywołującym powikłania były domieszki innych substancji (np. enzymów zwiększających krzepliwość krwi) i po wyeliminowaniu zanieczyszczeń leki zostały ponownie wprowadzone do obrotu.

Wnioski końcowe

Zarówno fSClg, SClg jak i IVlg są skuteczną formą terapii w zakresie kontroli infekcji u pacjentów z PNO. Wszystkie wymienione formy podania lg zapewniają doprowadzenie do stanu, w którym średnia roczna częstość infekcji ciężkich jest mniejsza od 1 w przeliczeniu na jednego pacjenta, co jest zgodne z celem terapeutycznym rekomendowanym przez EMA i FDA. Biodostępność fSClg porównywalna jest z IVlg. Dzięki zastosowaniu rekombinowanej ludzkiej hialuronidazy biodostępność fSClg jest większa niż SClg, a tym samym częstość iniekcji może być mniejsza i ograniczać się do jednej infuzji w miesiącu. Redukcja częstości infuzji lg jest jednym z głównych czynników wpływających na preferencje pacjentów odnośnie drogi podania lg. Ponadto zastosowanie SClg wiąże się z redukcją liczby wkładek podczas jednej infuzji w porównaniu ze SClg. SClg umożliwia również – podobnie jak SClg – prowadzenie terapii w warunkach domowych, z czym wiąże się m.in. poprawa jakości życia chorych oraz wzrost ich satysfakcji z leczenia. Terapia fSClg wiąże się z mniejszą liczbą układowych działań niepożądanych w porównaniu z IVlg. Podanie podskórne powoduje jednak więcej efektów niepożądanych o charakterze miejscowym, choć zdarzenia te mają najczęściej łagodny i przemijający charakter. Liczba miejscowych zdarzeń niepożądanych jest mniejsza w przypadku SClg niż fSClg, aczkolwiek należy mieć na uwadze fakt, iż SClg wymaga częstszych infuzji w miesiącu (3–4) do kilku miejsc w trakcie jednego podania. W badaniu extension, wykazano iż stosowanie fSClg przez dłuższy okres czasu (3 lata) jest dobrze tolerowane i bezpieczne, a częstość miejscowych oraz układowych zdarzeń niepożądanych ulegała redukcji.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (HyQvia[®]) stosowanej u pacjentów dorosłych w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności (PNO).

1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej.

Populacja

- Dorośli pacjenci z pierwotnym niedoborem odporności (PNO) wymagający terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin (Ig).

Interwencja

- Ułatwione podanie immunoglobuliny ludzkiej normalnej z rekombinowaną hialuronidazą ludzką podawaną podskórną (fSCIg) w ramach programu lekowego.

Komparatory

- Immunoglobulina ludzka normalna podawana podskórną (SCIg) w ramach programu lekowego,
- Immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (IVIg) w ramach programu lekowego.

Punkty końcowe

- Infekcje,
- Jakość życia,
- Satysfakcja z leczenia,
- Hospitalizacje,
- Nieobecność w szkole/pracy,
- Poziom Ig we krwi pacjenta (analizowany, w miarę dostępności danych łącznie z dawką Ig),
- Zdarzenia niepożądane.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicje

2.1.1. Pierwotne niedobory odporności

Pierwotne niedobory odporności (PNO) to szeroka grupa schorzeń związanych z upośledzeniem funkcji układu odpornościowego (Rysunek 1). Spowodowane są wrodzonymi wadami układu immunologicznego, co odróżnia je od nabytych deficytów odporności, wywołanych ekspozycją na szkodliwe działanie czynników zewnętrznych, takich jak: substancje chemiczne, promieniowanie czy mikroorganizmy. [1]

Wśród PNO najliczniejszą grupę stanowią **schorzenia wymagające terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin**, klasyfikowane najczęściej jako:

- zaburzenia związane z upośledzeniem funkcjonowania limfocytów B, określane w literaturze również jako pierwotne niedobory przeciwciał,
- zaburzenia mieszane, związane z upośledzeniem funkcjonowania obu rodzajów limfocytów, które można podzielić na zaburzenia:
 - typu (T-B+) – niedobór limfocytów T i nieprawidłowe funkcjonowanie limfocytów B, pomimo ich odpowiedniej lub podwyższonej ilości,
 - typu (T-B-) – niedobór obu rodzajów limfocytów. [2]

Rysunek 1.
Podział pierwotnych niedoborów odporności



2.1.2. Immunoglobuliny

Immunoglobuliny (Ig) to globularne białka układu odpornościowego, wytwarzane przez komórki limfocytów B w odpowiedzi na wnikający do organizmu antygen. Pełnią one kluczową rolę w ochronie organizmu przed patogenami. Ich głównym zadaniem jest wiązanie się z antygenami obecnymi na powierzchni chorobotwórczych mikroorganizmów i aktywacja czynników niszczących patogen. Ze względu na różnice w strukturze i funkcji wyróżniono 5 klas immunoglobulin: IgA, IgD, IgE, IgG oraz IgM. Ponadto, w ramach klas IgA i IgG wyróżnia się podklasy, odpowiednio: IgA₁, IgA₂ oraz IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄. Główne funkcje poszczególnych klas Ig przedstawia Tabela 1. [3]

Tabela 1.
Główne funkcje poszczególnych klas przeciwciał [3]

Klasa	Główna funkcja
IgA	Stanowią pierwszą linię obrony przeciwko czynnikom infekcyjnym dostającym się przez błony śluzowe.
IgD	Pełnią funkcję receptorów dla antygenów na powierzchni limfocytów B.
IgE	Są odpowiedzialne za rozwój reakcji alergicznych.
IgG	Są obecne zarówno w naczyniach, jak i w przestrzeni pozanaczyniowej, a także w wydzielinach. Największe stężenie IgG występuje we krwi, gdzie zapewniają odporność na przedostające się czynniki infekcyjne. Jest to jedyna klasa przeciwciał przechodzących przez łożysko i zapewniających odporność rozwijającemu się płodowi.
IgM	Są pierwszymi przeciwciałami w krwiobiegu syntetyzowanymi w odpowiedzi immunologicznej, pełnią funkcję receptorów dla antygenów na powierzchni limfocytów B.

2.2. Etiologia i patogeneza

Przyczyną większości PNO są zaburzenia genetyczne związane z defektami w pojedynczych genach. Mutacje w genach odpowiedzialnych za tworzenie i funkcjonowanie składowych układu immunologicznego doprowadzają do obniżenia efektywności odpowiedzi immunologicznej. Najczęstszą przyczynę PNO stanowią defekty w autosomalnych genach recesywnych. Tylko w nielicznych przypadkach choroby wywołane są wadami genów recesywnych, sprzężonych z płcią. Intensywny rozwój technik biologii molekularnej pozwala na coraz bardziej precyzyjne identyfikowanie genetycznych podstaw PNO. [4]

Aktualna klasyfikacja schorzeń z grupy PNO, w zależności od wywołującego je defektu genetycznego, została opracowana w 2011 r. przez komitet ekspertów ds. PNO Międzynarodowej Unii Towarzystw Immunologicznych IUIS. [5] Uwzględnia ona ponad 170 schorzeń pogrupowanych w 8 kategoriach w zależności od dominującego mechanizmu patogenyzy:

- zaburzenia z przewagą niedoboru przeciwciał,
- mieszane niedobory odporności,
- wrodzone zaburzenia związane z komórkami fagocytującymi,
- zaburzenia układu dopełniacza,

- inne dobrze zdefiniowane niedobory odporności,
- choroby związane z dysregulacją odpowiedzi immunologicznej,
- zaburzenia związane z odpowiedzią autozapalną,
- zaburzenia odporności nieswoistej. [5]

Ze względu na obszerność opracowania w niniejszej analizie ograniczono się do przedstawienia jednostek chorobowych, których udział w ogólnej puli PNO był wyższy od 1% (Tabela 2).

Tabela 2. Procentowy udział jednostek chorobowych w całkowitej liczbie PNO w roku 2011 [5]

Jednostka chorobowa	% PNO
Zaburzenia z przewagą niedoboru przeciwciał	Ogółem 55,20%
Pospolity zmienny niedobór odporności (CVID)	21,01%
Selektywny niedobór IgA	10,39%
Izolowany niedobór podklas IgG	6,47%
Agammaglobulinemie	5,93%
Przemijająca hipogammaglobulinemia niemowląt	3,75%
Zespół zaburzeń przełączenia klas (CSR/HIGM syndromes)	2,17%
Mieszane zaburzenia odporności / zaburzenia z przewagą zaburzeń funkcji limfocytów T	Ogółem 7,78%
Poważne złożone zaburzenia odporności typu T ^B ⁻	2,31%
Poważne złożone zaburzenia odporności typu T ^B ⁺	2,25%
Zaburzenia związane z komórkami fagocytującymi	Ogółem 8,48%
Przewlekła choroba ziarniniakowa (CGD)	4,12%
Ciężka wrodzona neutropenia	1,77%
Zaburzenia układu dopełniacza	Ogółem 4,64%
Wrodzony obrzęk naczyń ruchomy (C1inh)	3,53%
Inne dobrze zdefiniowane zaburzenia odporności	Ogółem 15,60%
Zespół DiGeorge'a	4,45%
Zespół ataksja-teleangiektazja	4,27%
Zespół Wiskotta i Aldricha (WAS)	2,90%
Zespół Hiper-IgE	1,73%
Zespół Nijmegen (NBS1)	1,08%
Choroby związane z dysregulacją odpowiedzi immunologicznej	Ogółem 3,74%
Autoimmunologiczny zespół limfoproliferatywny (ALPS)	1,07%
Rodzinny zespół limfohistiocytozy z erytrofagocytozą (FHLH)	1,16%
Zaburzenia odpowiedzi autozapalnej	Ogółem 1,95%
Zaburzenia odporności nieswoistej	Ogółem 0,78%
Inne nieklasyfikowane zaburzenia	Ogółem 1,82%

2.3. Epidemiologia

Zapadalność na PNO na świecie szacowana jest na ok. 1 przypadek na 10 000 urodzeń [6], aczkolwiek raportowane w literaturze współczynniki zapadalności są zróżnicowane (Tabela 3).

Tabela 3.
Zapadalność na PNO na świecie

Lokalizacja	Okres	Liczba przypadków PNO	Współczynnik zapadalności (na 100 000 osób)	Ref
USA	1976–2006	158	4,6	[7]
Singapur	1990–2000	39	2,65	[8]
Australia	1990–1994	500	2,82	[8]
Szwecja	1974–1979	174	8,4	[8]
Hiszpania	1980–1995	1069	1,04	[8]

Epidemiologię PNO oceniono w oparciu o dane pochodzące z rejestru Europejskiego Towarzystwa Niedoborów Odporności (ESID Online Registry) obejmującego dane z krajów europejskich oraz z dwóch państw spoza Europy: Egiptu i Izraela. Zgodnie ze stanem na dzień 25 czerwca 2014 r. rejestrem ESID objętych było łącznie 19 355 chorych, w porównaniu z odpowiednio 18 720 oraz 16 547 chorymi w latach 2013 i 2012. [9]

Wśród ośrodków współpracujących z rejestrem ESID znajdują się dwie placówki polskie: Oddział Immunologii Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” z Warszawy działający pod nazwą Polish National Registry oraz Oddział Immunologii Klinicznej Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. W 2014 roku w rejestrze ESID znajdowało się łącznie 690 pacjentów pochodzących z Polski (560 z Rejestru Narodowego i 130 z ośrodka krakowskiego). W roku 2014 łączna liczba zarejestrowanych wynosiła tyle samo, co w roku 2013. W latach 2013 i 2012 liczba nowozarejestrowanych chorych wynosiła odpowiednio 4 i 20 os/rok. Szczegółowe dane nt. liczby chorych uwzględnionych w rejestrze w kolejnych latach jego funkcjonowania przedstawiono poniżej (Tabela 4). Znaczne różnice pomiędzy liczebnościami dla lat 2006–2009 oraz 2010–2014 wynikają prawdopodobnie z faktu stopniowego uzupełniania bazy danych rejestru i poprawy jakości raportowania. Chorobowość wynosząca 690 osób odpowiada rozpowszechnieniu 1,81/100 000 os. (Tabela 4.).

Tabela 4.
Rozpowszechnienie PNO w Polsce na podstawie danych ESID i GUS [9–12]

Rok	2014 ^a	2013	2012	2011	2010	2009	2008	2007	2006
Rejestr Narodowy	560	562	562	549	536	483	318	307	283
Ośrodek krakowski	130	128	124	117	93	90	81	72	57
Razem	690	690	686	666	629	573	399	379	340

Rok	2014 ^a	2013	2012	2011	2010	2009	2008	2007	2006
Liczebność populacji wg danych GUS w tys.^b	38037 ^c	38502	38534	38526	38517	38153	38116	38116	38132
Rozpowszechnienie na 100 000 os.	1,81	1,79	1,78	1,73	1,63	1,50	1,05	0,99	0,89

GUS – Główny Urząd Statystyczny

a) Stan na czerwiec 2014 r.

b) Stan na czerwiec analizowanego roku.

c) Prognoza ludności.

Udział PNO związanych z niedoborami przeciwciał w populacji europejskiej objętej rejestrem ESID w latach 2011–2014 utrzymywał się na mniej więcej stałym poziomie sięgającym 56% (Tabela 5). Obserwowano jednocześnie wzrost odsetka chorych otrzymujących terapię substytucyjną za pomocą Ig z 46,23% w 2011 roku do 50,36% w 2014 r. Analogiczne dane w odniesieniu do populacji polskiej nie były dostępne. [9]

Tabela 5.

Udział procentowy poszczególnych typów PNO w całkowitej populacji europejskiej objętej rejestrem ESID [9]

Grupa schorzeń	2014 ^a	2013	2012	2011
Zaburzenia z przewagą niedoboru przeciwciał	56,66%	56,78%	56,14%	56,23%
Zaburzenia z przewagą niedoboru limfocytów T	7,47%	7,38%	7,82%	7,71%
Zaburzenia związane z komórkami fagocytującymi	8,73%	8,89%	8,43%	8,10%
Zaburzenia układu dopełniacza	4,89%	4,82%	4,14%	4,27%
Inne dobrze zdefiniowane PNO	13,91%	13,85%	14,92%	15,46%
Zaburzenia związane z dysregulacją układu immunologicznego	3,89%	3,87%	3,98%	3,77%
Zaburzenia związane z odpowiedzią zapalną	2,06%	2,01%	2,05%	1,93%
Zaburzenia odporności nieswoistej	1%	0,98%	1,02%	0,94%
Inne niezdefiniowane PNO	1,41%	1,43%	1,50%	1,59%
Liczba chorych uwzględnionych w analizie	19 355	18 720	16 547	15 052

a) Stan na czerwiec 2014 r.

Biorąc po uwagę strukturę wieku populacji objętej rejestrem ESID, najliczniejszą grupę (ponad 50%) stanowiły osoby w wieku 16–59 lat. Dzieci do 15. roku życia, stanowiły ponad 38% wszystkich przypadków. Udział osób starszych >59 roku życia kształtował się na poziomie 10,7%. (Tabela 6). Również i w tym przypadku analogiczne dane dla populacji polskiej nie były dostępne. [9]

Tabela 6.

Rozkład w poszczególnych grupach wiekowych w całkowitej populacji europejskiej objętej rejestrem ESID [9]

Przedział wiekowy w latach	2014 ^a	2013	2012	2011
<5	3,15%	4,27%	6,14%	7,30%
5-9	13,92%	15,53%	17,55%	18,66%
10-15	20,45%	19,70%	20,28%	19,97%
16-19	9,97%	9,62%	9,68%	9,81%

Przedział wiekowy w latach	2014 ^a	2013	2012	2011
20-29	16,64%	15,79%	15,11%	14,61%
30-39	9,25%	9,22%	8,51%	8,28%
40-49	8,55%	8,54%	7,95%	7,73%
50-59	7,33%	7,04%	6,15%	5,75%
>59	10,74%	10,28%	8,62%	7,87%
Liczba chorych uwzględnionych w analizie	16 851	16 318	14 472	13 487

a) Stan na czerwiec 2014 r.

Analizując powyższe dane, należy mieć na uwadze fakt, że według doniesień literaturowych dane pochodzące z rejestrów nie obejmują wszystkich chorych z PNO, a zatem chorobowość oszacowana na podstawie rejestru może być zaniżona. Doniesienia literaturowe sugerują także, że populacja dorosłych jest w rejestrach niedoreprezentowana (Bousfiha i wsp. [13]).

2.4. Obraz kliniczny

Najczęściej spotykanymi objawami PNO są nawracające zakażenia układu oddechowego, pokarmowego oraz skóry. W porównaniu z zakażeniami występującymi u osób z prawidłowo wykształconym układem immunologicznym, infekcje u chorego z PNO mogą być cięższe, bardziej uporczywe i trudniejsze do zwalczenia. Najczęściej obserwuje się infekcje zatok przynosowych i płuc, zapalenie stawów, infekcje dróg moczowo-płciowych, bakteryjne i wirusowe zapalenie opon mózgowych i infekcje przewodu pokarmowego. W wyniku upośledzenia układu immunologicznego może dochodzić do infekcji mikroorganizmami oportunistycznymi. Przewlekłe zakażenia często prowadzą do poważnych powikłań narządowych i układowych. Ważną wskazówką diagnostyczną, ułatwiającą rozpoznanie niektórych pierwotnych niedoborów odporności, stanowią rzadko występujące objawy przedmiotowe:

- nieproporcjonalnie skrócona sylwetka z wyraźniejszym skróceniem kończyn niż tułowia,
- hipoplazja chrząstek i włosów,
- bielactwo oczno-skinne,
- upośledzenie umysłowe lekkiego stopnia,
- hiperteloryzm,
- nisko osadzone, odstające uszy z bruzdowanym płatkami małżowiny usznej,
- antymongoidalne ustawienie szpar powiekowych,
- niedorozwój żuchwy. [14–16]

Powikłania PNO przedstawiono w Rozdz. 2.6.

2.5. Diagnostyka

Diagnostyka PNO powinna odbywać się zarówno wśród dzieci, jak i dorosłych, u których występują częste nawracające infekcje. Kolejne kroki podejmowane w procesie rozpoznania schorzenia przedstawiono poniżej:

1. Wywiad lekarski - zebranie szczegółowych informacji o stanie zdrowia pacjenta i przypadkach PNO w rodzinie [14]. Symptomy mogące świadczyć o obecności PNO zestawiono poniżej (Tabela 7).

2. Badanie lekarskie – ocena ogólny stan zdrowia i kondycje pacjenta. Pozwala zidentyfikować charakterystyczne fizjologiczne i anatomiczne zmiany będące następstwem zaburzeń w funkcjonowaniu układu immunologicznego, do których należą:

- a. hepatosplenomegalia,
- b. zanik gruczołów limfatycznych (w tym migdałków),
- c. trombocytopenia,
- d. podatność na tworzenie krwiałków skórnych i wybroczyn,
- e. niski wzrost,
- f. nieprawidłowa budowa kości. [14]

3. Określenie typu infekcji – w zależności od rodzaju mikroorganizmu, który dominuje w pojawiających się infekcjach, można przypuszczać, jaki typ PNO występuje. [4] Zestawienie patogenów związanych z poszczególnymi kategoriami PNO prezentuje Tabela 8.

4. Badania laboratoryjne:

- a. morfologia oraz rozmaz krwi – ma na celu wykluczenie nieprawidłowości, które mogłyby wskazywać na zaburzenia w funkcjonowaniu układu immunologicznego; mała liczba krwinek białych może być objawem wrodzonej agranulocytozy, duże ziarnistości cytoplazmatyczne w leukocytach nasuwają podejrzenie zespołu Chediaka i Higashiego; utrzymująca się limfopenia jest charakterystyczna dla wielu niedoborów odporności związanej z limfocytami typu T,
- b. pomiar poziomu immunoglobulin IgG, IgM, IgE i IgA w surowicy – ich brak lub niedobór pozwala stwierdzić upośledzenie w funkcjonowaniu limfocytów B,
- c. ocena czynności limfocytów B, poprzez określenie miana przeciwciał – dokonuje się pomiaru ilościowego przeciwciał przed i po immunizacji pacjenta; jeżeli nie dochodzi do odpowiedzi immunologicznej po immunizacji, można podejrzewać brak czynności przeciwciał, pomimo ich prawidłowej ilości w osoczu,
- d. test proliferacji limfocytów – pozwala na zbadanie aktywności proliferacyjnej limfocytów w odpowiedzi na czynniki stymulujące,
- e. testy skórne nadwrażliwości typu późnego – badanie przesiewowe w celu oceny czynności limfocytów T,
- f. cytometria przepływowa – pozwala na ocenę liczby poszczególnych typów limfocytów i ich charakterystycznych cech morfologicznych, które mogą wskazywać na defekty ich funkcjonowania,

g. testy biochemiczne badające: poziom i aktywność poszczególnych białek kaskady dopełniacza, poziom odpowiedzi związanej z cytokinami oraz funkcjonalność neutrofilii. [2, 15]

5. Testy genetyczne – prowadzone są w przypadku trudności w jednoznacznej ocenie rodzaju PNO na podstawie obrazu klinicznego i badań laboratoryjnych. Stanowią podstawę do poprawnego zakwalifikowania danego zaburzenia genetycznego. Skupiają się przede wszystkim na potwierdzeniu mutacji w genach, których defekt wywołał PNO. [2, 15]

Tabela 7. Dziesięć symptomów niedoboru odporności według założeń The Jeffrey Model Foundation

Symptomy niedoboru odporności	
1	≥ 8 nowych infekcji ucha / rok
2	≥ 2 ciężkie infekcje zatok / rok
3	≥ 2 miesiące terapii antybiotykiem z niewielkim skutkiem
4	≥ 2 zapalenia płuc / rok
5	niemożliwe do osiągnięcia przez dziecko poprawne wzrost i waga
6	nawracające owrzodzenia skóry lub narządów
7	przewlekła kandydoza po 1. roku życia
8	konieczność stosowania antybiotyków dożylnie w celu wyleczenia infekcji
9	≥ 2 ciężkie infekcje tkanek głębokich / rok
10	historia PNO w rodzinie

Tabela 8. Zestawienie patologicznych mikroorganizmów, których infekcje związane są z poszczególnymi kategoriami PNO [4]

Organizm	Deficyt odporności związany z limfocytami B	Deficyt odporności związany z limfocytami T	Mieszany deficyt odporności swoistej (TB* i TB')	Deficyt odporności związany z komórkami fagocytykującymi	Deficyt odporności związany z kaskadą dopełniacza
Wirusy	Enterowirusy	Wirus Herpes	wszystkie	nd	nd
Mykobakterie	nd	Wszystkie	Wszystkie	Wszystkie	nd
Bakterie	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Campylobacter fetus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma ureolyticum</i>	<i>Salmonella typhi</i>	Tak jak dla niedoboru odporności związanej z limfocytami B, a także: <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Salmonella typhi</i> , oportunistyczne bakterie jelitowe	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Nocardia asteroides</i> , oportunistyczne bakterie jelitowe	Tak jak dla niedoboru odporności związanego z limfocytami B, a w szczególności <i>Neisseria meningitidis</i>
Grzyby	nd	<i>Candida albicans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Coccidioides immitis</i>	<i>Candida albicans</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Pneumocystis carinii</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Pneumocystis carinii</i>	nd

Organizm	Deficyt odporności związany z limfocytami B	Deficyt odporności związany z limfocytami T	Mieszany deficyt odporności swoistej (TB ⁺ i TB ⁻)	Deficyt odporności związany z komórkami fagocytycznymi	Deficyt odporności związany z kaskadą dopełniacza
Pierwotniaki	<i>Giardia lamblia</i>	nd	<i>Toxoplasma ondgii</i>	nd	nd

2.6. Powikłania i rokowanie

Rokowanie pacjentów z PNO jest zróżnicowane i zależy w dużej mierze, od rodzaju jednostki chorobowej oraz zastosowania odpowiedniej formy terapii. Wczesne wykrycie choroby i zastosowanie leczenia pozwala zmniejszyć częstość infekcji i jednocześnie poważnych powikłań układowych. Do najczęstszych powikłań towarzyszących przewlekłym infekcjom w PNO należą zaburzenia oddechowe, żołądkowo-jelitowe, hepatologiczne, hematologiczne, reumatologiczne, onkologiczne, skórne oraz neurologiczne (Tabela 9). [17]

Tabela 9. Najczęstsze powikłania towarzyszące przewlekłym infekcjom w PNO [18]

Grupa powikłań	Szczegóły
Oddechowe	<ul style="list-style-type: none"> Objawy ze strony układu oddechowego choroba ziarniniakowa w obrębie układu oddechowego rozstrzeń oskrzeli zgrubienie ścian oskrzeli
Żołądkowo-jelitowe	<ul style="list-style-type: none"> Przewlekła biegunka biegunka infekcyjna atrofia kosmków jelitowych guzkowaty rozrost tkanki limfatycznej zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka niedokrwistość Addisona-Biermera choroba ziarniniakowa w obrębie przewodu pokarmowego choroba zapalna jelit
Hepatologiczne	<ul style="list-style-type: none"> Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby Zakaźne zapalenie wątroby powiększenie wątroby pierwotna żółciowa marskość wątroby stwardniające zapalenie dróg żółciowych
Hematologiczne	<ul style="list-style-type: none"> Pierwotna małopłytkowość immunologiczna autoimmunologiczna anemia hemolityczna zespół Evansa; neutropenia komplikacje hematologiczne
Reumatologiczne	<ul style="list-style-type: none"> Nieokreślone (niezdefiniowane) zapalenie stawów (ang. <i>not specified arthritis</i>) infekcje kości i stawów choroby reumatyczne
Onkologiczne	<ul style="list-style-type: none"> Chłoniaki nowotwory nabłonkowe
Skórne	<ul style="list-style-type: none"> Ziarniniaki infekcje

Grupa powikłań	Szczegóły
Neurologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • Bakteryjne zapalenie opon mózgowych • wirusowe zapalenie opon mózgowych • choroby neurodegeneracyjne o niezdefiniowanej etiologii

2.7. Leczenie

Wczesne rozpoznanie PNO i wdrożenie odpowiedniego leczenia pozwala zapobiec wielu powikłaniom, a w niektórych zespołach niedoboru odporności istnieje nawet możliwość całkowitego wyleczenia. [2, 19] Leczenie pierwotnych niedoborów odporności odbywa się na trzech poziomach:

- profilaktyka,
- leczenie podtrzymujące,
- leczenie przyczynowe.

W zależności od typu PNO leczenie ma zróżnicowany przebieg. Zasadniczo profilaktyka obejmuje unikanie kontaktu z osobami chorymi, regularną kontrolę stanu zdrowia, a w uzasadnionych przypadkach, stosowanie szczepień ochronnych. Leczenie podtrzymujące w przypadku zaburzeń funkcjonowania limfocytów B oraz zaburzeń mieszanych opiera się na przewlekłej terapii substytucyjnej za pomocą Ig. Terapia immunoglobulinami może być także zasadna w niektórych zaburzeniach odporności swoistej, natomiast nie stosuje się jej w przypadku zaburzeń, w funkcjonowaniu limfocytów T. Niezależnie od rodzaju zaburzeń, w przypadku wystąpienia infekcji konieczne jest zastosowanie terapii celowanej (antybiotyki, leki przeciwgrzybicze itd.). U niektórych chorych konieczne są działania terapeutyczne polegające na przeszczepie szpiku kostnego/komórek macierzystych, które znajduje zastosowanie w skrajnych niedoborach odporności związanych najczęściej z upośledzeniem kilku składowych układu immunologicznego i nie dotyczy pacjentów z izolowanymi zaburzeniami funkcjonowania limfocytów B.

Techniką coraz intensywniej badaną i rozwijaną w leczeniu PNO jest terapia genowa. Polega ona na skorygowaniu defektów materiału genetycznego przy użyciu komórek wektorowych. Pomimo obserwowanych pozytywnych efektów terapeutycznych w leczeniu PNO wymaga ona jeszcze wielu badań potwierdzających jej skuteczność i bezpieczeństwo. [15, 19]

Zestawienie strategii leczenia w zależności od rodzaju zaburzenia przedstawiono poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Zestawienie strategii leczenia w zależności o typu PNO [2, 19]

Typ PNO	Profilaktyka	Leczenie podtrzymujące	Leczenie terapeutyczne
Zaburzenia funkcjonowania limfocytów B	<ul style="list-style-type: none"> unikanie kontaktu z chorymi osobami badania słuchu badania czynności płuc monitorowanie współistniejących jednostek chorobowych 	<ul style="list-style-type: none"> terapia substytucyjna za pomocą Ig antybiotyki leki przeciwgrzybiczne łagodzenie objawów infekcji 	<ul style="list-style-type: none"> terapia genowa
Zaburzenia funkcjonowania limfocytów T	<ul style="list-style-type: none"> unikanie kontaktu z chorymi osobami szczepienia ochronne (za wyjątkiem szczepionek z atenuowanymi mikroorganizmami) 	<ul style="list-style-type: none"> antybiotyki leki przeciwgrzybiczne terapia cytokinami (interferonem-γ) łagodzenie objawów infekcji 	<ul style="list-style-type: none"> przeszczep szpiku kostnego przeszczep komórek macierzystych z krwi obwodowej terapia genowa w skrajnych przypadkach
Zaburzenia mieszane (TB ⁺ i TB ⁻)	<ul style="list-style-type: none"> unikanie kontaktu z chorymi osobami szczepienia ochronne (za wyjątkiem szczepionek z atenuowanymi mikroorganizmami) 	<ul style="list-style-type: none"> terapia substytucyjna za pomocą Ig antybiotyki leki przeciwgrzybiczne łagodzenie objawów infekcji 	<ul style="list-style-type: none"> przeszczep szpiku kostnego przeszczep komórek macierzystych z krwi obwodowej terapia genowa w skrajnych przypadkach
Zaburzenia odporności nieswoistej	<ul style="list-style-type: none"> unikanie kontaktu chorymi osobami szczepienia ochronne 	<ul style="list-style-type: none"> antybiotyki leki przeciwgrzybiczne terapia cytokinami (interferonem-γ) w uzasadnionych przypadkach terapia substytucyjna za pomocą Ig łagodzenie objawów infekcji 	<ul style="list-style-type: none"> przeszczep szpiku kostnego w przypadku przewlekłej choroby ziarniniakowej terapia genowa

2.8. Zalecenia praktyki klinicznej

W drodze niesystematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano i uznano za aktualne **5 opracowań** zawierających zalecenia dotyczące postępowania w PNO wymagających substytucji Ig. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji przedstawia Tabela 11. Żaden z dokumentów nie zawiera rekomendacji dotyczących bezpośrednio zastosowania fSCiG w leczeniu PNO.

Tabela 11.
Zestawienie wytycznych dotyczących postępowania w PNO wymagających substytucji Ig

Nazwa towarzystwa/organizacji	Akronim	Rok publikacji	Ref.
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften ^a	AWMF	2012	[20]
Canadian Blood Services & Canada's National Advisory Committee on Blood and Blood Products	CBS	2010	[21]
UK Primary Immunodeficiency Network	UK-PIN	2009	[18]
Asia Pacific Immunoglobulins in Immunology Expert Group	APIIEG	2009	[22]
Immune Deficiency Foundation	IDF	2009	[23]

a) Niemieckie Zrzeszenie Towarzystw Medycznych.

Populacja docelowa

Terapia substytucyjna za pomocą Ig jest rekomendowana u pacjentów z PNO z brakiem lub poważnie osłabioną produkcją IgG i podatnością na infekcje (AWMF 2012, CBS 2010, UK-PIN 2009, APIIEG 2009, IDF 2009). Według wytycznych AWMF 2012 dotyczy to także niedoboru podklasy IgG z podatnością na infekcje, natomiast wytyczne APIIEG 2009 wskazują w tej sytuacji na niejednoznaczność dostępnych doniesień naukowych. Podawanie Ig powinno zostać rozpoczęte w momencie rozpoznania schorzenia wymagającego substytucji Ig i w większości przypadków kontynuowane jest do końca życia (CBS 2010, APIIEG 2009, IDF 2009).

Rozpoczęcie leczenia

Diagnostyka (UK-PIN 2009, IDF 2009) i terapia substytucyjna za pomocą Ig powinny odbywać się pod nadzorem specjalisty immunologa (CBS 2010, UK-PIN 2009, APIIEG 2009, IDF 2009).

Wybór drogi podania

Dożylna (IVIg) i podskórna (SCIg) podanie immunoglobulin są uważane za równoważne, pod względem skuteczności w zakresie zapobiegania infekcjom (AWMF 2012, CBS 2010, APIIEG 2009, UK-PIN 2009). Wytyczne APIIEG 2009 dodatkowo podkreślają zbliżony profil bezpieczeństwa IVIg

i SCIg. Domięśniowe podanie immunoglobulin (IMlg) nie jest rekomendowane (AWMF 2012, CBS 2010, UK-PIN 2009, APIIEG 2009, IDF 2009).

Decyzja o drodze podania powinna być uzależniona od:

- dostępności produktów leczniczych (APIIEG 2009),
- preferencji pacjenta (CBS 2010, UK-PIN 2009, APIIEG 2009),
- indywidualnych predyspozycji pacjenta i współistniejących schorzeń (APIIEG 2009, IDF 2009),
- kosztów leczenia (APIIEG 2009),
- ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (APIIEG 2009, IDF 2009).

W wytycznych APIIEG 2009 wymieniono zalety i wady IVIg i SCIg (Tabela 12). Wytyczne IDF 2009 wskazują, że zastosowanie SCIg zamiast IVIg może być korzystne u osób ze złym dostępem żylnym, bardzo małych dzieci oraz w przypadku wystąpienia licznych zdarzeń niepożądanych po podaniu IVIg.

Tabela 12.
Zalety i wady stosowania IVIg oraz SCIg wg wytycznych APIIEG 2009 [22]

Droga podania	Zalety	Wady
IVIg	<ul style="list-style-type: none"> • rzadsze infuzje (co 3-4 tyg.) • szybkie podniesienie poziomu IgG w surowicy 	<ul style="list-style-type: none"> • zwykle konieczna wizyta w placówce medycznej • wymagany dostęp żylny • zwiększone ryzyko wystąpienia nagłych zdarzeń niepożądanych
SCIg	<ul style="list-style-type: none"> • niewymagany dostęp żylny • możliwość prowadzenia terapii w warunkach domowych • niskie ryzyko opodoustrojowych zdarzeń niepożądanych • lepsza jakość życia pacjenta i rodziny • redukcja kosztów leczenia (zmniejszenie kosztów leczenia szpitalnego) 	<ul style="list-style-type: none"> • częstość dawkowania zależy od wielkości i objętości pojedynczej dawki, którą pacjent toleruje • opuchlizna, stwardnienie i stan zapalny w miejscu podania • konieczność stosowania pomp infuzyjnych

Wybór produktu leczniczego

Aktualnie dostępne produkty lecznicze Ig należy traktować jako równoważne (AWMF 2012, CBS 2010). Jeżeli stosowany produkt jest dobrze tolerowany pacjenci zazwyczaj nie są skłonni do jego zmiany (CBS 2010). Natomiast w przypadku wystąpienia licznych zdarzeń niepożądanych należy rozważyć zamianę produktu leczniczego na inny lub wybór alternatywnej drogi podania (CBS 2010, APIIEG 2009, IDF 2009). Niemniej, wystąpienie niepożądanych reakcji po podaniu danego produktu leczniczego nie wyklucza dobrej tolerancji w przypadku ponownego zastosowania go w przyszłości (CBS 2010). Pacjenci z niedoborem IgA i przeciwciałami anty-IgA, u których wystąpiła poważna reakcja po podaniu IVIg, powinni otrzymywać produkty o jak najmniejszej zawartości IgA (CBS 2010).

Wybór miejsca terapii

Stosowanie SCIg w warunkach domowych należy uważać za równoważne pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w stosunku do podania IVIg pod nadzorem lekarza (AWMF 2012). Przy wyborze miejsca terapii należy uwzględnić:

- preferencje pacjenta (UK-PIN 2009),
- ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (AWMF 2012, IDF 2009),
- możliwość wykonania i kontroli procesu podania IgG w warunkach domowych (AWMF 2012).

Terapia w warunkach domowych rekomendowana jest pacjentom stosującym się do zaleceń, którzy przeszli szczegółowe szkolenie oraz dobrze współpracują z lekarzami nadzorującymi leczenie (AWMF 2012, APIIEG 2009). Wytyczne CBS 2010 podkreślają, że stosowanie SCIg ze względu na możliwość podania w domu może wiązać się z poprawą jakości życia pacjentów.

Dawkowanie

Celem terapeutycznym jest uzyskanie odpowiedniego poziomu IgG w surowicy krwi. Wskazywane przez wytyczne minimalne stężenie Ig oznaczane przed kolejnym podaniem przedstawia Tabela 13.

Tabela 13.
Minimalne stężenie Ig (oznaczane przed kolejnym podaniem) wg wskazań wytycznych

Wytyczne	AWMF 2012	CBS 2010	UK-PIN 2009	APIIEG 2009	IDF 2009
Minimalny poziom Ig	IVIg: 4 g/l SCIg: 7 g/l	7 g/l ^a	bd	dzieci: 5 g/l dorośli: bd	5 g/l

^a W przypadku pacjentów, którzy osiągnęli minimalny poziom Ig ≥ 5 g/l i prezentują dobry obraz kliniczny, podnoszenie dawki może nie być konieczne ani korzystne.

W niektórych przypadkach może być konieczne utrzymywanie wyższego stężenia IgG w surowicy krwi. Wytyczne APIIEG 2009 i IDF 2009 wskazują, że poziom przeciwciał >8 g/l redukuje liczbę niektórych infekcji, w szczególności infekcji płucnych. Zalecany przez wytyczne schemat dawkowania Ig przedstawia Tabela 14.

Tabela 14.
Dawkowanie IgG w PNO wymagających substytucji IgG wg wskazań wytycznych

Wytyczne	Dawka początkowa [g/kg m.c.]	Częstość podawania	Dawka podtrzymująca [g/kg m.c.]	Częstość podawania
AWMF 2012	IVIg	0,5 /mies.	bd	bd
	SCIg	0,5 /mies.	bd	0,1-0,15
CBS 2010	IVIg	0,4-0,6 /4 tyg.	4 tyg.	bd
	SCIg	0,1-0,15 /1 tydz.	1 tydz.	bd
UK-PIN 2009	IVIg	bd	bd	bd
	SCIg	bd	bd	bd

Wytyczne	Dawka początkowa [g/kg m.c.]	Częstość podawania	Dawka podtrzymująca [g/kg m.c.]	Częstość podawania
APIIEG 2009	IVIg	bd	0,4-0,6 0,6 u dorosłych z XLA i CVID 0,8 u dzieci z XLA i CVID	3-4 tyg. 4 tyg
	SCIg	bd	bd	3-7 dni
IDF 2009	IVIg	bd	0,4-0,6 /mies.	2-4 tyg.
	SCIg	bd	0,4-0,6 /mies.	1-14 dni

Monitorowanie leczenia

Konieczne jest regularne monitorowanie terapii Ig (AWFM 2012, CBS 2010, UK-PIN 2009, APIIEG 2009, IDF 2009). Wytyczne CBS 2010 wskazują na konieczność przynajmniej corocznej konsultacji specjalistycznej w celu kontroli przebiegu choroby. Wytyczne APIIEG 2009 zalecają odbywanie regularnych wizyt lekarskich co 3-6 miesięcy. Szczegółowe zestawienie częstości fizjologicznych przeprowadzania badań laboratoryjnych i obrazowych podczas terapii substytucyjnej Ig przedstawia Tabela 15.

Tabela 15. Częstość monitorowania podczas terapii substytucyjnej Ig wg wytycznych praktyki klinicznej

Wytyczne	Częstość monitorowania	Badanie
AWFM 2012	≤3 mies. - pierwszy rok leczenia	Poziom Ig przed kolejnym podaniem
	≤6 mies. - kolejne lata leczenia	
CBS 2010	3-6 mies. - dzieci	Poziom Ig przed kolejnym podaniem
	6-12 mies. - dorośli	
UK-PIN 2009	bd	Obecność infekcji
APIIEG 2009	každorazowo	Ciśnienie krwi, wzrost i masa ciała u dzieci
	3-6 mies.	Poziom Ig przed kolejnym podaniem, testy wątrobowe, morfologia krwi, kreatynina
	6 mies.	Wzrost i masa ciała u osób dorosłych
	12 mies.	Spirometria
IDF 2009	6-12 mies.	Poziom Ig przed kolejnym podaniem, testy wątrobowe, kreatynina, spirometria – w przypadku nasilenia choroby
	12 mies.	Wydajność oddechowa, RTG klatki piersiowej i/lub zatok

Podsumowanie

Zestawienie najistotniejszych z punktu widzenia przedmiotowej analizy zaleceń sformułowanych w wytycznych praktyki klinicznej przedstawia Tabela 16.

Tabela 16.
Podsumowanie wytycznych

Zalecenia	AWMF 2012	CBS 2010	UK-PIN 2009	APIEG 2009	IDF 2009
Terapia substytucyjna Ig jest zalecana u pacjentów z PNO z brakiem lub poważnie osłabioną produkcją IgG i podatnością na infekcje	✓	✓	✓	✓	✓
Diagnostyka i terapia substytucyjna Ig powinny odbywać się pod nadzorem specjalisty immunologa			✓		✓
IVIg i SCIg są uważane za równoważne pod względem skuteczności	✓	✓			
IMIg nie są zalecane	✓	✓	✓	✓	✓
Aktualnie dostępne produkty lecznicze Ig są uznawane za równoważne	✓	✓			
Stosowanie SCIg w warunkach domowych i podanie IVIg pod nadzorem lekarza są uznawane za równoważne	✓				
Minimalne stężenie Ig oznaczane przed kolejnym podaniem powinno wynosić:	IVIg: 4 g/l SCIg: 7 g/l	7 g/l ^a	bd	dzieci: 5 g/l dorośli: bd	5 g/l
Schemat dawkowania powinien zostać indywidualnie dostosowany do potrzeb pacjenta	✓	✓		✓	
Konieczne jest regularne monitorowanie leczenia	✓	✓	✓	✓	✓

a) W przypadku pacjentów, którzy osiągnęli minimalny poziom Ig ≥ 5 g/l i prezentują dobry obraz kliniczny, podnoszenie dawki może nie być konieczne ani korzystne.

2.9. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

2.9.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Ludzkie immunoglobuliny w terapii pierwotnych niedoborów odporności finansowane są w Polsce ze środków publicznych, a pacjenci nie ponoszą kosztów leczenia. Finansowanie odbywa się na dwóch drogach:

- w przypadku dzieci w ramach programu lekowego (Obwieszczenie MZ z dn. 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. Załącznik B.17.: „**Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci**” [24]),
- w przypadku dorosłych w ramach programu lekowego (Obwieszczenie MZ z dn. 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. Załącznik B.62.: „**Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dorosłych**” [25]).

Szczegółowe informacje dotyczące kryteriów włączenia i wykluczenia z programu lekowego dotyczącego leczenia PNO u dorosłych pacjentów, czasu trwania leczenia oraz dawkowania przedstawiono poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Opis programu lekowego dotyczącego leczenia PNO u pacjentów dorosłych

Opis PL	
Nazwa programu	B.62 – „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D80 w tym D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81.9; D82 w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83 w tym D83.0, D83.1, D83.8, D83.9, D89.9”.
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznanie pierwotnego niedoboru odporności wymagającego (zgodnie z obowiązującymi kryteriami) terapii substytucyjnej z wykorzystaniem preparatów immunoglobulin (Ig), potwierdzone przez lekarza specjalistę immunologii klinicznej, • wykluczenie innych przyczyn zaburzeń odporności, • stężenie IgG poniżej dolnej granicy normy dla wieku (z wyjątkiem D80.3 i D80.6), • wiek ≥ 18 lat. ^a
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Do programu włączani są również pacjenci, którzy uprzednio byli leczeni przetoczeniami immunoglobulin w ramach JGP, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia terapii substytucyjnej z wykorzystaniem Ig spełnili kryteria włączenia do programu. • Wystąpienie powikłań, stanowiących bezwzględne przeciwwskazanie do substytucyjnego leczenia Ig, stwierdzone przez lekarza specjalistę immunologii klinicznej potwierdzone przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Pierwotnych Niedoborów Odporności lub • negatywna weryfikacja wskazań do dalszej terapii substytucyjnej za pomocą Ig u danego pacjenta przez lekarza specjalistę immunologii klinicznej potwierdzona przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Pierwotnych Niedoborów Odporności lub • brak zgody pacjenta lub jego opiekuna prawnego na kontynuację udziału w programie lekowym.
Określenie czasu leczenia w programie	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia substytucyjna Ig prowadzona jest do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Pierwotnych Niedoborów Odporności decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia; • możliwa jest przerwa (do 6 mies.) dotycząca substytucji Ig, niewymagająca ponownej kwalifikacji

Opis PL

- pacjenta do udziału w programie lekowym;
- weryfikacja wskazań do dalszej terapii substytucyjnej za pomocą Ig u danego pacjenta jest prowadzona raz w roku przez lekarza specjalistę immunologii klinicznej.

Schemat dawkowania leków i wybór preparatów powinien być ustalany indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od odpowiedzi na terapię, w aspekcie osiągnięcia odpowiednich parametrów laboratoryjnych oraz zadawalającego stanu klinicznego.

IVIg (podanie dożylnie)

- dawka początkowa od 0,4 do 0,8 g/kg m.c. co 2–4 tyg.;
- dawka podtrzymująca $\geq 0,2$ g/kg m.c. co 3–6 tyg.;

SCIg (podanie podskórne):

- dawka początkowa od 0,1 do 0,15 g/kg m.c. w ciągu 1 tyg.
- dawka podtrzymująca podawana w regularnych odstępach czasu tak, aby osiągnąć skumulowaną miesięczną dawkę rzędu co najmniej 0,2 g/kg m.c.

Dawkowanie

Dawkowanie powinno prowadzić do osiągnięcia poziomu IgG w wysokości co najmniej 5,0 g/l (mierzonego w surowicy przed kolejnym podaniem – w przypadku IVIg lub podczas wizyt kontrolnych – w przypadku SCiG).

Podanie podskórne może mieć miejsce w warunkach domowych.

a) Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin* obejmuje pacjentów ze wskazaniami wymienionymi w charakterystykach produktu leczniczego z wyłączeniem dzieci leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci” [26]. W projekcie zarządzenia Prezesa NFZ z 4 listopada zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalnego [27], w charakterystyce tego świadczenia umieszczony został zapis, że wyłączenie możliwości rozliczenia tego produktu obejmuje zarówno dzieci, jak i dorosłych leczonych w ramach programów lekowych leczenia pierwotnych niedoborów odporności.

W nawiązaniu do wskazanych regulacji, należy zwrócić uwagę, że w odniesieniu do populacji docelowej jednoznacznie określenie aktualnego stanu dostępności i finansowania immunoglobulin jest obecnie utrudnione. Od początku września 2014 roku terapia dorosłych z PNO dostępna jest formalnie w ramach programu lekowego [28]. Sposób finansowania świadczeń w tym programie określony jednak został właściwym zarządzeniem Prezesa NFZ dopiero 20 listopada [29]. 4 listopada 2014 opublikowany został ponadto projekt zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne, w którym wyklucza się możliwość rozliczania podania immunoglobulin w ramach systemu JGP pacjentom dorosłym z PNO leczonym w ramach programu lekowego (do 26 listopada można zgłaszać uwagi do tego projektu) [27]. Dzięki publikacji wymienionego projektu wskazany został jednoznacznie kierunek, w jakim przeprowadzane będą niezbędne regulacje dotyczące finansowania immunoglobulin, tj. przeniesienie Ig stosowanych u pacjentów z PNO z systemu JGP do programu lekowego, jednak obowiązujący uprzednio sposób rozliczeń nie został dotychczas formalnie zmieniony w pełnym zakresie.¹ Obecnie, tj. w sytuacji, gdy najprawdopodobniej dopiero trwa zawieranie umów dotyczące realizacji programu leczenia PNO

W okresie przygotowywania uzupełnienia niniejszego dokumentu w odpowiedzi na pismo przekazane firmie Baxter z Ministerstwa Zdrowia w dniu 18 lutego 2015 roku (pismo znak MZ-PLR-4610-916(3)/DD/15) obowiązywało już właściwe zarządzenie Prezesa NFZ – zarządzenie Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, w którym wyłączono możliwość podania immunoglobulin rozliczanych w systemie JGP pacjentom włączonym do programu lekowego. Ze względu na zachowanie spójności z rozwiązaniami legislacyjnymi obowiązującymi w dniu składania wniosku, w analizie zachowano jednak porównanie interwencji ocenianej z immunoglobulinami rozliczanymi w ramach systemu JGP.

u pacjentów dorosłych pomiędzy świadczeniodawcami a płatnikiem publicznym, świadczenia podania immunoglobulin są przypuszczalnie jeszcze rozliczane w ramach systemu JGP.

W ramach programów lekowych Ig mogą być podawane przez wlew dożylny (IVIg) w warunkach szpitalnych bądź w formie podskórnej (SCIg) w warunkach domowych. W ramach świadczenia *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin* Ig mogą być podawane wyłącznie w warunkach szpitalnych.

Zestawienie produktów leczniczych Ig dopuszczonych do obrotu na terytorium Polski zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych z dn. 18 marca 2014 r. wraz ze wskazaniem preparatów finansowanych w ramach PL przedstawiono poniżej (Tabela 18). [30]

Tabela 18.
Status refundacyjny w Polsce opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie [24, 30, 31]

Produkt leczniczy	Producent	Kategoria dostępności	Dostępność w ramach PL	
			Dzieci	Dorośli
IVIg				
Kiovig	Baxter	Rp	✓	✓
Flebogamma DIF	Grifols	Rpz	✓	x
Gammagard S/D	Baxter	Rp	✓	✓
Gamunex 10%	Talecris Biotherapeutics (obecnie Grifols)	Rp	x	x
Ig Vena	Kedrion	Lz	✓	✓
Intratect	Biotest Pharma	Rp	x	x
Octagam 5%	Octapharma	Rp	✓	x
Octagam 10%	Octapharma	Lz	✓	✓
Pentaglobin	Biotest Pharma	Rp	x	x
Privigen	CSL Behring	Rpz	✓	✓
Sandoglobulin P	Imed Poland	Rp	✓	x
SCIg				
Subcuvia	Baxter	Rp	✓	✓
Gammanorm	Octapharma	Rp	✓	x
Hizentra	CSL Behring	Rpz	✓	x
Vivaglobin	CSL Behring	Rp	x	x
fSCIg				
HyQvia	Baxter	Rpz	x	x

Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania; Lz – stosowane wyłącznie w lecznictwie zamkniętym; PL – Program lekowy.

2.9.2. Rekomendacje finansowe

W żadnej z agencji HTA uwzględnionej w niniejszej analizie nie odnaleziono rekomendacji odnośnie finansowania ze środków publicznych fSCIg.

Na stronie internetowej AOTM zidentyfikowano opinię Rady Przejrzystości z dnia 11 czerwca 2012, w której rekomenduje ona utworzenie odrębnych grup limitowych dla immunoglobulin ze względu na drogę podania:

- immunoglobuliny w postaci roztworów do wstrzykiwań podawanych podskórnie,
- immunoglobuliny w postaci roztworów do wstrzykiwań podawanych domięśniowo,
- immunoglobuliny w postaci roztworów do infuzji podawanych we wlewach.

Stanowisko zostało uzasadnione zapisami ustawy o refundacji leków, z której wynika, że droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna mogą być podstawą do utworzenia odrębnej grupy limitowej w przypadku, gdy w istotny sposób wpływają na efekt zdrowotny. Rada Przejrzystości AOTM uznała, że dostępne dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność preparatów Ig niezależnie od drogi ich podania, przy czym w przypadku podania podskórnego obserwowano mniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych i większe bezpieczeństwo stosowania. Ponadto, podanie podskórne preparatów immunoglobulin u niektórych pacjentów stanowi jedyną możliwą drogę podania. [34]

W dniu 7 lipca 2014 r. Prezes AOTM wydał pozytywną opinię odnośnie finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających IVIg – Kiovig, Gammagard S/D oraz SCIg – Subcuvia w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D80 w tym D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81.9; D82 w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83 w tym D83.0, D83.1, D83.8, D83.9, D89.9. W uzasadnieniu Prezes AOTM stwierdza, że zarówno podawane dożylnie jak i podskórne immunoglobuliny zapewniają ochronę przed ciężkimi infekcjami bakteryjnymi u pacjentów z PNO oraz charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Jednocześnie, w swoim stanowisku Prezes AOTM podkreśla, iż na podstawie dostępnych dowodów naukowych nie jest możliwe wykazanie przewagi jednej formy podania nad drugą. [35]

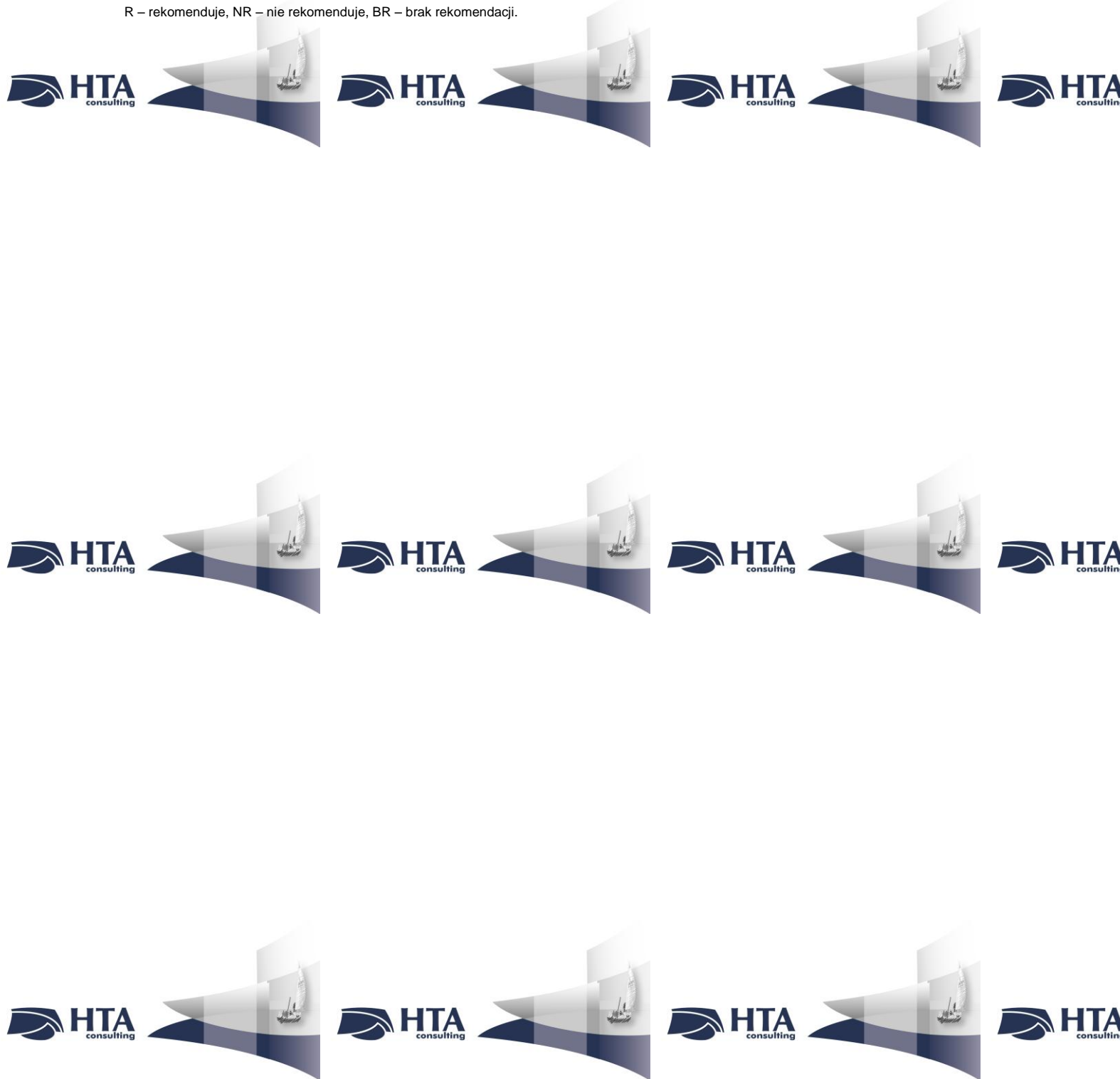
Zidentyfikowano również trzy rekomendacje wydane przez francuską agencję HAS dotyczące wybranych produktów leczniczych zawierających Ig. HAS rekomenduje włączenie produktów leczniczych immunoglobulin Nanogam i Octagam na listę leków stosowanych w szpitalach i innych placówkach publicznych zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, a preparatu Subcuvia z rozszerzeniem wskazania na dzieci poniżej 12. roku życia. [36–38]

Pozostałe agencje działające w Wielkiej Brytanii (NICE, NHS Scotland), Australii (PBAC), Kanadzie (CADTH) nie przedstawiły swojego stanowiska odnośnie do finansowania Ig w omawianym wskazaniu (Tabela 19).

Tabela 19.
Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie

Lek	AOTM	NICE	NHS Scotland	HAS	CADTH	PBAC
fSCIg	BR	BR	BR	BR	BR	BR
IVIg	R [35]	BR	BR	R [36, 37]	BR	BR
SCIg	R [35]	BR	BR	R [38]	BR	BR

R – rekomenduje, NR – nie rekomenduje, BR – brak rekomendacji.



3. REKOMBINOWANA LUDZKA HIALURONIDAZA

Hialuronidaza to enzym naturalnie występujący w organizmie ludzkim hydrolizujący kwas hialuronowy, będący składnikiem macierzy pozakomórkowej (*extracellular matrix*, ECM) w tkance podskórnej, który pełni rolę naturalnego spoiwa międzykomórkowego. ECM jest kompleksem różnych makrocząsteczek, m.in. kolagenu i elastyny, które zanurzone są w żelu złożonym z glikozaminoglikanów i proteoglikanów. Charakterystyczną cechą kwasu hialuronowego jest (w przeciwieństwie do innych glikozaminoglikanów) brak możliwości kowalencyjnego wiązania proteinami. Dlatego też hialuronian tworzy swoiste rusztowanie będące wsparciem dla pozostałych składników ECM. W wyniku połączenia proteoglikanów z kwasem hialuronowym powstają większe cząsteczki, które stanowią wypełnienie ECM. Makrocząsteczki strukturalne, takie jak kolagen i elastyna, tworzą rusztowanie dla adipocytów i systemu naczyń krwionośnych. Kolagen zasadniczo stanowi fazę stałą ECM, a glikozamino- i proteoglikany fazę ciekłą, tworząc lepko-elastyczną, żelową substancję, w której zanurzone są elementy włókniste. ECM dzięki swej specyficznej budowie umożliwia krążenie płynu tkankowego, ułatwiając doprowadzenie m.in. tlenu czy substancji odżywczych do komórek oraz metabolitów z komórek do ECM, sąsiednich komórek oraz naczyń włosowatych układu krwionośnego. [39–41] ECM stanowi również barierę dla większych objętości cieczy jakie mogą być wstrzykiwane w jednym miejscu, dzięki zdolności struktury złożonej z glikozyaminoglikanów do wiązania wody, która stanowi podstawę żelowej frakcji ECM. [41, 42]

U ssaków, w tym u człowieka, występują hialuronidazy z grupy endo- β -N-acetyloheksosaminidaz, które hydrolizują wiązania β -1,4-glikozydowe w kwasie hialuronowym do kwasu glukuronowego i N-acetyloglukozaminy, zwiększając tym samym przepuszczalność tkanki łącznej oraz zmniejszając lepkość płynów ustrojowych. Hialuronidazy często są nazywane czynnikiem rozprzestrzeniającym (*spreading factor*), gdyż ułatwiają wnikanie m.in. drobnoustrojów oraz toksyn w głąb tkanek. [43] Rozkład hialuronianu jest naturalnym procesem fizjologicznym. Okres półtrwania obecnego w skórze kwasu hialuronowego wynosi ok. 2 dni. Szacuje się, że 30% całkowitego kwasu hialuronowego obecnego w organizmie, jest wymieniane w ciągu doby, a struktura skóry ulega rekonstrukcji w ciągu 24–48 godzin po podaniu hialuronidazy. [42]

Obecnie na rynku dostępne są preparaty hialuronidazy pochodzenia zwierzęcego (hialuronidaza owcza lub bydlęca) oraz rekombinowana hialuronidaza ludzka (rHuPH20). Preparaty pochodzenia zwierzęcego mogą być w organizmie człowieka immunogenne, co wynika z zanieczyszczeń innymi białkami zwierzęcymi (np. Ig, antykoagulantami, czynnikami wzrostu). Preparaty hialuronidazy pochodzenia zwierzęcego nie powinny być stosowane przez dłuższy okres czasu. [40] Jedynie w odniesieniu do rHuPH20, potwierdzono klinicznie efektywność i bezpieczeństwo stosowania w celu ułatwienia dyfuzji leków podawanych drogą podskórną. [40] Rekombinowana hialuronidaza ludzka wykazuje wysoce specyficzne powinowactwo do wiązań β -1,4 glikozydoaminoglikanów – brak aktywności enzymatycznej, ukierunkowanej na wiązania N-glikozydowe, lub łańcuchy polipeptydowe. Brak również wpływu rHuPH20 na właściwości IgG, w tym na glikozylowane łańcuchy peptydowe. [40]

W badaniach *in vivo* z wykorzystaniem zwierzęcego modelu zapalenia (*air pouch*), wykazano że zarówno rHuPH20, jak i jej bezpośrednie katabolity, nie wykazują właściwości zapalnych. [44]

Ze względu na zdolność do zwiększania przepuszczalności tkanek rHuPH20 jest wykorzystywana w medycynie, m.in. w onkologii, endokrynologii czy immunologii w celu ułatwienia dyfuzji leków podawanych drogą podskórną oraz zmniejszenia dyskomfortu z powodu iniekcji podskórnych (Tabela 20). Jednym z zastosowań rHuPH20 jest ułatwienie podanie Ig drogą podskórną u pacjentów z PNO. Wyniki badania oceniającego preferencje pacjentów z PNO odnośnie do drogi podania Ig wskazują, że zdecydowana większość chorych preferuje SCIg nad IVIg. [45] Zastosowanie SCIg pozwala na samodzielne podawanie Ig w domu oraz wiąże się z redukcją ryzyka wystąpienia układowych zdarzeń niepożądanych, co przekłada się na poprawę jakości życia pacjentów. Terapia substytucyjna Ig wymaga podawania jednorazowo dużych objętości, co w przypadku SCIg oznacza konieczność podawania jednej dawki do kilku miejsc. Zwykle, w praktyce klinicznej podaje się 20–40 ml Ig do jednego miejsca. Preparaty podawane drogą podskórną mogą również zostać zatrzymane w macierzy pozakomórkowej, gdzie ulegają częściowej degradacji wpływając na zmniejszenie biodostępności Ig. [41] W związku z mniejszą biodostępnością SCIg, która wynosi ok 67%, konieczne są częstsze infuzje. [42] Zastosowanie fSCIg umożliwia redukcję częstości infuzji do 1 w miesiącu (co 3–4 tygodnie, jak w przypadku IVIg), podawanie wymaganej dawki do jednego miejsca oraz możliwość samodzielnego podawania Ig w warunkach domowych (jak w przypadku SCIg).

Duże cząsteczki podawane drogą iniekcji podskórnej dostają się do krążenia obwodowego głównie za pomocą naczyń limfatycznych. Z tego względu SCIg przechodzi z przestrzeni podskórnej, poprzez naczynia limfatyczne do naczyń krwionośnych, co skutkuje bardziej stabilnymi poziomami IgG w osoczu, niż w wypadku podania dożylnego. Zmiany poziomu fSCIg w osoczu wahają się w zależności od podanej dawki i odstępu pomiędzy infuzjami i mieszczą się pomiędzy wartościami obserwowanymi dla IVIg i SCIg. Po podaniu fSCIg nie obserwuje się wysokiego skoku stężenia w osoczu, obserwowanego po podaniach IVIg. [42]

Tabela 20.
Zestawienie preparatów rHuPH20 stosowanych w różnych obszarach terapeutycznych [40]

Lek	Nazwa handlowa (producent)	Obszar terapeutyczny	Wskazanie	Rejestracja
rHuPH20	Hylenex (Halozyme Therapeutics)	Różne; endokrynologia	Dostarczanie peptydów, małych cząsteczek	Tak
rHuPH20 + IgG10% ^a	HyQvia (Baxter)	Immunologia	PNO	Tak
rHuPH20 + trastuzumab	Herceptin SC (Roche)	Onkologia	Rak piersi	Tak
rHuPH20 + rytuksymab	MaBThera SC (Roche)	Onkologia	Chłoniak nieziarniczy	Tak
rHuPH20 + insulina	Analog inusliny-PH20	Endokrynologia	Cukrzyca	Nie ^b
Pegylowana rHuPH20	PEGPH20 (Halozyme Therapeutics)	Onkologia	Guzy lite	Nie ^b

- a) Gammagard Liquid (Kiovig).
b) W trakcie badań klinicznych II fazy.

rHuPH20 wytwarzana jest metodą rekombinacji DNA, a jej skuteczność i bezpieczeństwo wykazano w szeregu badań. W badaniach przedklinicznych przeprowadzonych na gryzoniach wykazano, iż rHuPH20 jest szybko działającym enzymem, którego okres półtrwania w tkance podskórnej wynosi ok. 30 min. i jest wykrywalny we krwi już minutę po podaniu drogą dożylną.

W badaniach prowadzonych na ssakach naczelnych wykazano, iż rHuPH20 podawana drogą podskórną jest bezpieczna i dobrze tolerowana w dawce 45 tys. U iniekcje, co przewyższa standardową dawkę fSClg o ponad 9 tys. razy. Nie obserwowano żadnych reakcji zapalnych w miejscach podania lub markerów zapalenia w obrazie klinicznym lub histologicznym, w porównaniu do zwierząt kontrolnych od 24 h do 20 dni po podaniu leku. [40] W badaniach prowadzonych na świniach, oceniano potencjalne efekty podania IgG drogą iniekcji podskórnych o dużych objętościach. Wykazano, że rHuPH20 w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo znacząco wspomaga rozprzestrzenianie IgG w tkance, redukując przy tym obrzęk w miejscu podania oraz średnie ciśnienie w zestawie do infuzji IgG, jednocześnie zmniejszając uszkodzenia tkanki (Tabela 21). Świadczy to o tym, że rHuPH20 pozwala na podskórne podawanie dużych (300 ml) objętości IgG w jednym miejscu podania, przy niskim ciśnieniu w zestawie do infuzji. [40]

Tabela 21.
Efekty podania IgG drogą iniekcji podskórnych dla porównania rHuPH20 i placebo

Parametr	rHuPH20	Placebo	p
Średnia miejscowa objętość obrzęku [mm ²]	32	250	<0,0001
Średnia powierzchnia obrzęku [cm ²]	62	150	<0,0001
Średnie ciśnienie w zestawie do infuzji IgG	199	128	<0,0001

Badanie pilotażowe I/II fazy oceniało wpływ podania fSClg na biodostępność IgG, w porównaniu z iniekcjami IVIg u pacjentów z PNO. Spośród 11 pacjentów włączonych do badania, u 10 osiągnięto dawkowanie 25,5–61,2 g w jednym miejscu podania z prędkością 120–300 ml/h. Dawka ≥ 50 U rHuPH20/g IgG umożliwiała ułatwione podanie IgG. Jeden pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu z powodu umiarkowanego dyskomfortu związanego z cotygodniowymi iniekcjami. U pozostałych 10 pacjentów, którzy ukończyli badanie nie obserwowano żadnych reakcji alergicznych na badany lek, a wszystkie miejscowe reakcje na podanie leku (np. obrzęk i zaczerwienienie) były umiarkowanie nasilone. Badanie wykazało, iż rHuPH20 pozwala na podawanie IgG drogą podskórną w jednym miejscu, z biodostępnością porównywalną z iniekcjami IVIg. [40]

Farmakokinetkę, skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo terapii fSClg u pacjentów z PNO oceniano w badaniu III fazy (Waserman 2012). [46] Dane dotyczące farmakokinetyki, porównujące fSClg z IVIg oraz SClg, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22). [47] Wykazano, że stężenia maksymalne IgG w osoczu (C_{max}) po podaniu fSClg były niższe w porównaniu z IVIg (15,8 g/L vs 22,8 g/L) i porównywalne z SClg (13,6 g/L), co może przekładać się na korzystniejszy profil działań

niepożądanych fSClg w porównaniu z IVlg. Jednocześnie wykazano, że stężenia minimalne były zbliżone dla wszystkich 3 form podania. Analiza wyników dotyczących biodostępności wykazała, że stosunek pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu fSClg /IVlg wynosił 93,3%, a więc mieści się w granicach koniecznych dla wykazania biorównoważności fSClg oraz IVlg (80–125% AUC). Pozostałe wyniki dotyczące przedstawiono w dalszej części analizy (Rozdz. 8.1).

Tabela 22.
Wyniki dla porównania fSClg, IVlg oraz SClg w odniesieniu do punktów końcowych farmakokinetycznych

Punkt końcowy	IVlg		SClg		fSClg	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
Poziom IgG [g/l]	21	10,4 (4,8–17,8)	21	13,1 (6,4–19,7)	21	10,4 (5,3–18,5)
AUC/tydz. [g x dzień/l]	21	93,2 (51,0–138,3)	21	92,3 (47,0–124,6)	21	85,2 (45,0–126,7)
C _{max} [g/l]	21	22,8 (11,3–36,1)	21	13,6 (7,3–19,0)	21	15,8 (8,3–23,0)
C _{min} [g/l]	21	9,6 (4,6–14,6)	21	12,1 (6,2–17,0)	21	9,9 (4,4–15,0)
CL [ml/kg/dzień]	21	1,35 (0,88–2,69)	21	2,00 (1,22–3,66)	21	1,59 (0,99–3,98)
Okres półtrwania [dni]	21	32,7 (13,5–52,9)	21	bd	21	60,2 (16,6–139,0)
T _{max} [dni]	21	0,1 (0,1–1,1)	21	3,0 (0,0–7,1)	21	5,1 (2,9–9,2)

AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu; C_{min} – stężenie minimalne; C_{max} – stężenia maksymalne; CL – klirens; T – czas do osiągnięcia C_{max}.

W badaniach klinicznych dla fSClg u części pacjentów obserwowano pojawienie się przeciwciał skierowanych przeciwko rHuPH20, jednak żaden z pacjentów, u których je wykryto nie wytworzył przeciwciał neutralizujących rHuPH20, lub neutralizujących inne hialuronidazy. Badania prowadzone w populacji ogólnej, pokazują że niską miana nieneutralizujących przeciwciał anti-rHuPH20 występują u 5–7% badanych. Retrospektywna analiza próbek pobranych w momencie włączenia do badania od pacjentów uczestniczących w kluczowych badaniach dla fSClg, wykazała podobne rozpowszechnienie przeciwciał. Nie wykazano również wzrostu poziomu przeciwciał, w odpowiedzi na powtarzające się podania fSClg. [48, 49]

W związku z pojawieniem się przeciwciał anti-rHuPH20 nie odnotowano żadnych reakcji niepożądanych. Dodatkowo porównanie pod kątem występowania neurologicznych i gastroenterologicznych AE, u pacjentów wykazujących obecność przeciwciał oraz pacjentów, którzy nie wytworzyli przeciwciał anti-rHuPH20, nie wykazało wzrostu częstości działań niepożądanych. Pomiędzy grupami nie obserwowano również istotnych statystycznie lub klinicznie różnic w absencji w szkole/pracy, liczbie dni hospitalizacji lub przyjmowania antybiotyku oraz liczbie wizyt lekarskich. [49, 50]

4. DEFINIOWANE PROBLEMU DECYZYJNEGO

4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim terapie, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez ocenianą interwencję. Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTM oceniana interwencja powinna zostać porównana z technologią medyczną (lub technologiami) spełniającą następujące cechy:

- najczęściej stosowana,
- najtańsza,
- najskuteczniejsza,
- zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. [51]

Ponadto wytyczne AOTM wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [51]

W przypadku chorych z PNO wymagających substytucji Ig jedyną możliwą opcją terapeutyczną jest terapia substytucyjna, która polega na uzupełnianiu ilościowych lub jakościowych niedoborów cząsteczek naturalnie występujących w organizmie osoby zdrowej.

W lecznictwie znajdują się produkty immunoglobulin przeznaczone do podawania dożylnego (IVIg), podskórnego (SCIg) oraz domięśniowego (IMIg). Wytyczne praktyki klinicznej zgodnie rekomendują stosowanie dożylnej oraz podskórnej drogi podania, natomiast preparaty IMIg nie są aktualnie zalecane. Wybór pomiędzy IVIg a SCIg uzależniony jest od decyzji lekarza. Zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTM na podstawie dostępnych dowodów naukowych nie jest możliwe wykazanie przewagi jednej formy podania nad drugą. Zarówno IVIg jak i SCIg dostępne są w warunkach polskich i podlegają pełnej refundacji w ramach programu lekowego.

Zgodnie z ChPL produkt HyQvia podawany jest drogą podskórną i może być stosowany w ramach leczenia domowego. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji, odnośnie do finansowania preparatu HyQvia w leczeniu dorosłych pacjentów z PNO w ramach programu lekowego, będzie on stanowił alternatywę dla obecnie refundowanych SCIg w ramach programu lekowego lub dla IVIg stosowanych w ramach leczenia szpitalnego, a zatem zarówno SCIg, jak również IVIg należy traktować jako komparatory.

4.2. Zakres analizy klinicznej

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z pierwotnym niedoborem odporności (PNO) wymagający terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin (Ig).

Interwencja

Ułatwione podanie immunoglobuliny ludzkiej normalnej z rekombinowaną hialuronidazą ludzką (fSCIg) podawaną podskórną w ramach programu lekowego.

Komparator

- Immunoglobulina ludzka normalna podawana podskórną (SCIg) w ramach programu lekowego,
- immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylną (IVIg) w ramach programu lekowego.

Punkty końcowe

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona w oparciu o klinicznie istotne punkty końcowe, takie jak:

- infekcje,
- jakość życia,
- satysfakcja z leczenia,
- hospitalizacje,
- nieobecność w szkole/pracy,
- zdarzenia niepożądane.

Poszukiwane będą także dane nt. punktów końcowych o charakterze surogatów, takich jak:

- dawka produktu leczniczego Ig,
- poziom Ig we krwi pacjenta.

5. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI

5.1. Normalna immunoglobulina ludzka

Normalna immunoglobulina ludzka zawiera przede wszystkim nienaruszoną czynnościowo immunoglobulinę G¹ (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym. Pozyskiwana jest na drodze frakcjonowania osocza ludzkiego. W produkcie leczniczym znajdują się przeciwciała IgG obecne w normalnej populacji. Rozkład podklas IgG jest proporcjonalny do występującego w naturalnym osoczu ludzkim. [52–54]

Mechanizm działania polega na substytucji pozwalającej na uzyskanie prawidłowego poziomu IgG. W przypadku podania leku ze wskazań innych niż leczenie substytucyjne mechanizm działania nie został w pełni wyjaśniony, lecz wiadomo, że obejmuje efekty immunomodulacyjne. [52–54]

5.1.1. Normalna immunoglobulina ludzka z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (HyQvia)

Grupa farmakoterapeutyczna [55]

Surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny, normalne ludzkie (kod ATC: J06BA).

Skład jakościowy i ilościowy [55]

Produkt leczniczy **HyQvia** to zestaw dwóch fiolek składający się z jednej fiołki normalnej immunoglobuliny ludzkiej (Ig 10%) i jednej fiołki rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20).

1 ml produktu leczniczego **HyQvia** zawiera 100 mg Ig o czystości $\geq 98\%$ IgG².

Przybliżona zawartość poszczególnych podklas IgG: IgG₁: $\geq 56,9\%$, IgG₂: $\geq 26,6\%$, IgG₃: $\geq 3,4\%$, IgG₄: $\geq 1,7\%$. Maksymalna zawartość IgA wynosi 140 mcg/ml.

Mechanizm działania [55]

Składnik Ig 10% odpowiada za działanie terapeutyczne produktu leczniczego. Rekombinowana hialuronidaza ludzka ułatwia rozprowadzanie i wchłanianie Ig 10%. Jej działanie polega na modyfikacji przepuszczalności tkanki łącznej poprzez hydrolizę hialuronanu, który występuje w macierzy międzykomórkowej w tkance łącznej. Rekombinowana hialuronidaza ludzka przyspiesza rozkład

² Składnik identyczny, jak w preparacie Kiovig (SClg) o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa.

hialuronianu, powodując tymczasowy wzrost przepuszczalności macierzy śródmiąższowej, co przyspiesza rozprowadzanie i wchłanianie oraz zwiększa biodostępność Ig 10%. Działanie rHuPH20 polega na przejściowym lokalnym rozkładzie kwasu hialuronowego w macierzy pozakomórkowej, co prowadzi do zmniejszenia jego lepkości oraz oporów przepływu cieczy w przestrzeni podskórnej i sprawniejszego rozprzestrzeniania się IgG. Pozwala to na zmianę schematu podawania immunoglobulin z dożylnego na podskórny. [40]

Wskazania do stosowania [55]

- Leczenie substytucyjne u dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) z zespołami pierwotnego niedoboru odporności, takimi jak:
 - wrodzona agammaglobulinemia i hipogammaglobulinemia,
 - ciężki złożony niedobór odporności,
 - pospolity zmienny niedobór odporności,
 - niedobory podklas IgG z nawracającymi zakażeniami.
- Leczenie substytucyjne u dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) ze szpiczakiem lub przewlekłą białaczką limfocytową z ciężką wtórną hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami.

Przeciwwskazania [55]

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie, w szczególności w bardzo rzadkich przypadkach niedoboru IgA, kiedy u pacjenta obecne są przeciwciała przeciw IgA,
- układowa nadwrażliwość na hialuronidazę lub rekombinowaną hialuronidazę ludzką.

Dawkowanie i sposób podawania w pierwotnych niedoborach odporności [55]

Leczenie należy rozpoczynać i początkowo monitorować pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu niedoborów odporności. Może zachodzić potrzeba ustalenia indywidualnej dawki leku dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej.

Produkt leczniczy HyQvia składa się z dwóch fiolek. Każda fiołka Ig 10% dostarczana jest z odpowiednią ilością rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej. Schemat podawania HyQvia przedstawia Tabela 23.

Tabela 23.
Schemat podawania produktu leczniczego HyQvia

Rekombinowana hialuronidaza ludzka	Normalna immunoglobulina ludzka 10%	
Objętość (ml)	Ilość białka (g)	Objętość (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100

Rekombinowana hialuronidaza ludzka	Normalna immunoglobulina ludzka 10%	
10	20	200
15	30	300

W dawkowaniu należy kierować się następującymi wskazówkami:

- Pacjenci nieleczeni wcześniej immunoglobulinami:
 - dawka wymagana do osiągnięcia minimalnego stężenia 6 g/l wynosi 0,4–0,8 g/kg/miesiąc,
 - odstęp między dawkami wymagany do utrzymania stężenia, stałego waha się od 2 do 4 tygodni,
 - stężenia minimalne należy mierzyć i oceniać w zależności od częstości występowania zakażeń (aby obniżyć częstość występowania zakażeń, konieczne może być zwiększenie dawkowania w celu osiągnięcia wyższych stężeń minimalnych (>6 g/l)),
 - na początku leczenia odstępy między pierwszymi infuzjami należy stopniowo wydłużać od podawania dawki co tydzień do podawania dawki co 3 lub 4 tygodnie,
- Pacjenci leczeni wcześniej immunoglobuliną podawaną dożylnie (IVIg):
 - pacjentom zmieniającym leczenie bezpośrednio z IVIg lub pacjentom, którzy wcześniej przyjmowali IVIg w udokumentowanych dawkach produkt HyQvia należy podawać w tej samej dawce i z tą samą częstotliwością jak przy wcześniejszym leczeniu IVIg,
- Pacjenci leczeni wcześniej immunoglobuliną podawaną podskórnie (SCIg):
 - pacjentom aktualnie leczonym SCIg początkowa podawana miesięczna dawka produktu HyQvia powinna być taka sama jak w dotychczasowym leczeniu podskórnym, ale dostosowana do 3- lub 4-tygodniowych odstępów między dawkami,
 - w przypadku pacjentów zmieniających leczenie bezpośrednio z SCIg, pierwszą infuzję HyQvia należy wykonać tydzień po ostatnim podaniu uprzednio stosowanej immunoglobuliny.

Podanie podskórne można przeprowadzić w warunkach domowych. Oba składniki produktu leczniczego należy podawać po kolei z użyciem tej samej igły, rozpoczynając od podania rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, a następnie podając Ig 10%. Sugerowanymi miejscami infuzji są brzuch i uda. Składnik zawierający rekombinowaną hialuronidazę ludzką należy podawać ze stałą szybkością bez zwiększania szybkości podawania Ig 10% powyżej zalecanych wartości, zwłaszcza w przypadku pacjentów rozpoczynających terapię HyQvia. W pierwszej kolejności podaje się pełną dawkę roztworu rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej z szybkością od 1 do 2 ml/minutę na miejsce infuzji. W ciągu 10 minut od jej zakończenia, w tym samym miejscu wkłucia igły, należy rozpocząć infuzję wymaganej dawki Ig 10%.

Zaleca się stosowanie następujących szybkości infuzji Ig 10%:

- Pacjenci ważący ≥ 40 kg: Ig 10% należy podawać z początkową szybkością 10 ml/godz./miejsce infuzji. Jeśli infuzja będzie dobrze tolerowana, szybkość podawania można zwiększać w odstępach co najmniej 10-minutowych do maksymalnej szybkości 240 ml/godz./miejsce infuzji przy pierwszej

lub pierwszych dwóch infuzjach. Przy kolejnych infuzjach szybkość można dostosować do wartości maksymalnej 300 ml/godz./miejsce infuzji.

- Pacjenci ważący <40 kg: Ig 10% należy podawać z początkową szybkością 5 ml/godz./miejsce infuzji. Przy dobrej tolerancji infuzji szybkość podawania można zwiększać w odstępach co najmniej 10-minutowych do maksymalnej szybkości 80 ml/godz./miejsce infuzji przy pierwszej lub przy pierwszych dwóch infuzjach. Przy kolejnych infuzjach szybkość można dostosować do wartości maksymalnej 160 ml/godz./miejsce infuzji.

Zdarzenia niepożądane [55]

- **Występujące bardzo często:** dyskomfort/ból w miejscu podania,
- **Występujące często:** zmęczenie, rumień w miejscu podania, obrzęk w miejscu podania, świąd w miejscu podania, ból głowy,
- **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** produkt leczniczy HyQvia nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży ani planujących zajście w ciążę. Istnieje ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych oraz rozprzestrzeniania się miejscowych zakażeń. Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia zdarzeń zgłaszanych przy podawaniu IVIg, takich jak: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, nieprawidłowa czynność/niewydolność nerek, zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oraz hemolizę. Zdarzenia zakrzepowe i hemolizę zgłaszano również w związku z podawaniem Ig drogą podskórną.

Status rejestracyjny [55]

Produkt leczniczy **HyQvia** został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Baxter Innovations GmbH przez Komisję Europejską dnia 16 maja 2013 r. W dniu 12 września 2014 r. na podstawie decyzji wydanej przez FDA HyQvia uzyskała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie USA.³ [56]

Status refundacyjny [31]

Aktualnie finansowanie produktu leczniczego **HyQvia** w terapii PNO u dorosłych jest możliwe wyłącznie w ramach leczenia szpitalnego.

5.1.2. Normalna immunoglobulina ludzka podawana podskórną (SCIg)

Grupa farmakoterapeutyczna [54]

Normalne immunoglobuliny ludzkie do podawania pozanaczyniowego (kod ATC: J06BA01).

³ Po uwzględnieniu dodatkowych wyników badań FDA dopuszcza stosowanie produktu HyQvia u kobiet w ciąży.

Skład jakościowy i ilościowy [54]

1 ml produktu leczniczego **Subcuvia** zawiera 160 mg białka ludzkiego o czystości $\geq 95\%$ Ig.

Przybliżona zawartość poszczególnych podklas IgG: IgG₁: 45-75%, IgG₂: 20-45%, IgG₃: 3-10%, IgG₄: 2-8%. Maksymalna zawartość IgA wynosi 4,8 mg/ml.

Wskazania do stosowania [54]

Leczenie substytucyjne u dorosłych i dzieci w przypadkach zespołów pierwotnych niedoborów odporności, takich jak:

- wrodzona agammaglobulinemia i hipogammaglobulinemia,
 - pospolity zmienny niedobór odporności,
 - ciężki złożony niedobór odporności,
 - niedobory podklas IgG z nawracającymi zakażeniami.
- Terapia substytucyjna w szpiczaku mnogim lub przewlekłej białaczce limfatycznej z ciężką wtórną hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników produktu,
- produktu Subcuvia nie wolno podawać donaczyniowo,
- produktu Subcuvia nie wolno podawać domięśniowo w przypadkach ciężkiej małopłytkowości oraz innych zaburzeń hemostazy.

Dawkowanie i sposób podawania w pierwotnych niedoborach odporności [54]

Leczenie substytucyjne należy rozpocząć i monitorować pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu niedoborów odporności. Może zachodzić potrzeba ustalenia indywidualnej dawki leku dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej.

W dawkowaniu należy kierować się następującymi wskazówkami:

- dawka powinna być dostosowana tak, aby utrzymać poziom krążących IgG w granicach co najmniej 4-6 g/l,
- schemat dawkowania powinien umożliwić osiągnięcie stałego poziomu IgG (mierzonego przed następną infuzją),
- pacjent może wymagać podania dawki nasycającej, wynoszącej wg ChPL co najmniej 0,2-0,5 g/kg masy ciała w ciągu tygodnia (0,1-0,15 g/kg masy ciała w ciągu jednego dnia), przy czym wg wytycznych praktyki klinicznej dawka początkowa powinna wynosić od 0,1 do 0,15 g/kg masy ciała w ciągu tygodnia [21],

- po osiągnięciu stałego poziomu IgG podaje się w jednakowych odstępach czasu dawki podtrzymujące, aż do osiągnięcia skumulowanej dawki miesięcznej rzędu 0,4 do 0,8 g/kg masy ciała,
- należy oznaczyć stężenia minimalne w celu dostosowania dawek i odstępu pomiędzy dawkami.

Podanie podskórne można przeprowadzić w **warunkach domowych**. Wówczas zaleca się stosowanie początkowej prędkości 10 ml/godzinę/pompę. Prędkość podawania można zwiększać przy każdym kolejnym wstrzyknięciu o 1 ml/godzinę/pompę. Zalecana prędkość maksymalna wynosi 20 ml/godzinę/pompę. Równocześnie nie można podawać preparat przy pomocy więcej niż jednej pompy. Miejsce wstrzykiwania należy zmieniać każdorazowo po podaniu 5–15 ml.

W wyjątkowych przypadkach, gdy podawanie podskórne jest niemożliwe, preparaty SCIg można podawać domięśniowo.

Zdarzenia niepożądane [54]

- **Występujące bardzo często:** brak.
- **Występujące często:** obrzęk, miejscowy ból.
- **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** istnieje ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej lub anafilaktycznej oraz niskiego, lecz niemożliwego do całkowitego wykluczenia, przeniesienia czynników zakaźnych.

Status rejestracyjny [30, 54, 54, 57, 58]

Dane nt. daty rejestracji produktów leczniczych SCIg, dopuszczonych aktualnie do obrotu na terytorium Polski przedstawia Tabela 24.

Status refundacyjny [24, 30, 31]

Aktualnie w Polsce jedynie produkt leczniczy Subcuvia jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z PNO w ramach PL. Dane na temat aktualnego statusu refundacyjnego produktów leczniczych SCIg w Polsce przedstawia Tabela 24.

Tabela 24.

Preparaty SCIg dopuszczone do obrotu na terytorium Polski zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych z dn. 12 kwietnia 2013 r. [24, 30, 31]

Produkt leczniczy	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenia	Finansowanie w PL	
		Dzieci	Dorośli
Gammanorm	bd	PL	x
Hizentra	14 kwietnia 2011 r.	PL	x
Subcuvia	2 listopada 2005 r.	PL	PL
Vivaglobin	15 lutego 2006 r.	x	x

PL – refundacja w ramach programu lekowego.

5.1.3. Normalna immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (IVIg)

Grupa farmakoterapeutyczna [52, 53, 59, 60]

Normalne immunoglobuliny ludzkie do podawania donaczyniowego (kod ATC: J06BA02).

Skład jakościowy i ilościowy [52, 53, 59, 60]

1 ml produktu leczniczego **Kiovig** zawiera 100 mg IVIg o czystości $\geq 98\%$ IgG.

Przybliżona zawartość poszczególnych podklas IgG: IgG₁ $\geq 56,9\%$, IgG₂ $\geq 26,6\%$, IgG₃ $\geq 3,4\%$, IgG₄ $\geq 1,7\%$. Maksymalna zawartość IgA wynosi 140 mcg/ml.

Produkt leczniczy **Gammagard S/D** występuje w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do infuzji o stężeniu 50 mg/ml 100 mg/ml roztworu białka o czystości $\geq 90\%$ IgG.

Przybliżona zawartość poszczególnych podklas IgG: IgG₁ $\geq 56,9\%$, IgG₂ $\geq 16,0\%$, IgG₃ $\geq 3,3\%$, IgG₄ $\geq 0,3\%$. Maksymalna zawartość IgA wynosi 3 mcg/ml.

Produkt leczniczy **IgVena** zawiera co najmniej 95% IgG. Przybliżona zawartość poszczególnych podklas IgG: IgG₁ $\geq 62,1\%$, IgG₂ $\geq 34,8\%$, IgG₃ $\geq 2,5\%$, IgG₄ $\geq 0,6\%$. Maksymalna zawartość IgA wynosi 50 mcg/ml.

Produkt leczniczy **Privigen** zawiera co najmniej 98% IgG. Przybliżona zawartość poszczególnych podklas IgG: IgG₁ $\geq 67,8\%$, IgG₂ $\geq 28,7\%$, IgG₃ $\geq 2,3\%$, IgG₄ $\geq 1,2\%$. Maksymalna zawartość IgA wynosi 25 mcg/ml.


Wskazania do stosowania [52, 53, 59, 60]

Wskazania do stosowania produktów leczniczych przedstawia Tabela 25.

Tabela 25.

Wskazania do stosowania produktów leczniczych IVIg finansowanych w leczeniu dorosłych z PNO w ramach programu lekowego [52, 53, 59, 60]

Produkt leczniczy	Wskazania
 <p data-bbox="263 571 327 593">Kiovig</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat): <ul style="list-style-type: none"> • zespoły pierwotnych niedoborów odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał, • hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których zawiodło profilaktyczne leczenie antybiotykami, • hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów w fazie <i>plateau</i>, • szpiczak mnogoty u pacjentów, którzy nie reagowali na profilaktyczną immunizację pneumokokami, • hipogammaglobulinemia u pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych, • wrodzony zespół nabytego niedoboru odporności i nawracające zakażenia. 2. Immunomodulację u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat): <ul style="list-style-type: none"> • ITP u pacjentów z dużym ryzykiem krwawień albo przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi, • zespół Guillain-Barré'a, • choroba Kawasaki, • wielogniskowa neuropatia ruchowa.
<p data-bbox="215 1019 383 1041">Gammagard S/D</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie substytucyjne: <ul style="list-style-type: none"> • pierwotne niedobory odporności (wrodzona agammaglobulinemia lub hipogammaglobulinemia, pospolity zmienny niedobór odporności, ciężkie złożone niedobory odporności, zespół Wiskott-Aldrich), • szpiczak lub przewlekła białaczka limfocytowa z ciężką wtórną hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami, • dzieci z wrodzonym AIDS i nawracającymi zakażeniami, • wcześniaki z niską masą urodzeniową. 2. Modułacja odpowiedzi immunologicznej: <ul style="list-style-type: none"> • ITP u dzieci i dorosłych przy wysokim ryzyku krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu zwiększenia ilości płytek, • zespół Guillain-Barré'a, • choroba Kawasaki.
<p data-bbox="263 1422 335 1444">IgVena</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie substytucyjne u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (0-18 lat): <ul style="list-style-type: none"> • w zespołach pierwotnych niedoborów odporności z upośledzonym wytwarzaniem przeciwciał, • w hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeniach bakteryjnych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną, u których profilaktyka antybiotykowa była nieskuteczna, • w hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeniach bakteryjnych u pacjentów w fazie <i>plateau</i> szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na uodpornienie przeciw pneumokokom, • w hipogammaglobulinemii u pacjentów po przeszczepie allogenicznym macierzystych komórek krwiotwórczych, • u pacjentów z wrodzonym AIDS i nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi. 2. Modułacja odpowiedzi immunologicznej u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży (0-18 lat): <ul style="list-style-type: none"> • ITP u dzieci i dorosłych przy wysokim ryzyku krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu zwiększenia liczby płytek, • zespół Guillain-Barré'a, • w przewlekłej demielinizacyjnej polineuropatii zapalnej, • w chorobie Kawasaki.

Produkt leczniczy	Wskazania
	<ol style="list-style-type: none"> Leczenie substytucyjne u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (0–18 lat): <ul style="list-style-type: none"> Zespoły pierwotnego niedoboru odporności z zaburzeniem produkcji przeciwciał, hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną, u których profilaktyka antybiotykowa była nieskuteczna, hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagują na szczepionkę pneumokokową, hipogammaglobulinemia u pacjentów po przeszczepie allogenicznym macierzystych komórek krwiotwórczych, wrodzony AIDS z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi. Modulacja odpowiedzi immunologicznej u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży (0–18 lat): <ul style="list-style-type: none"> ITP u pacjentów przy wysokim ryzyku krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu zwiększenia liczby płytek, zespół Guillain-Barré'a, choroba Kawasaki, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna (CIDP); dostępne jest tylko ograniczone doświadczenie w stosowaniu dożylnych immunoglobulin u dzieci z CIDP.

ITP – samoistna plamica małopłytkowa

Przeciwwskazania [52, 53, 59, 60]

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [52, 53, 59, 60],
- nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie, szczególnie u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA [52, 53, 59, 60],
- pacjenci z hiperprolinemią [60].

Dawkowanie i sposób podawania w pierwotnych niedoborach odporności [52, 53, 59, 60]

Leczenie substytucyjne należy rozpocząć i monitorować pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu niedoborów odporności. Może zachodzić potrzeba ustalenia indywidualnej dawki leku dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej.

W dawkowaniu należy kierować się następującymi wskazówkami:

- schemat dawkowania powinien doprowadzić do osiągnięcia stężenia minimalnego IgG (oznaczanego przed kolejnym wlewem dożylnym) o wartości co najmniej 5 do 6 g/l w przypadku produktu leczniczego Kiovig, IgVena i Privigen oraz 4 do 6 g/l w przypadku produktu leczniczego Gammagard S/D,
- zrównoważenie poziomu przeciwciał wymaga okresu od 3 do 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia,
- zalecana dawka początkowa wynosi od 0,4 do 0,8 g/kg, po czym podaje się dawkę $\geq 0,2$ g/kg co 3 do 4 tygodni (Kiovig, IgVena, Privigen) lub co 3 tygodnie (Gammagard S/D),
- do osiągnięcia stężenia minimalnego wymagana jest dawka rzędu 0,2-0,8 g/kg/miesiąc,
- odstęp pomiędzy dawkami po osiągnięciu stanu stacjonarnego wynosi od 3 do 4 tygodni (Kiovig, IgVena, privigen) lub od 3 do 4 tygodni (Gammagard S/D).

IVIg należy podawać we **wlewie dożylnym** z początkową prędkością wynoszącą 0,5 ml/kg/godz. przez 30 minut. Przy dobrej tolerancji prędkość podawania można stopniowo zwiększać maksymalnie

do wartości 6 ml/kg/godz. Istnieją przesłanki, że pacjenci dorośli z PNO mogą tolerować szybkość podawania do 8 ml/kg/godz.

Zdarzenia niepożądane [52, 53, 59, 60]

- **Występujące bardzo często:** bóle głowy, gorączka.
- **Występujące często:** zapalenie oskrzeli, zapalenie jamy nosowej i gardła, zawroty głowy, migrena, tachykardia, zaczerwienienie twarzy, nadciśnienie tętnicze, kaszel, wydzielina z nosa, biegunka, nudności, wymioty, świąd, wysypka, pokrzywka, bóle pleców, ból mięśni, bóle kończyn, osłabienie, dehydracja, grypopodobne, ból w miejscu podania leku, obrzęk w miejscu podania leku, dreszcze, podwyższona temperatura ciała.
- **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** istnieje ryzyko wystąpienia: reakcji nadwrażliwości (reakcji anafilaktycznej), reakcji zakrzepowo-zatorowej (zawał mięśnia sercowego, incydent naczyniowo-mózgowy, w tym udar, zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich), ostrej niewydolności nerek, ostrego poprzeczeniowego uszkodzenia płuc, zespołu aseptycznego zapalenia opon mózgowych, niedokrwistości hemolitycznej, interakcji z testami serologicznymi, niskiego, lecz niemożliwego do całkowitego wykluczenia ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych.

Status rejestracyjny [30, 52, 53, 59, 60]

Dane nt daty rejestracji produktów leczniczych IVIg dopuszczonych aktualnie do obrotu na terytorium Polski przedstawia Tabela 26.

Status refundacyjny [24, 30, 31]

Aktualnie w Polsce finansowane ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z PNO w ramach PL są preparaty: Gammagard S/D, Ig Vena, Kiovig oraz Privigen. Dane na temat aktualnego statusu refundacyjnego produktów leczniczych IVIg w Polsce przedstawia Tabela 26.

Tabela 26.

Preparaty IVIg dopuszczone do obrotu na terytorium Polski zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. [53, 59–62]

Produkt leczniczy	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski	Finansowanie w PL	
		Dzieci	Dorośli
Flebogamma DIF	23 sierpnia 2007 r.	PL	x
Gammagard S/D	22 marca 1988 r.	PL	PL
Gamunex 10%	bd	x	x
Ig Vena	11 maja 2007 r.	PL	PL
Intratect	bd	x	x
Kiovig	19 stycznia 2006 r.	PL	PL
Octagam	bd	PL	x
Pentaglobin	bd	x	x
Privigen	25 kwietnia 2008 r.	PL	PL
Sandoglobulin P	31 stycznia 1995 r.	PL	x

PL – refundacja w ramach programu lekowego.

6. METODYKA

6.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych, zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- ocena możliwości przeprowadzenia metaanalizy wyników badań klinicznych,
- opracowanie wyników badań klinicznych,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

6.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

6.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Populacja

Dorośli pacjenci z pierwotnym niedoborem odporności (PNO) wymagający terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin (Ig).

Populację docelową w raporcie oceny technologii medycznej stanowić będą pacjenci dorośli, niemniej wiek pacjentów nie stanowił kryterium kwalifikacji badań do analizy, gdyż ze względu na wytyczne EMA, dotyczące prowadzenia badań w PNO, [63, 64] w większości przeprowadzone są one na populacjach mieszanych obejmujących zarówno dorosłych, jak i dzieci.

Interwencja

Ułatwione podanie immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej podskórną z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (fSCIg).

Komparator

Immunoglobulina ludzka normalna podawana podskórną (SCIg) lub dożylną (IVIg).

Punkty końcowe

- Infekcje,
- poziom Ig we krwi pacjenta (analizowany, w miarę dostępności danych, łącznie z dawką Ig),
- jakość życia,
- satysfakcja z leczenia,
- hospitalizacje,
- nieobecność w szkole/pracy,
- zdarzenia niepożądane.

Metodyka badań klinicznych

Zgodnie z wytycznymi EMA [63, 64] oraz FDA [65] w przedmiotowym problemie zdrowotnym nie jest wymagane przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych. W związku z tym, w niniejszej analizie, zostaną uwzględnione badania zarówno z najwyższego, jak i z niższego poziomu wiarygodności, tj.:

- randomizowane badania kliniczne,
- nierandomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną,
- nierandomizowane badania kliniczne typu „przed-po”, w których przedstawiono dane dla porównania okresów różniących się rodzajem podawanej Ig lub drogi podania Ig.

Pozostałe kryteria włączenia

- Badania, w których ramię badane lub kontrolne uwzględniało populację mieszaną pod względem typu stosowanej interwencji, pod warunkiem, że odsetek pacjentów otrzymujących interwencję będącą przedmiotem zainteresowania wynosił $\geq 90\%$,
- badania, w których analiza wyników objęła ≥ 10 pacjentów,
- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a w przypadku badań dla fSCIg również w postaci abstraktów / posterów konferencyjnych.

6.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

- Badania, w których więcej niż 10% populacji stosowało IVIg w warunkach domowych,
- badania, w których porównywano Ig podawane tą samą drogą podania, pod nadzorem personelu medycznego i w warunkach domowych,
- opisy pojedynczych przypadków (również opisy kilku przypadków w ramach jednej publikacji, w sytuacji, kiedy analizowane były indywidualnie; tj. nie przedstawiono wyniku skumulowanego),
- w przypadku badań dla SCIg oraz IVIg publikacje w postaci abstraktów, ze względu na ich udokumentowaną skuteczność i bezpieczeństwo wykluczano publikacje w postaci abstraktów.

6.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

6.3.1. Strategia wyszukiwania

Identyfikacji doniesień naukowych dokonano dwuetapowo. W pierwszym etapie korzystano z dostępnego przeglądu systematycznego z 2013 r. dotyczącego zastosowania immunoglobulin w leczeniu pacjentów z PNO. [66] Korzystając z referencji, zidentyfikowano badania pierwotne, które następnie kwalifikowano do niniejszej analizy zgodnie z kryteriami włączenia opisanymi w Rozdz. 6.2. W ramach wspomnianego przeglądu systematycznego przeszukaniem baz informacji medycznej objęto okres do listopada 2013 r. W związku z tym, w etapie drugim przeprowadzono dodatkowy, uzupełniający przegląd elektronicznych źródeł informacji medycznej z zawężeniem wyszukiwania do pozycji opublikowanych i/lub dodanych do odpowiednich baz po 1 października 2013 r., o ile było to możliwe ze względów technicznych (np. PubMed). Część wyszukiwarek umożliwia wyłącznie zawężenie do pełnego roku (np. EMBASE, CENTRAL), dlatego w takich sytuacjach wyszukiwaniem objęto okres od stycznia 2013 roku. Przeszukanie baz informacji medycznej przeprowadzono z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej populacji, interwencji i komparatorowi (Tabela 27), które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując kompletną strategię wyszukiwania.

Ponieważ wspomniany wyżej przegląd systematyczny nie uwzględniał badań oceniających fSCIg dokonano również przeszukania baz informacji medycznej bez ograniczeń czasowych z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających fSCIg (Tabela 28).

Wyszukiwania nie zawężano do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- efektywności rzeczywistej i eksperymentalnej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło czterech analityków (MWa i EO), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania ostatecznej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (MWa). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (EO). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz.16.1).

Tabela 27.
Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania dla Ig

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Populacja	immunologic deficiency syndrome, primary immunodeficiency, primary antibody deficiency, antibody deficiency syndrome, agammaglobulinemia, ataxia telangiectasia, hypogammaglobulinemia, common variable immunodeficiency, X linked combined immunodeficiency, severe combined immunodeficiency, severe combined immunodeficiency syndrome, wiskott-aldrich syndrome, dysgammaglobulinemia, louis-bar syndrome
Interwencja	AIDS, acquired immunodeficiency syndrome, HIV, deltaretrovirus, infections, leukemia, autoimmune diseases ^a
Komparator	immunoglobulin, intravenous, subcutaneous, human immunoglobulin, immune globulin, IVIg, SCIg, kiovig, subcuvia, gammagard, flebogamma, vivaglobin, sandoglobulin, hizentra, gamunex, ig vena, intratect, octagam, pentaglobin, privigen, gammanorm
Punkty końcowe	Nie stosowano ograniczeń do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich zdarzeniach niepożądanych, również ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy.
Typ badania	Nie stosowano ograniczeń do typu badania.

a) Słowa kluczowe połączone operatorem logicznym NOT z pozostałymi słowami kluczowymi dotyczącymi populacji.

Tabela 28.
Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania dla fSCIg

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Interwencja	immunoglobulin, immunoglobulins, human immunoglobulin, immune globulin, recombinant human hyaluronidase, rHuPH20, HyQvia, fSCIg

6.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych [51].

W celu identyfikacji doniesień naukowych przeprowadzono przegląd następujących źródeł informacji medycznej celem odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library
 - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews,
 - DARE (Database of Abstract of Review of Effects),
- Biomed Central (przez PubMed),
- strony towarzystw naukowych (BSI, EAACI, FOCiS, AAAAI, AAI, ACAAI, PTDiK, IDF),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w październiku 2014 roku. Szczegółowe informacje nt. przeszukanych źródeł informacji medycznej oraz użytych słów kluczowych, wraz z wynikami wyszukiwania, przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 16.1).

Aktualizacyjne przeszukanie przeprowadzono 25 listopada 2014 r.

6.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (EO, MWa lub MM). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z pary analityków.

W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy niezależnego eksperta (PR). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

6.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad [67], według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, co zapewnia obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych

czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Wiarygodność badań nierandomizowanych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE). [68] Na podstawie domen ocenianych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wielośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel, kryteria włączenia i wykluczenia, definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktacje w tej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie na jej podstawie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 16.2.2)

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wyłączenia z badania,
- charakterystyki populacji (liczebność, wiek, płeć, odsetek dzieci, rodzaj schorzenia, średni czas od zdiagnozowania choroby),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, rodzaj produktu leczniczego i jego stężenie, dawka, częstość dawkowania, miejsce prowadzenia terapii),
- okresu interwencji i obserwacji,
- metodyki badania (schemat badania, rodzaj testowanej hipotezy badawczej, obecność grupy kontrolnej, przeprowadzenie randomizacji i ukrycie kodu alokacji, zastosowanie zaślepienia i opis utraty z badania),
- analizy wyników (ITT, PP),
- typu i podtypu badania (zgodnie z wytycznymi AOTM). [51]

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego analizowanego punktu końcowego w skali GRADE, korzystając z algorytmu zaimplementowanego w programie GradePro. [66]

6.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka (MWa). Następnie poprawność ekstrakcji została poddana weryfikacji przez niezależnego analityka (SS, ARS). Ekstrahowano wyłącznie dane umożliwiające analizę porównawczą, tj. takie, które dostępne były zarówno dla grupy badanej, jak i kontrolnej, lub wyrażały zmianę w porównaniu do okresu stosowania alternatywnej interwencji. Ekstrakcji dokonywano w arkuszu kalkulacyjnym MS Excel, korzystając z formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie.

6.5. Analiza statystyczna wyników

Ze względu na specyfikę odnalezionych badań (w przypadku badań RCT – badania skrzyżowane nieraportujące danych sprzed skrzyżowania, w przypadku badań nRCT – w przewadze badania typu „przed-po”) nie przeprowadzono własnej analizy statystycznej, lecz ograniczono się do zaprezentowania wyników analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów odnalezionych badań klinicznych.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2007.

6.5.1. Analiza homogeniczności badań klinicznych

Przed przystąpieniem do analizy wyników badań klinicznych oceniano homogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. Poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

6.5.2. Porównanie pośrednie

Z uwagi na heterogeniczność badań włączonych do analizy porównanie pośrednie fSCi_g z SCi_g przeprowadzono w sposób opisowy, poprzez tabelaryczne zestawienie wyników porównań bezpośrednich tych interwencji ze wspólną grupą referencyjną, którą w tym przypadku stanowią IVi_g.

7. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

7.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

Na podstawie przeglądu systematycznego z 2013 roku dotyczącego porównania SCIg z IVIg [66] zidentyfikowano 18 badań klinicznych (29 publikacji), spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania. Ponadto, w wyniku przeprowadzonego przeszukania źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2809 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 71 pozycji bibliograficznych, spośród których kryteria włączenia spełniły 2 badania, opisane w 21 publikacjach, oraz 1 publikacja do włączonego wcześniej badania.

W wyniku wykonanego kontrolnie aktualizacyjnego przeszukania baz (25 listopada 2014 r.) zidentyfikowano 1 publikację, do włączonego wcześniej badania.

Podsumowując, do niniejszej analizy klinicznej włączono ogółem **20** badań (52 pozycje bibliograficzne), w tym:

- dla fSCIg:
 - 1 badanie jednoramienne typu „przed-po” (BAS),
- dla porównania SCIg vs IVIg
 - 2 randomizowane badania kliniczne typu *cross-over* (RCT),
 - 2 nierandomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (nRCT),
 - 15 badań jednoramiennych typu „przed-po” (BAS).

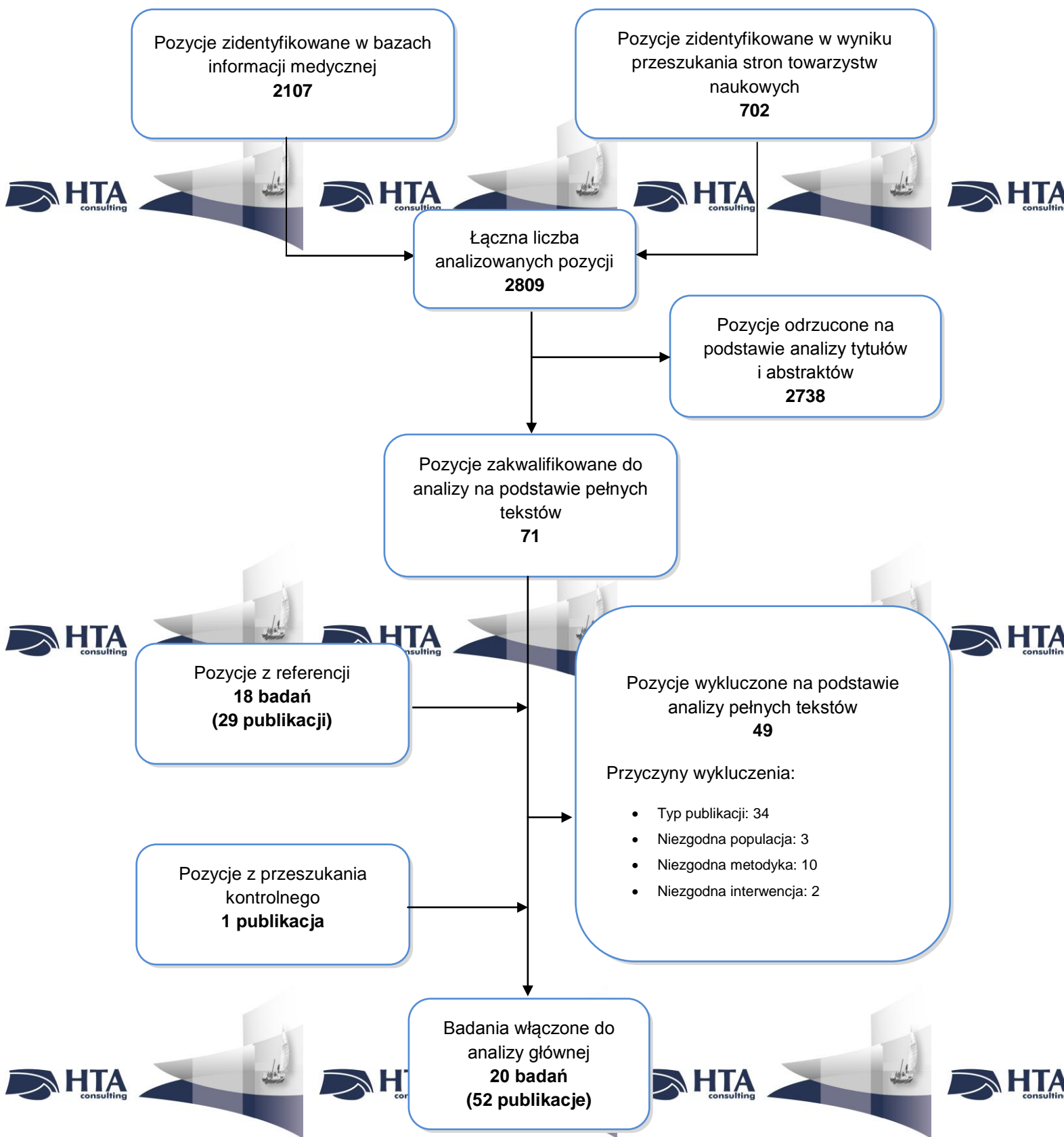
Do analizy klinicznej zakwalifikowano jedno badanie ukierunkowane na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa fSCIg względem IVIg, w którym dla części pacjentów dostępne są też wyniki dla SCIg (bez hialuronidazy). Pozostałe badania dotyczyły porównania SCIg vs IVIg u pacjentów z PNO. Wszystkie badania zostały uwzględnione w analizie jakościowej. Ze względu na ich metodykę (*cross-over* RCT, nRCT, BAS) przeprowadzenie kumulacji ilościowej nie było możliwe. Proces selekcji publikacji prezentuje diagram PRISMA (Rysunek 2). Zestawienie włączonych badań przedstawia Tabela 29.

Tabela 29.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Metodyka	Schemat badania	Liczba publikacji	Referencje
1.	Wasserman 2012	BAS	IVIg → fSCIg	15	[40, 46, 47, 69–80]
	160603	<i>extension study</i>	fSCIg	6	[81–86]

Lp.	Badanie	Metodyka	Schemat badania	Liczba publikacji	Referencje
2.	Chapel 2000	cross-over RCT	IVIg/SCIg vs SCIg/IVIg	1	[87]
3.	Desai 2009	cross-over RCT	IVIg/SCIg vs SCIg/IVIg	1	[88]
4.	Espanol 2014	nRCT	IVIg vs SCIg	1	[45]
5.	IDF 2008	nRCT	IVIg vs SCIg	1	[89]
6.	Berger 2010	BAS	IVIg → SCIg	1	[90]
7.	Bezrodnik 2013	BAS	IVIg → SCIg	1	[91]
8.	Empson 2012	BAS	IVIg → SCIg	1	[92]
9.	Fasht 2007	BAS	IVIg → SCIg	2	[93, 94]
10.	Gardulf 2004	BAS	IVIg → SCIg	3	[95–97]
11.	Gaspar 1998	BAS	IVIg → SCIg	1	[98]
12.	Jolles 2011	BAS	IVIg → SCIg	3	[99–101]
13.	Kittner 2006	BAS	IVIg → SCIg	1	[102]
14.	Kanegane 2014	BAS	IVIg → SCIg	2	[103, 104]
15.	Ochs 2006	BAS	IVIg → SCIg	2	[105, 106]
16.	Pac 2005	BAS	IVIg → SCIg	1	[107]
17.	Shapiro 2010	BAS	IVIg → SCIg	4	[108–111]
18.	Thépot 2010	BAS	IVIg → SCIg	1	[112]
19.	Wasserman 2010	BAS	IVIg → SCIg	2	[113, 114]
20.	Wasserman 2011	BAS	IVIg → SCIg	2	[115, 116]

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



7.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

7.2.1. Badania dla fSClg

Odnotowano 1 nierandomizowane, prospektywne badanie kliniczne (Wasserman 2012) dla porównania fSClg vs IVlg w populacji pacjentów z PNO, które miało charakter jednoramiennego badania typu „przed-po”, w którym uwzględniono chorych początkowo leczonych IVlg, u których dokonano zmiany na fSClg. Po zakończeniu tego badania pacjenci mogli kontynuować terapię fSClg w ramach fazy kontynuacji (extension 16002), której celem była ocena bezpieczeństwa terapii fSClg stosowanej przez 5 lat.

Łącznie w badaniu udział wzięło 87 chorych, spośród których 31 osób brało wcześniej udział w badaniu Wasserman 2011 oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo SClg (bez hialuronidazy) w porównaniu z IVlg (charakterystykę badania Wasserman 2011 przedstawiono w Aneksie). W badaniu Wassermann 2012 pacjenci otrzymywali tylko fSClg, a dane dotyczące okresu, w którym stosowano IVlg oraz SClg, zaczerpnięto z poprzedniego badania.

Populację badaną stanowili zarówno dorośli, jak i dzieci. Odsetek dorosłych wynosił 84%, przy czym jako dorosłych traktowano pacjentów w wieku 12 lat lub więcej. Mediana wieku w badaniu wynosiła 35 lat (4–78 lat).

Do badania kwalifikowano pacjentów z PNO wymagających terapii zastępczej Ig, którzy stosowali Ig w dawce ≥ 300 mg/kg/mies., przez co najmniej 3 mies. W trakcie trwania badania wszystkim pacjentom podawano fSClg w dawce oraz z częstotliwością, jaką uprzednio podawano IVlg. Ponadto pacjenci otrzymywali rekombinowaną ludzką hialuronidazę w dawce 75U/g IgG, a następnie 108% uprzednio stosowanej dawki IgG. W celu umożliwienia adaptacji do dużych jednorazowych dawek IgG podawanych podskórnie, początkowo (faza *rump-up*) fSClg podawano raz w tygodniu, stopniowo zwiększając odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami, aż do uzyskania 3–4 tygodniowych przerw. Aż u 94% chorych fSClg podawano co 3–4 tyg., u pozostałych przerwy między kolejnymi podaniami były mniejsze ze względu na odczuwany dyskomfort (głównie obrzęk). W omawianej pracy, fSClg podawano przez 14–18 mies., przy czym ocenę skuteczności przeprowadzano po 12 miesiącach stosowania fSClg, nieuwzględniające fazy *rump-up*. Uzyskane wyniki porównano z rezultatami uzyskanymi podczas stosowania IVlg, przy czym u większości pochodziły one z okresu bezpośrednio poprzedzającego okres stosowania fSClg, natomiast u 31 chorych uczestniczących wcześniej w badaniu Wasserman 2011, dane dla IVlg pochodziły z wcześniejszego okresu (tj. przed rozpoczęciem terapii SClg w ramach badania Wasserman 2011) (Rysunek 3). Wyniki dla IVlg pochodzą z 3-miesięcznego okresu obserwacji i w większości przypadków zostały podane w przeliczeniu na rok. Ponadto, dla pacjentów z badania Wasserman 2011 przedstawiono również wyniki z okresu, w którym stosowali SClg (12–15 mies.).

Parametry związane z częstością, liczbą oraz objętością infuzji podczas stosowania fSClg, IVlg oraz SClg u pacjentów z badania Wasserman 2012 przedstawiono poniżej (Tabela 30).

Wiarygodność badania oceniono na 6/8 pkt. w skali NICE. Ograniczeniem był brak informacji o konsekwentnym doborze pacjentów oraz brak zdefiniowanych kryteriów wykluczenia. Sponsorem badania była firma Baxter Healthcare Corporation.

Spośród 68 pacjentów, którzy ukończyli badanie Wasserman 2012, 66 zostało włączonych do fazy kontynuacji, w której chorzy stosowali fSClg co 3–4 tyg. zgodnie z dotychczasowym dawkowaniem. Po 3 miesiącach u części pacjentów fSClg podawano co 2 tyg. Po 3 latach terapii pacjentom zaprzestano podawanie rHuPH20, ze względu na fakt iż FDA zażądała dodatkowych danych dotyczących potencjalnego wpływu przeciwciał wiążących rHuPH20. Łączny czas ekspozycji na rHuPH20 w badaniu Wasserman 2012 i *extension* wynosił 187,7 pacjentolat.

Rysunek 3.
Schemat badania Wasserman 2012 dla porównania fSClg vs IVlg w populacji pacjentów z PNO

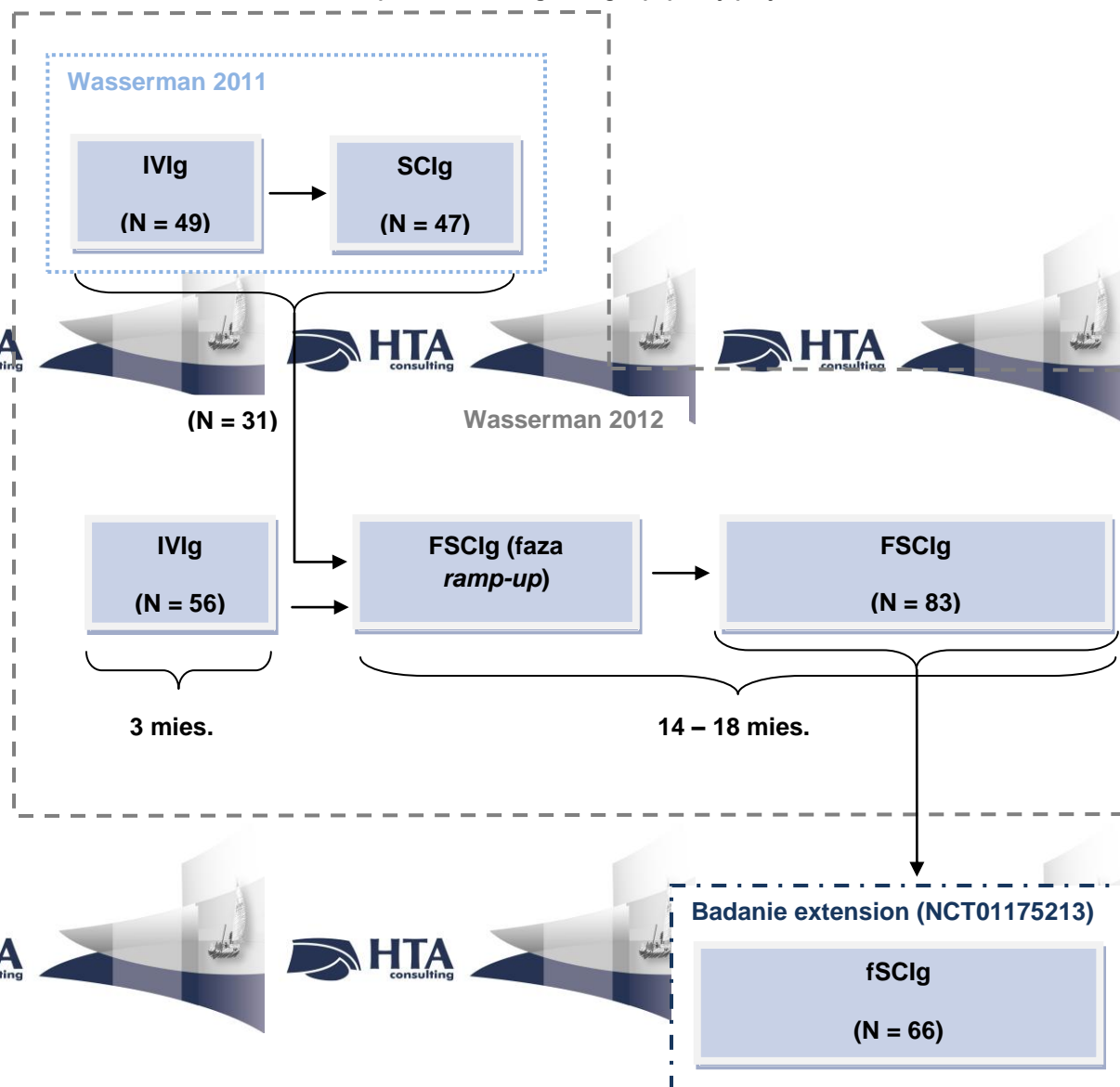


Tabela 30.
Parametry dotyczące inuzji w badaniu Wasserman 2012

Punkt końcowy	IVIg		SCIg		fSCIg	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
Populacja ogólna						
Czas trwania infuzji [godz.]	87	2,33 (0,92–6,33)	bd	bd	81	2,08 (0,83–4,68)
Maksymalna częstość infuzji IgG [ml/godz.]	87	200 (25–668)	bd	bd	81	300 (10–300)
Liczba infuzji	87	365 ^a	bd	bd	81	1129 ^a
Podawana objętość/infuzję	bd	75–800	bd	bd	bd	91–648
Liczba miejsc infuzji/mies.	31 ^b	1,09 (1,1–1,4)	31 ^b	21,43 (9,0–44,3)	30 ^b	1,09 (1,0–3,5)
	56	1,09 (0,4–1,5)	nd	nd	51	1,09 (0,8–4,3)
Pacjenci biorący wcześniej udział w badaniu Wasserman 2011						
Czas trwania infuzji [godz./3–4 tyg.]	31	2,65 (1–5) ^c	31	1,24 (0,6–3,7) ^{c,d}	31	2,36 (1–5) ^c
Podawana objętość/infuzję [ml]	31	300,8 (75–652) ^c	31	22,6 (5–51) ^c	31	268,3 (6–716) ^c
Liczba miejsc infuzji/infuzję	31	1	31	5 (2–10)	31	1,0 (1–2)
Maksymalna częstość infuzji IgG [ml/godz./miejsc infuzji]	31	198,83 (25–668) ^c	31	27,03 (8–30) ^c	31	244,66 (90–300) ^c

a) Łączna liczba infuzji.

b) Pacjenci biorący wcześniej udział w badaniu Wasserman 2011.

c) Średnia (zakres).

d) Godz./tydz.

7.2.2. Badania dla SCIg vs IVIg

Randomizowane badania kliniczne (RCT)

Odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne dla porównania SCIg vs IVIg w populacji pacjentów z PNO, z których jedno było zaprojektowane jako praca wieloośrodkowa (Chapel 2000), natomiast drugie było badaniem pilotażowym i zostało przeprowadzone w pojedynczym ośrodku klinicznych w USA (Desai 2009). Obie prace przeprowadzone zostały w schemacie skrzyżowanym (*cross-over*).

W badaniu Chapel 2000 uczestniczyło 30 pacjentów w wieku powyżej 18 lat (średnia wieku 44 lata). W badaniu Desai 2009 dopuszczono udział pacjentów pediatrycznych, przy czym nie podano informacji o odsetku tej grupy wiekowej w całej populacji liczącej 12 osób, których średnia wieku wynosiła 29 lat. Do obydwu badań włączano chorych aktualnie otrzymujących Ig. W pracy Chapel 2000 możliwe było także włączenie osób uprzednio nieleczonych Ig, które w okresie wstępnym, poprzedzającym właściwą fazę badania, rozpoczęły terapię Ig (IVIg) i kontynuowały ją przez 4 miesiące. W obydwu badaniach stosowano ekwiwalentne miesięczne dawki IVIg i SCIg (1:1). W badaniu Chapel 2000 było to 400 mg/kg (ośrodki brytyjskie) lub 600 mg/kg (ośrodek szwedzki), a liczba infuzji w miesiącu wynosiła od 1 do 2 dla IVIg i od 2 do 4 dla SCIg. W pracy Desai 2009

wielkość stosowanej dawki Ig była analogiczna jak przed badaniem u wszystkich pacjentów, natomiast częstość wlewów w grupie IVIg nie uległa zmianie (w stosunku do okresu sprzed badania), natomiast w grupie SCIg wynosiła raz lub 2 razy na tydzień. Okres stosowania danej interwencji wynosił 12 miesięcy w badaniu Chapel 2000 i 6 miesięcy w pracy Desai 2006.

W żadnym z badań nie podano informacji o sposobie wygenerowania kodu randomizacji ani o ukryciu kodu alokacji. Obie prace przeprowadzono metodą otwartej próby w schemacie skrzyżowanym (*cross-over*). Utrata z badania wynosiła 27% w pracy Chapel 2000 (prawidłowy opis przyczyn utraty) i 8% w badaniu Desai 2009 (niepełny opis przyczyn utraty). Wiarygodność badań oceniona została na 2/5 pkt (Chapel 2000) i na 1/5 pkt (Desai 2009) w skali Jadad. Badanie Desai 2009 zostało opublikowane w postaci listu do edytora.

W badaniu Chapel 2000 testowano hipotezę o równoważności dwóch dróg podania Ig (*equivalence*). W pracy Desai 2009 nie podano informacji na ten temat. W badaniu Chapel 2000 analiza wyników została przeprowadzona na podstawie danych dotyczących pacjentów, którzy rozpoczęli obie fazy badania (przed i po skrzyżowaniu), natomiast w pracy Desai 2009 – wszystkich chorych, którzy pozostali w badaniu.

Badanie Chapel 2000 sponsorowały firmy Baxter Hyland Immuno i Biomed, a badanie Desai 2009 firma Talecris Biotherapeutics, Inc.

Nierandomizowane badania kliniczne (nRCT)

Odnaleziono 17 nierandomizowanych badań klinicznych dla porównania SCIg vs IVIg w populacji pacjentów z PNO. Spośród nich tylko dwa (Espanol 2014, IDF 2008) porównywały dwie niezależne grupy pacjentów. Pozostałe prace miały charakter badań jednoramiennych typu „przed-po” i uwzględniały chorych początkowo leczonych IVIg, u których dokonano zmiany drogi podania na SCIg (Berger 2010, Bezrodnik 2013, Empson 2012, Fasth 2007, Gardulf 2004, Gaspar 1998, Jolles 2011, Kittner 2006, Kanegane 2014, Ochs 2006, Pac 2005, Shapiro 2010, Thépot 2010, Wasserman 2010, Wasserman 2011).

Populację badaną w większości prac stanowili zarówno dorośli, jak i dzieci. Odsetek dorosłych wahał się od 52% do 86%, przy czym należy podkreślić, że w poszczególnych badaniach w różny sposób definiowano „próg dorosłości”. Przykładowo w pracach Gardulf 2004 i Wasserman 2011, jako dorosłych kwalifikowano uczestników w wieku 12 lat lub więcej. Tylko w jednej pracy uczestniczyli wyłącznie pacjenci poniżej 16 r.ż. (Gaspar 1998), a w dwóch wyłącznie osoby poniżej 17 lat (Bezrodnik 2013 i Fasth 2007). Średnia wieku w badaniach wahała się w zakresie od 10 do 44 lat.

Populacja badana w większości przypadków liczyła od kilkunastu do kilkudziesięciu uczestników. Tylko dwa badania obejmowały, dużą populację liczącą 300 pacjentów w badaniu Espanol 2014 oraz 955 pacjentów w badaniu IDF 2008. W przeważającej liczbie prac kryterium włączenia stanowiło aktualne stosowanie IVIg, a pacjenci rozpoczynający udział w badaniu otrzymywali stabilne dawki Ig

przez co najmniej kilka miesięcy. W 4 pracach włączano chorych stosujących uprzednio różne drogi podania Ig, lecz przeprowadzono analizę dla podgrupy IVIg (Gardulf 2004, Gaspar 1998, Jolles 2011, Shapiro 2010). W 8 badaniach konwersja z IVIg na SCIg odbyła się w dawkach ekwiwalentnych, tj. 1:1 (Bezrodnik 2013, Empson 2012, Fasth 2007, Gardulf 2004, Jolles 2011, Kanegane 2014, Pac 2005, Shapiro 2010), natomiast w 4 pracach stosunek dawek wynosił 1:1,37 (Berger 2010, Ochs 2006, Wasserman 2010, Wasserman 2011). W pozostałych badaniach nie podano informacji nt. standardu postępowania. Rozpiętość stosowanych dawek we wszystkich przypadkach mieściła się w zakresie zgodnym ze wskazaniami rejestracyjnymi. Częstość infuzji w przeliczeniu na miesiąc wynosiła od 1 do 2 dla IVIg oraz od 2 do 8 dla SCIg.

Obserwacja w większości badań miała charakter prospektywny. W pięciu pracach w zakres badania wchodziła zarówno faza stosowania IVIg, jak i SCIg (pro: Kanegane 2014, Ochs 2006, Pac 2005, Wasserman 2010, Wasserman 2011). W 8 badaniach pacjentów obserwowano prospektywnie w fazie SCIg i uzyskane dane porównywano z pozyskanymi retrospektywnie danymi z okresu, kiedy stosowali IVIg (pro/retro: Berger 2010, Bezrodnik 2013, Empson 2012, Fasth 2007, Gardulf 2004, Gaspar 1998, Jolles 2011, Thépot 2010). Cztery prace miały charakter wyłącznie retrospektywny (Espanol 2014, IDF 2008, Kittner 2006, Shapiro 2010). Okres interwencji był zróżnicowany. W przypadku SCIg w większości badań wynosił co najmniej 6 miesięcy. W odniesieniu do IVIg, w przypadku badań, w których fazę IVIg oceniano prospektywnie wynosił on od 3 tygodni do 12 miesięcy, niemniej jednak, jak wspomniano uprzednio, w przeważającej liczbie badań większość pacjentów miała wieloletnie doświadczenie w stosowaniu IVIg.

Wiarygodność większości badań oceniono na 5/8 pkt (7 prac) lub 6/8 pkt (5 prac) w skali NICE. Najczęstszym ograniczeniem był brak informacji o konsekwentnym doborze pacjentów, brak analizy w warstwach oraz jednośrodkowy charakter badania.

Dwanaście z odnalezionych badań było sponsorowanych przez przemysł farmaceutyczny. W jednej publikacji (Pac 2005) wsparcie finansowe pochodziło ze środków niekomercyjnych (grant europejski: EUROPOLICY-PID SP23-CT-2005-006411 oraz granty krajowe: 2P05E 111 26 i PBZ-KBN-119/P05/04).

8. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

8.1. fSClg vs IVlg

8.1.1. Ciężkie infekcje

W badaniu Wasserman 2012, w przypadku stosowania fSClg, osiągnięto rekomendowany przez wytyczne EMA [63, 64] oraz FDA [65] cel terapeutyczny, tj. roczną częstość infekcji ciężkich <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta.

W 12-miesięcznym okresie interwencji odnotowano 2 ciężkie infekcje podczas stosowania fSClg. W badaniu nie podano wyników dla IVlg (Tabela 31).

Tabela 31.
Wyniki dotyczące wystąpienia ciężkich infekcji dla porównania fSClg vs IVlg

Badanie	Sposób raportowania	IVlg			fSClg			fSClg vs IVlg
		N	Średnia [górnny próg 99% CI]	OI	N	Średnia [górnny próg 99% CI]	OI	p
Wasserman 2012	Częstość SBI na pacjenta / rok	87	bd	3 mies. ^a	83	0,025 (0,046)	12 mies. ^a	bd
		bd	bd	59 ^b		0,00	12 mies. ^a	nd

a) Mediana, dla grupy IVlg wyniki dotyczące 3-miesięcznego okresu zostały podane w przeliczeniu na rok.
b) Pacjenci w wieku ≥ 18 lat.

8.1.2. Infekcje ogółem

Częstość infekcji ogółem w ciągu roku była niższa w trakcie stosowania fSClg niż podczas terapii IVlg. Średni odsetek wszystkich zakażeń w przeliczeniu na okres jednego roku wynosił 2,97 dla fSClg oraz 4,51 dla IVlg. W pracy nie podano informacji nt. istotności statystycznej różnicy.

Roczna częstość infekcji ogółem w przedłużonej fazie badania (*extension*) w trakcie stosowania fSClg wynosiła 2,86 i była podobna do tej obserwowanej w badaniu Wasserman 2012. Ogólna częstość infekcji w ciągu roku z obu badań wynosiła 2,99, przy czym obserwowano spadek częstości infekcji od 3,25 w pierwszym roku do 2,33 w trzecim.

Szczegółowe wyniki przedstawione poniżej (Tabela 32).

Tabela 32.
Wyniki dotyczące wystąpienia infekcji dla porównania fSClg vs IVlg

Badanie	Sposób raportowania	IVlg			fSClg			fSClg vs IVlg	
		N	Średnia [95% CI]	OI	N	Średnia [95% CI]	OI	MD	p
Wasserman 2012	Częstość infekcji ogółem na pacjenta / rok	87	4,51 [3,50; 5,69]	3 mies. ^a	83	2,97 [2,51; 3,47]	12 mies. ^a	-1,54	bd
		bd	bd	bd	59 ^b	3,10	12 mies. ^a	nd	nd
Extension	Ogółem	nd	nd	nd	66	2,86 [2,36; 3,43]	24 mies.	nd	nd
		nd	nd	nd	55 ^d	3,05 [2,63; 3,52]	36 mies. ^e	nd	nd
		nd	nd	nd	66	2,89 [2,60; 3,92]	36 mies. ^c	nd	nd

a) Mediana, dla grupy IVlg wyniki dotyczące 3-miesięcznego okresu zostały podane w przeliczeniu na rok.

b) Pacjenci w wieku ≥ 18 lat.

c) 187,69 pacjentolat.

d) Pacjenci w wieku ≥ 16 lat.

e) 144 pacjentolat.

8.1.3. Poziom IgG

W pracy Wasserman 2012 stosowano dawki IVlg i fSClg w stosunku 1:1,08. Mediana poziomu IgG była porównywalna w grupie fSClg i IVlg, zarówno wśród pacjentów w wieku <12 lat (mediana: 9,95 g/l vs 9,63 g/l), jak i ≥ 12 lat (mediana: 10,7 g/l vs 10,4 g/l). W pracy nie przedstawiono analizy statystycznej. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 33).

Tabela 33.
Wyniki dotyczące poziomu IgG mierzonego przed podaniem kolejnej dawki dla porównania fSClg vs IVlg

Wiek	Stosunek dawek IVlg:fSClg	IVlg [g/l]			fSClg [g/l]			fSClg vs IVlg	
		N	Mediana [95% CI]	OI	N	Mediana [95% CI]	OI	Mediana [95% CI]	p
<12 lat	1:1,08	11	9,63 [8,29; 13,60]	3 mies. ^a	11	9,95 [7,87; 15,00]	12 mies. ^a	bd	bd
≥ 12 lat		70	10,4 [9,63; 11,40]	3 mies. ^a	70	10,7 [9,46; 11,80]	12 mies. ^a	bd	bd

a) Mediana, dla grupy IVlg wyniki dotyczące 3-miesięcznego okresu zostały podane w przeliczeniu na rok.

8.1.4. Hospitalizacje

Średnia liczba dni hospitalizacji w ciągu roku w grupie fSClg była numerycznie niższa niż w trakcie terapii IVlg (0,02 vs 0,06), aczkolwiek nie podano wartości analizy statystycznej. Podczas 12-miesięcznego okresu oceny skuteczności fSClg nie odnotowano hospitalizacji z powodu infekcji, aczkolwiek w okresie wstępnym (faza *ramp-up*) u jednego pacjenta zaszła konieczność hospitalizacji z powodu zapalenia płuc, wywołanego zakażeniem przez gronkowca. W trakcie terapii IVlg średnia liczba dni hospitalizacji z powodu infekcji w przeliczeniu na rok wynosiła 0,03. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 34).

Tabela 34.
Wyniki dotyczące hospitalizacji dla porównania fSClg vs IVlg (zmiennie ciągłe)

Sposób raportowania	IVlg			fSClg			fSClg vs IVlg	
	N	Średnia [95% CI]	OI	N	Średnia [95% CI]	OI	MD	p
Liczba dni hospitalizacji	87	0,06 [0,03; 0,10]	3 mies. ^a	83	0,02 [0,01; 0,03]	12 mies. ^a	-0,04	bd
Liczba dni hospitalizacji z powodu infekcji	87	0,03 [0,01; 0,05]	3 mies. ^a	83	0,00 [0,00; 0,01]	12 mies. ^a	-0,03	bd

a) Mediana, dla grupy IVlg wyniki dotyczące 3-miesięcznego okresu zostały podane w przeliczeniu na rok.

3.1.5. Nieobecność w szkole lub pracy

W badaniu oceniano liczbę dni nieobecności w szkole lub pracy niezależnie od tego, czy była ona związana z infekcją. Liczba dni nieobecności w szkole lub pracy w przeliczeniu na rok wynosiła 0,28 w trakcie terapii fSClg oraz 0,23 podczas stosowania IVlg. Autorzy badania wskazują, iż wynik był porównywalny w obu grupach. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 35).

Tabela 35.
Wyniki dotyczące nieobecności w szkole / pracy dla porównania fSClg vs IVlg (zmiennie ciągłe)

Sposób raportowania	IVlg			fSClg			fSClg vs IVlg	
	N	Średnia [95% CI]	OI	N	Średnia [95% CI]	OI	MD	p
Liczba dni nieobecności w szkole/pracy	87	0,23 [0,15; 0,34]	3 mies. ^a	83	0,28 [0,20; 0,37]	12 mies. ^a	0,05	bd

a) Mediana, dla grupy IVlg wyniki dotyczące 3-miesięcznego okresu zostały podane w przeliczeniu na rok.

3.1.6. Preferencje pacjentów

Po okresie stosowania fSClg 83% pacjentów, którzy wypełnili odpowiedni kwestionariusz, preferowało kontynuację leczenia fSClg nad IVlg lub SClg, w tym wszyscy opiekunowie dzieci w wieku 2–13 lat oraz 79% chorych w wieku ≥ 14 lat. Ponadto, ok. 60% pacjentów oraz opiekunów preferowało dom, jako miejsce podawania IgG. Większość pacjentów i opiekunów była bardzo zadowolona lub zadowolona z terapii fSClg w odniesieniu do:

- częstotliwości podania,
- liczby wkłuc/mies.,
- czasu poświęconego na leczenie w miesiącu,
- łatwości podania,
- możliwości samodzielnego podawania,
- możliwości dostosowania leczenia do planu dnia,
- ogólnej wygody,
- możliwości podawania bez nadzoru personelu medycznego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 36).

Tabela 36.
Wyniki dotyczące preferencji terapii w badaniu Wasserman 2012

Kategoria	Ocena	n/N (%)
Dzieci w wieku 2–13 lat^a		
Preferowane miejsce podawania IgG	Szpital	1/13 (7,7)
	Gabinet lekarski	4/13 (30,8)
	Dom	8/13 (61,5)
Częstotliwość podawania	Pacjenci bardzo zadowoleni	5/13 (38,5)
	Pacjenci zadowoleni	6/13 (46,2)
	Brak preferencji	2/13 (15,4)
Liczba wstrząsów / mies.	Pacjenci bardzo zadowoleni	5/13 (38,5)
	Pacjenci zadowoleni	5/13 (38,5)
	Brak preferencji	2/13 (15,4)
	Pacjenci niezadowoleni	1/13 (7,7)
Czas poświęcony na leczenie / mies.	Pacjenci bardzo zadowoleni	3/13 (23,1)
	Pacjenci zadowoleni	3/13 (23,1)
	Brak preferencji	4/13 (30,8)
	Pacjenci niezadowoleni	3/13 (23,1)
Łatwość podania	Pacjenci bardzo zadowoleni	5/13 (38,5)
	Pacjenci zadowoleni	6/13 (46,2)
	Brak preferencji	2/13 (15,4)
Możliwość samopodawania	Pacjenci bardzo zadowoleni	7/13 (53,8)
	Pacjenci zadowoleni	2/13 (15,4)
	Brak preferencji	1/13 (7,7)
	Pacjenci niezadowoleni	2/13 (15,4)
Możliwość dostosowania leczenia do planu dnia	Pacjenci bardzo niezadowoleni	1/13 (7,7)
	Pacjenci bardzo zadowoleni	6/13 (46,2)
	Pacjenci zadowoleni	5/13 (38,5)
	Brak preferencji	2/13 (15,4)
Ogólna wygoda	Pacjenci bardzo zadowoleni	6/13 (46,2)
	Pacjenci zadowoleni	5/13 (38,5)
	Brak preferencji	1/13 (7,7)
Zmiany w wyglądzie zewnętrznym	Pacjenci niezadowoleni	1/13 (7,7)
	Pacjenci bardzo zadowoleni	2/13 (15,4)
	Brak preferencji	11/13 (84,6)
Czas podawania	Pacjenci bardzo zadowoleni	3/13 (23,1)
	Pacjenci zadowoleni	3/13 (23,1)

Kategoria	Ocena	n/N (%)
	Brak preferencji	3/13 (23,1)
	Pacjenci niezadowoleni	4/13 (30,8)
	Pacjenci bardzo zadowoleni	3/13 (23,1)
Złożoność procesu podawania	Pacjenci zadowoleni	3/13 (23,1)
	Brak preferencji	6/13 (46,2)
	Pacjenci niezadowoleni	1/13 (7,7)
	Pacjenci bardzo zadowoleni	6/13 (46,2)
Możliwość samopodawania bez nadzoru personelu medycznego	Pacjenci zadowoleni	2/13 (15,4)
	Brak preferencji	3/13 (23,1)
	Pacjenci bardzo niezadowoleni	2/13 (15,4)
Kontynuacja fSClg	Tak	13/13 (100)
Dorośli ≥14 lat		
	Szpital	3/56 (5,4)
	Gabinet lekarski	13/56 (23,2)
Preferowane miejsce podawania IgG	Dom	33/56 (58,9)
	Brak preferencji	4/56 (7,1)
	Inne ^c	3/56 (5,4)
	Pacjenci bardzo zadowoleni	19/56 (33,9)
	Pacjenci zadowoleni	19/56 (33,9)
Częstotliwość podawania	Brak preferencji	13/56 (23,2)
	Pacjenci niezadowoleni	4/56 (7,1)
	Pacjenci bardzo niezadowoleni	1/56 (1,8)
	Pacjenci bardzo zadowoleni	13/55 (23,6)
	Pacjenci zadowoleni	19/55 (34,5)
Liczba wkluć / mies.	Brak preferencji	18/55 (32,7)
	Pacjenci niezadowoleni	3/55 (5,5)
	Pacjenci bardzo niezadowoleni	2/55 (3,6)
	Pacjenci bardzo zadowoleni	12/56 (21,4)
	Pacjenci zadowoleni	24/56 (42,9)
Czas poświęcony na leczenie / mies.	Brak preferencji	13/56 (23,2)
	Pacjenci niezadowoleni	6/56 (10,7)
	Pacjenci bardzo niezadowoleni	1/56 (1,8)
	Pacjenci bardzo zadowoleni	14/56 (25,0)
Łatwość podania	Pacjenci zadowoleni	23/56 (41,1)
	Brak preferencji	8/56 (14,3)
	Pacjenci niezadowoleni	6/56 (10,7)

Kategoria	Ocena	n/N (%)
Możliwość samopodawania	Pacjenci bardzo niezadowoleni	5/56 (8,9)
	Pacjenci bardzo zadowoleni	19/56 (33,9)
	Pacjenci zadowoleni	15/56 (26,8)
	Brak preferencji	8/56 (14,3)
	Pacjenci niezadowoleni	8/56 (14,3)
Możliwość dostosowania leczenia do planu dnia	Pacjenci bardzo niezadowoleni	6/56 (10,7)
	Pacjenci bardzo zadowoleni	30/56 (53,6)
	Pacjenci zadowoleni	14/56 (25,0)
	Brak preferencji	6/56 (10,7)
	Pacjenci niezadowoleni	5/56 (8,9)
Ogólna wygoda	Pacjenci bardzo niezadowoleni	1/56 (1,8)
	Pacjenci bardzo zadowoleni	25/56 (44,6)
	Pacjenci zadowoleni	17/56 (30,4)
	Brak preferencji	6/56 (10,7)
	Pacjenci niezadowoleni	7/56 (12,5)
Zmiany w wyglądzie zewnętrznym	Pacjenci bardzo niezadowoleni	1/56 (1,8)
	Pacjenci bardzo zadowoleni	4/55 (7,3)
	Pacjenci zadowoleni	4/55 (7,3)
	Brak preferencji	33/55 (60,0)
	Pacjenci niezadowoleni	11/55 (20,0)
Czas podawania	Pacjenci bardzo niezadowoleni	3/55 (5,5)
	Pacjenci bardzo zadowoleni	12/56 (21,4)
	Pacjenci zadowoleni	15/56 (26,8)
	Brak preferencji	19/56 (33,9)
	Pacjenci niezadowoleni	9/56 (16,1)
Złożoność procesu podawania	Pacjenci bardzo niezadowoleni	1/56 (1,8)
	Pacjenci bardzo zadowoleni	5/56 (8,9)
	Pacjenci zadowoleni	12/56 (21,4)
	Brak preferencji	16/56 (28,6)
	Pacjenci niezadowoleni	18/56 (32,1)
Możliwość samopodawania bez nadzoru personelu medycznego	Pacjenci bardzo niezadowoleni	5/56 (8,9)
	Pacjenci bardzo zadowoleni	18/56 (32,1)
	Pacjenci zadowoleni	13/56 (23,2)
	Brak preferencji	10/56 (17,9)
	Pacjenci niezadowoleni	8/56 (14,3)
	Pacjenci bardzo niezadowoleni	7/56 (12,5)

Kategoria	Ocena	n/N (%)
Kontynuacja fSClg	Tak	44/56 (78,6)
	Nie, podawanie IVlg	8/56 (14,3)
	Nie, regularne podawanie SClg	4/56 (7,1)

a) Kwestionariusz wypełniany przez rodzica.

b) Kwestionariusz wypełniany był podczas ostatniej wizyty (*end-of-study visit*).

c) Brak dokładnej definicji w publikacji.

8.1.7. Satisfakcja z terapii

Pacjenci preferujący fSClg wskazywali na ogólną wygodę leczenia, możliwość dostosowania leczenia do planu dnia oraz korzystną częstotliwość podawania (Tabela 37).

Tabela 37.
Wyniki dotyczące satysfakcji z terapii wśród pacjentów preferujących fSClg

Badanie	Sposób raportowania	fSClg		IVlg vs fSClg
		n/N (%)	OI	p
Wasserman 2012	Pacjenci zadowoleni lub bardzo zadowoleni z ogólnej wygody leczenia ^a	49/57 (86)	bd ^b	bd
	Pacjenci zadowoleni lub bardzo zadowoleni z możliwości dostosowania leczenia do planu dnia ^a	47/57 (83)	bd ^b	bd
	Pacjenci zadowoleni lub bardzo zadowoleni z częstotliwości podawania ^a	44/57 (77)	bd ^b	bd

a) Spośród pacjentów, którzy zadeklarowali chęć kontynuowania leczenia fSClg (zamiast IVlg lub innego rodzaju immunoglobulinami podawanymi podskórnie).

b) Kwestionariusz wypełniany był podczas ostatniej wizyty (*end-of-study visit*).

8.1.8. Bezpieczeństwo

W badaniu Wasserman 2012 nie raportowano informacji odnośnie do działań niepożądanych ogółem w trakcie terapii IVlg. Podczas stosowania fSClg obserwowano łącznie 384 zdarzenia niepożądane, spośród których 265 (69%) miało charakter łagodny, 114 (30%) – umiarkowany, a 5 (1,3%) – poważny. Do poważnych działań niepożądanych należały: reakcje miejscowe (ból w miejscu podania, opuchlizna w miejscu podania leku, obrzęk genitaliów) oraz uogólnione (migrena, ból jamy ustnej). U żadnego z pacjentów nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, jak również nie raportowano przypadków utraty z badania z powodu działań niepożądanych.

Układowe działania niepożądane ogółem występowały wg autorów publikacji znacząco rzadziej w trakcie terapii fSClg w porównaniu z IVlg, aczkolwiek nie podano wartości testu statystycznego. Do najczęściej raportowanych układowych działań niepożądanych należały: ból głowy, zmęczenie, nudności, gorączka, wymioty i dreszcze. Wszystkie te zdarzenia występowały częściej podczas infuzji IVg w porównaniu z fSClg. Podczas stosowania fSClg obserwowano reakcje miejscowe na podanie

leku: dyskomfort/ból, rumień, opuchlizna/obrzęk oraz świąd. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 38).

Częstość miejscowych oraz układowych działań niepożądanych w badaniu *extension* była niższa niż w fazie początkowej i wynosiła odpowiednio 0,103 i 0,159 vs w przeliczeniu na infuzję. Analiza łączna badania Wasserman 2012 i badania *extension* wykazała, iż częstość działań niepożądanych w kolejnych latach terapii fSClg spadała (Tabela 39). U pacjentów w wieku ≥ 16 lat częstość przejściowych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wynosiła 2,99 (AE miejscowe) oraz 2,78 (AE układowe, za wyjątkiem infekcji). W okresie trwania obu badań (tęz fazy *ramp up* w pracy Wasserman 2012), w którym pacjenci otrzymali łącznie 2729 infuzji fSClg 97,8% pacjentów nie wymagało redukcji częstości podawania leku oraz przerwania leczenia ze względu na złą tolerancję lub działania niepożądane. W okresie obserwacji, po zakończeniu terapii fSClg, nie obserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem rHuPH20.

W badaniu Wasserman 2012 u żadnego pacjenta nie stwierdzono przeciwciał anti-rHuPH20 neutralizujących aktywność hialuronidazy. U 13 pacjentów wykryto obecność przeciwciał wiążących hialuronidazę, ale nie stwierdzono związku pomiędzy ich obecnością a miejscowymi lub układowymi działaniami niepożądanymi. Podobne wyniki raportowano w badaniu *extension*, w którym u żadnego z pacjentów nie stwierdzono obecności przeciwciał anti-rHuPH20 neutralizujących aktywność hialuronidazy. W przedłużonej fazie badania u dodatkowych 2 pacjentów stwierdzono obecność przeciwciał wiążących rHuPH20.

Tabela 38.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania fSClg vs IVIg w badaniu Wasserman 2012

Zdarzenie niepożądane	IVIg [n/N (%)]			fSClg [n/N (%)]			fSClg vs IVIg p
	Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji	OI	Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji	OI	
Układowe zdarzenia niepożądane							
Układowe AE ogółem	25% [16,7%; 25,0%] ^a	bd	3 mies.	8,3% [6,3%; 10,0%] ^a	bd	12 mies.	bd
Układowe AE ogółem^b	bd	(0,2)	3 mies.	bd	(0,33)	12 mies.	bd
Ból głowy	22/87 (25,3)	41/365 (11,2)	3 mies.	16/81 (19,8)	35/1129 (3,1)	12 mies.	bd
Zmęczenie	8/87 (9,2)	10/365 (2,7)	3 mies.	7/81 (8,6)	14/1129 (1,2)	12 mies.	bd
Nudności	10/87 (11)	10/365 (2,7)	3 mies.	6/81 (7,4)	11/1129 (1)	12 mies.	bd
Gorączka	5/87 (5,7)	6/365 (1,6)	3 mies.	6/81 (7,4)	10/1129 (0,9)	12 mies.	bd
Wymioty	5/87 (5,7)	6/365 (1,6)	3 mies.	6/81 (7,4)	9/1129 (0,8)	12 mies.	bd
Dreszcze	7/87 (8)	9/365 (2,5)	3 mies.	1/81 (1,2)	3/1129 (0,3)	12 mies.	bd
Miejscowe niepożądane reakcje na podanie leku							
Miejscowe AE ogółem	4/87 (4,6)	4/365 (1,1)	3 mies.	42/81 (51,9)	225/1129 (19,9)	12 mies.	bd
	bd	bd	3 mies.	bd	bd (0,286)	12 mies.	bd
Dyskomfort/ból	bd	bd	3 mies.	bd	122/1129 (10,8)	12 mies.	bd
Rumień	bd	bd	3 mies.	bd	32/1129 (2,8)	12 mies.	bd
Opuchlizna/obrzęk	bd	bd	3 mies.	bd	27/1129 (2,4)	12 mies.	bd
Świąd	bd	bd	3 mies.	bd	19/1129 (1,7)	12 mies.	bd

Układowe AE, niezależnie od przyczyny zaistniałe w czasie infuzji bądź w okresie 72 godzin po podaniu leku, raportowano dla >5% pacjentów leczonych IVIg i fSClg, natomiast miejscowe AE dla >1% infuzji fSClg

^a) Odsetek pacjentów [95% CI].

^b) Pacjenci w wieku ≥18 lat.

Tabela 39.
Częstość działań niepożądanych u pacjentów stosujących fSClg (łącznie dla okresu z badania Wasserman 2012 i extension)

Punkt końcowy	Częstość działań niepożądanych w przeliczeniu na pacjentolata			
	Rok 1 (1–12 mies.)	Rok 2 (13–24 mies.)	Rok 3 (25–36 mies.)	Ogółem (1–36 mies.)
Miejscowe działania niepożądane	3,68	2,12	0,37	2,60

Układowe działania niepożądane	1,94	1,24	0,63	1,75
--------------------------------	------	------	------	------

8.1.9. Wyniki w podgrupie pacjentów z badania Wasserman 2011 – porównanie fSClg, IVlg oraz SClg

Dla grupy 30 pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniu Wasserman 2011 dostępne są wyniki dla porównania fSClg, IVlg oraz SClg.

W trakcie terapii fSClg obserwowano 2 epizody ciężkiej infekcji bakteryjnej, w trakcie stosowania SClg odnotowano 3 epizody, natomiast podczas 3 mies. stosowania IVlg nie raportowano żadnego przypadku ciężkiej infekcji bakteryjnej. Częstość infekcji ogółem w ciągu roku była najniższa podczas stosowania fSClg i wynosiła 2,41 w porównaniu do wartości 3,77 podczas terapii SClg i 4,17 dla IVlg.

W grupie pacjentów, którzy uczestniczyli wcześniej w badaniu Wassermann 2011, poziom IgG był wyższy podczas stosowania SClg w porównaniu z okresem, w którym pacjenci stosowali fSClg lub IVlg (Tabela 40). Jednocześnie w trakcie terapii SClg stosowano wyższą dawkę Ig (137% dawki IVlg⁴), a częstość wstrzyknięć była większa.

W trakcie terapii fSClg obserwowano więcej miejscowych zdarzeń niepożądanych niż podczas stosowania IVlg czy SClg, aczkolwiek większość z nich miała charakter łagodny. Częstość układowych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w przeliczeniu na pacjentolata była najniższa w trakcie terapii fSClg, a najwyższa podczas stosowania IVlg. W trakcie terapii fSClg obserwowano 2 przypadki poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, natomiast w trakcie terapii IVlg i SClg, odpowiednio 2 i 1 epizody. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 41).

Tabela 40.
Wyniki dla porównania fSClg, IVlg oraz SClg

Punkt końcowy	IVlg		SClg		fSClg	
	N	Średnia (zakres)	N	Średnia (zakres)	N	Średnia (zakres)
SBI ^a	30		30		30	2

⁴ Wymagana przez FDA dawka.

Punkt końcowy	IVIg		SCIg		fSCiG	
	N	Średnia (zakres)	N	Średnia (zakres)	N	Średnia (zakres)
Infekcje ogółem [Częstość infekcji ogółem na pacjenta / rok]	31	4,17 [2,73; 6,05] ^b	31	3,77 [2,80; 4,94] ^b	31	2,41 [1,80; 3,15] ^b
Poziom IgG [g/l]	21	10,4 (4,8—17,8)	21	13,1 (6,4—19,7)	21	10,4 (5,3—18,5)

OI: 3 mies. Dla IVIg, 12 mies. dla SCiG oraz 12 mies. dla fSCiG.

a) Liczba zdarzeń.

b) Średnia [95% CI].



Tabela 41.
Zdarzenia niepożądane dla porównania fSCIg, IVIg oraz SCIg

Zdarzenie niepożądane	IVIg [n/N (%)]			SCIg [n/N (%)]			fSCIg [n/N (%)]			fSCIg vs IVIg fSCIg vs SCIg
	Częstość AE/1000 infuzji	Częstość AE/pacjentolata	OI	Częstość AE/1000 infuzji	Częstość AE/pacjentolata	OI	Częstość AE/1000 infuzji	Częstość AE/pacjentolata	OI	P
Układowe zdarzenia niepożądane związane z podawanym lekiem^a										
Układowe AE ogółem	336	5,60	3 mies.	37	1,93	>12 mies. ^b	96	1,46	12 mies.	bd
Układowe AE – łagodne	266	4,43	3 mies.	31	1,60	>12 mies. ^b	61	0,92	12 mies.	bd
Układowe AE – umiarkowana	55	0,91	3 mies.	6	0,30	>12 mies. ^b	32	0,49	12 mies.	bd
Układowe AE – poważne	16	0,26	3 mies.	1	0,03	>12 mies. ^b	3	0,05	12 mies.	bd
Ból głowy	117	1,95	3 mies.	9	0,45	>12 mies. ^b	27	0,41	12 mies.	bd
Zmęczenie	8	0,13	3 mies.	2	0,12	>12 mies. ^b	7	0,10	12 mies.	bd
Nudności	23	0,39	3 mies.	3	0,18	>12 mies. ^b	14	0,20	12 mies.	bd
Gorączka	23	0,39	3 mies.	3	0,15	>12 mies. ^b	5	0,08	12 mies.	bd
Wymioty	31	0,52	3 mies.	2	0,12	>12 mies. ^b	7	0,10	12 mies.	bd
Dreszcze	55	0,91	3 mies.	0	0,00	>12 mies. ^b	5	0,08	12 mies.	bd
Zawroty głowy	0	0,00	3 mies.	0	0,00	>12 mies. ^b	5	0,08	12 mies.	bd
Ból	0	0,00	3 mies.	0	0,00	>12 mies. ^b	5	0,08	12 mies.	bd

Zdarzenie niepożądane	IVIg [n/N (%)]			SCIg [n/N (%)]			fSCIg [n/N (%)]			fSCIg vs IVIg fSCIg vs SClg p
	Częstość AE/1000 infuzji	Częstość AE/pacjentolata	OI	Częstość AE/1000 infuzji	Częstość AE/pacjentolata	OI	Częstość AE/1000 infuzji	Częstość AE/pacjentolata	OI	
Miejscowe niepożądane reakcje na podanie leku										
Miejscowe AE ogółem	8	0,13	3 mies.	19	0,98	>12 mies. ^b	171	2,58	12 mies.	bd
Miejscowe AE – łagodne	8	0,13	3 mies.	15	0,8	>12 mies. ^b	135	2,04	12 mies.	bd
Miejscowe AE – umiarkowane	0	0,00	3 mies.	3	0,18	>12 mies. ^b	35	0,54	12 mies.	bd
Dyskomfort/ból	8	0,13	3 mies.	9	0,45	>12 mies. ^b	76	1,15	12 mies.	bd
Rumień	0	0,00	3 mies.	1	0,06	>12 mies. ^b	35	0,54	12 mies.	bd
Opuchlizna/ obrzęk	0	0,00	3 mies.	1	0,06	>12 mies. ^b	22	0,33	12 mies.	bd
Krwiak	0	0,00	3 mies.	5	0,24	>12 mies. ^b	7	0,10	12 mies.	bd
Reakcja	0	0,00	3 mies.	1	0,03	>12 mies. ^b	5	0,08	12 mies.	bd
Guzek	0	0,00	3 mies.	0	0,00	>12 mies. ^b	7	0,10	12 mies.	bd
Uczucie ciepła	0	0,00	3 mies.	0	0,00	>12 mies. ^b	3	0,05	12 mies.	bd

Liczba infuzji: 128 dla IVIg, 1755 dla SClg oraz 592 dla fSCIg.

a) Występujące u ≥5% pacjentów.

b) 12–15 mies.

8.2. SCIg vs IVIg

8.2.1. Ciężkie infekcje

Dane nt. ciężkich infekcji dla porównania SCIg vs IVIg raportowano w obydwu badaniach RCT (Chapel 2000, Desai 2009) oraz w 5 badaniach jednoramiennych typu „przed-po”. We wszystkich pracach, zarówno w przypadku stosowania SCIg jak i IVIg, osiągnięto rekomendowany przez wytyczne EMA [63, 64] oraz FDA [65] cel terapeutyczny, tj. roczną częstość infekcji ciężkich <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta.

W badaniu Chapel 2000 w 12-miesięcznym okresie interwencji odnotowano 3 poważne infekcje (określone przez autorów jako *major*), z czego dwie miały miejsce podczas terapii IVIg, a jedna podczas stosowania SCIg. W pracy Desai 2009 w ciągu 6 miesięcy zaraportowano jeden przypadek ciężkiej infekcji bakteryjnej, przy czym autorzy nie podali, czy wystąpił on w fazie SCIg, czy IVIg.

W żadnym z analizowanych badań nRCT, z wyjątkiem pracy Wasserman 2011, nie odnotowano przypadków ciężkich infekcji bakteryjnych. W pracy Wasserman 2011 w trakcie stosowania SCIg częstość ciężkich infekcji bakteryjnych oszacowano na 0,067 na pacjenta na rok (Tabela 42).

Tabela 42.
Wyniki dotyczące wystąpienia ciężkich infekcji dla porównania SCIg vs IVIg

Badanie	Sposób raportowania	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg
		N	n lub M ^a	OI	N	n lub M ^a	OI	p
Badania RCT								
Chapel 2000	Liczba infekcji poważnych (<i>major</i>)	26 ^b	2 ^c	12 mies.	26 ^b	1 ^c	12 mies.	bd
Desai 2009	Liczba ostrych SBI	11	bd ^d	6 mies.	11	bd ^d	6 mies.	bd
Badania jednoramienne typu „przed-po”								
Bezrodnik 2013	Liczba SBI	13	0	9 mies.	13	0	9 mies.	nd
Empson 2012	Częstość SBI na pacjenta / rok	32	0	≥42 dni	32	0	12 mies.	nd
Kanegane 2014	Częstość SBI na pacjenta / rok	21	0	9-12 tyg.	21	0	12 tyg.	nd
Wasserman 2010	Liczba SBI	32	0	5 tyg.	26	0	24 tyg.	nd
Wasserman 2011	Częstość SBI na pacjenta / rok	49	0	3 mies.	47	0,067	13 mies.	bd

a) W zależności od sposobu raportowania.

b) Liczba osób uwzględnionych w analizie danych jest niejasna; autorzy deklarują, że 4 z 30 pacjentów nie uczestniczyło w analizie danych, jednocześnie wykres dotyczący przepływu pacjentów w badaniu wskazuje, że 27 osób wzięło udział w fazach IVIg i SCIg.

c) Jeden przypadek infekcji w obrębie klatki piersiowej (inne niż zapalenie płuc), i drugi przypadek – zapalenie zatok w ramieniu IVIg, oraz jeden przypadek zapalenia w obrębie dróg moczowych w ramieniu SCIg.

d) W badaniu odnotowano tylko jeden przypadek ciężkiej infekcji (zapalenie płuc po operacji pomostowania aortalno-wierćcowego); nie zaraportowano, w którym z badanych ramion miał on miejsce.

8.2.2. Infekcje ogółem

Dane nt. infekcji dla porównania SCIg vs IVIg raportowano w dwóch badaniach RCT (Chapel 2000, Desai 2009) oraz 8 badaniach jednoramiennych typu „przed-po”.

Roczny współczynnik infekcji⁵ w badaniu Chapel 2000 był porównywalny dla analizowanych interwencji i wyniósł 3,82 podczas terapii SCIg i 4,12 w trakcie stosowania IVIg (różnica NS). Średni czas trwania infekcji również nie różnił się statystycznie pomiędzy interwencjami i wyniósł:

- SCIg: 73 dni [IQR: 29-100] vs IVIg: 87 dni [IQR: 25-148] w ośrodkach szwedzkich ($p = 0,212$),
- SCIg: 25 dni [IQR: 7-45] vs IVIg: 56 dni [IQR: 0-73] w ośrodkach brytyjskich ($p = 0,156$).

W badaniu Desai 2009 mediana liczby infekcji w przeliczeniu na pacjenta na rok była taka sama dla obydwu ramion i wynosiła 4, jednak średnia roczna częstość infekcji była wyższa podczas terapii SCIg w porównaniu z IVIg (4,72 vs 3,27; $p < 0,05$). Całkowita liczba pacjentodni, w czasie których raportowano objawy infekcji, podwyższoną temperaturę, stosowanie antybiotykoterapii lub nieobecność w szkole/pracy wynosiła 291 w ramieniu SCIg i 257 w ramieniu IVIg (wartości liczbowe odczytano z wykresu; autorzy badania nie przedstawili wyników analizy statystycznej).

We wszystkich badaniach nierandomizowanych, z wyjątkiem jednego (Wasserman 2010), częstość infekcji była mniejsza podczas terapii SCIg w porównaniu z okresem poprzedzającym, w którym chorzy otrzymywali IVIg. Różnica wynosiła od 1 do 4,8 infekcji na pacjenta w skali roku. W dwóch badaniach, w których przeprowadzono analizę statystyczną (Fath 2007 i Kittner 2006), różnica wskazywała na istotną statystycznie przewagę SCIg nad IVIg (Tabela 43).

⁵ Suma wszystkich infekcji w danym okresie terapeutycznym; infekcje określone jako *major* uzyskiwały współczynnik 2, a infekcje umiarkowane współczynnik 1.

Tabela 43.
Wyniki dotyczące wystąpienia infekcji dla porównania SCIg vs IVIg

Badanie	Sposób raportowania	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg	
		N	M (SD) ^a	OI	N	M (SD) ^a	OI	MD	p
Badania RCT									
Chapel 2000	Roczny współczynnik infekcji	26 ^b	4,12 (2,20-5,50) ^c	12 mies.	26 ^b	3,82 (2,20-6,30) ^c	12 mies.	-0,3	NS
Desai 2009	Częstość infekcji na pacjenta / rok	11	3,27 (2,99) / 4 ^d	6 mies.	11	4,72 (3,22) / 4 ^d	6 mies.	1,45	0,038 / 0,025^e
Badania jednoramienne typu „przed-po”									
Bezrodnik 2013	Częstość infekcji na pacjenta / rok	13	1,4 ^f	9 mies.	13	0,4 ^f	9 mies.	-1,0	bd ^g
Fasth 2007	Częstość infekcji na pacjenta / mies.	12	2,4 ^f	12 mies.	12	2,0 ^f	>6 mies.	-0,4 ^d	≤0,05
Gaspar 1998	Liczba infekcji na pacjenta	15	bd ^g	bd	15	bd ^g	bd	bd ^g	bd ^g
Kittner 2006	Częstość infekcji GDO na pacjenta / 6 mies.	33	2,8 (2,0)	6 mies.	33	1,9 (1,9)	6 mies.	-0,9	0,021
Kanegane 2014	Częstość infekcji na pacjenta / rok	21	5,75 ^h	9-12 tyg.	21	3,14 ^h	12 tyg.	-2,61	bd
Pac 2005	Częstość infekcji na pacjenta / rok	15	3,1	12 mies.	15	1,6	14 mies.	-1,5	bd
Wasserman 2010	Częstość infekcji na pacjenta / rok	32	2,0 ^h	5 tyg.	26	4,1 ^h	24 tyg.	2,1	bd
Wasserman 2011	Częstość infekcji na pacjenta / rok	49	4,1	3 mies.	47	2,9	13 mies.	-1,2	bd

GDO – górne drogi oddechowe.

a) Chyba że zaznaczono inaczej.

b) Liczba osób uwzględnionych w analizie danych jest niejasna; autorzy deklarują, że 4 z 30 pacjentów nie uczestniczyło w analizie danych, jednocześnie wykres dotyczący przepływu pacjentów w badaniu wskazuje, że 27 osób wzięło udział w fazach IVIg i SCIg.

c) Średnia (IQR).

d) Mediana.

e) Pierwsza wartość to wynik testu t-studenta dla par obserwacji; druga wartość z testu Wilcoxon dla par obserwacji.

f) Wystąpienie ≥1 infekcji raportowano u 92% pacjentów podczas stosowania IVIg oraz u 67% podczas stosowania SCIg.

g) W publikacji nie podano danych liczbowych, jednak autorzy raportują, że po zmianie terapii z IVIg na SCIg nie odnotowano zmian w zakresie częstości infekcji.

h) W publikacji nie sprecyzowano, czy podane wartości dotyczą średnich, czy median, jednakże ze względu na rodzaj wartości prawdopodobnie jest to średnia.

8.2.3. Poziom IgG

Dane nt. poziomu IgG mierzonych przed podaniem kolejnej dawki Ig dla porównania SCIg vs IVIg raportowano w obydwu badaniach RCT (Chapel 2000, Desai 2009) oraz w 13 badaniach jednoramiennych typu „przed-po”. Ze względu na fakt, że uzyskanie stabilnego poziomu IgG wymaga okresu do 12 tygodni, w przypadku dostępności wyników, dla różnych okresów interwencji raportowano wyłączone dane dla okresu ≥ 12 tygodni.

W obydwu badaniach RCT stosowano ekwiwalentne dawki IVIg i SCIg. W pracy Chapel 2000 poziom IgG w pierwszych 6 miesiącach terapii był nieco wyższy w ramieniu SCIg (zakres median: od 8,0 g/l do 9,1 g/l) w porównaniu z IVIg (zakres median: od 7,8 g/l do 8,4 g/l), jednak autorzy badania nie przeprowadzili analizy statystycznej. W pracy Desai 2009 stężenie IgG, w trakcie ostatnich 3 miesięcy badania, wzrosło w obu grupach w porównaniu z wartościami początkowymi, przy czym wzrost ten był istotnie statystycznie większy w ramieniu SCIg niż u osób otrzymujących IVIg (MD = 12,5%; $p \leq 0,004$).

W badaniu Fasth 2007 wzrost poziomu IgG w porównaniu z wartościami wyjściowymi obserwowano tylko po okresie 3 mies., natomiast po 6 mies. – spadek. We wszystkich pozostałych badaniach nierandomizowanych odnotowano wzrost poziomu IgG podczas terapii SCIg w porównaniu z wartościami z okresu, kiedy pacjenci otrzymywali IVIg. Dotyczyło to zarówno badań, w których stosowano ekwiwalentne dawki IVIg i SCIg, jak i takich, w których przełączano pacjentów w stosunku dawek 1:1,37. Wielkość zmiany była zróżnicowana, i w zależności od badania oraz okresu obserwacji wynosiła od 3,5% do 39%. W badaniach, w których przeprowadzono analizę statystyczną stwierdzono, że w porównaniu z okresem stosowania IVIg poziom IgG podczas terapii SCIg:

- był istotnie statystycznie wyższy (Berger 2010, Bezrodnik 2013, Empson 2012),
- był nie niższy (*non-inferior*, Gardulf 2004),
- nie różnił się istotnie statystycznie (Fasth 2007),
- nie różnił się istotnie statystycznie, przy istotnej statystycznie redukcji dawki Ig (Thépot 2010).

W badaniu Kanegane 2014 autorzy nie podali wartości p dla porównania SCIg i IVIg, aczkolwiek uzyskany wynik mieści się w predefiniowanym przedziale ufności [90%CI: 0,80; 1,25], co potwierdza, iż poziom IgG podczas stosowania SCIg jest porównywalny z IVIg.

Szczegółowe wyniki przedstawia Tabela 44.

Tabela 44.
Wyniki dotyczące poziomu IgG mierzonego przed podaniem kolejnej dawki dla porównania SCIg vs IVIg

Badanie	Stosunek dawek IVIg:SCIg	IVIg [g/l]			SCIg [g/l]			SCIg vs IVIg		
		N	M (SD) ^a	OI	N	M (SD) ^a	OI	MD (SD) ^a	% (SD)	p
Badania RCT										
Chapel 2000	1:1	20	(7,8-8,4) / (5,8-9,8) ^b	6 mies.	20	(8,0-9,1) / (6,8-12,0) ^b	6 mies.	bd	nd	bd
Desai 2009	1:1	11	10,79 (2,21) / 1,7% (5,3) ^c	3 mies. ^d	11	11,60 (1,64) / 14,2% (11,2) ^c	3 mies. ^d	0,81 / 12,5% ^c	nd	≤0,004
Badania jednoramienne typu „przed-po”										
Berger 2010	1:1,37	37	8,770 (260,8)	>12 mies.	32	11,238 (2,835)	4 mies.	bd	31,29% (23,91)	<0,0001 ^e
					30	11,015 (3,325)	6 mies.	bd	26,7% (23,0)	<0,0001 ^e
					31	11,326 (3,1383)	9 mies.	bd	29,9% (26,6)	<0,0001 ^e
					31	10,876 (3,311)	12 mies.	bd	26,3% (29,3)	<0,0001 ^e
Bezrodnik 2013	1:1	13	9,602 (5,42)	9 mies.	13	13,177 (5,508)	16 tyg.	3,575	37,2%	<0,001
					13	13,092 (6,689)	24 tyg.	3,490	36,3%	<0,001
					13	12,315 (5,699)	36 tyg.	2,713	28,3%	<0,001
Empson 2012	1:1	35	8,27 [7,81; 8,76] ^f	≥42 dni	35	8,94 [8,46; 9,44] ^f	24 tyg.	0,67	8,1%	0,0063
Fath 2007	1:1	12	12,1 (7,0-20,6) ^g	3 mies.	12	13,2 ^g	3 mies.	bd	bd	0,08
					12	11,5 ^g	6 mies.	bd	bd	0,15
Gardulf 2004 (dzieci)	1:1	15	7,8 (1,9)	6 mies.	15	9,2 (2,4)	27 tyg.	1,40	17,9%	<0,001 ^h
Gardulf 2004 (dorośli)	1:1	27	8,6 (2,2)	6 mies.	27	8,9 (2,1)	27 tyg.	0,30	3,5%	<0,001 ^h
Jolles 2011	1:1	27	6,78 (1,329)	≥6 mies.	27	7,94 (1,398)	7 mies.	1,16	17,1%	<0,001 ^h
Kanegane 2014	1:1	21	6,53 (1,40)	9-12 tyg.	21	7,15 (1,51)	12 tyg.	1,09 [1,06; 1,13] ⁱ	bd	bd
Ochs 2006	1:1,37	65	7,86	3-4 tyg.	23	10,40	52 tyg.	bd	39%	bd

Badanie	Stosunek dawek IVIg:SClg	IVIg [g/l]			SClg [g/l]			SClg vs IVIg		
		N	M (SD) ^a	OI	N	M (SD) ^a	OI	MD (SD) ^a	% (SD)	p
Pac 2005	1:1	15	5,33 (3,48-7,44) ^k	12 mies.	15	6,7 (3,58-8,97) ^l	14 mies.	1,37	25,7%	bd
Shapiro 2010 (BMI <30 kg/m ²)	1:1	57	9,034 (3,215)	bd	57	11,279 (2,708)	35 mies.	2,245	24,9%	bd
Shapiro 2010 (BMI ≥30 kg/m ²)	1:1	17	8,822 (2,576)	bd	17	10,695 (2,772)	35 mies.	1,873	21,2%	bd
Thépot 2010	bd ^d	60	8,37 (4,2-17,7) ^l	12 mies.	60	8,82 (3,5-17,8) ^l	12 mies.	0,45	5,4%	0,3
Wasserman 2010	1:1,37	32	9,6 (2,1)	5 tyg.	28	11,4 (2,3)	24 tyg.	bd	18,8%	bd
Wasserman 2011	1:1,37	49	10,50	3 mies.	47	12,02	13 mies.	bd	bd	bd

a) Chyba że zaznaczono inaczej.

b) Zakres median pomiarów uzyskanych u pojedynczych pacjentów/ (IQR).

c) Wartości po ukośniku prezentują zmianę procentową (lub różnicę zmian) względem wartości początkowych.

d) Wyniki pochodzą z 3 ostatnich miesięcy (łącznie okres stosowania danej interwencji wynosił 6 mies.).

e) Obliczenia własne na podstawie SD zaraportowanego przez autorów publikacji.

f) Średnia najmniejszych kwadratów i [CI 95%].

g) Mediana oraz tam, gdzie podano (zakres).

h) Wartość p dla analizy *non-inferiority*.

i) Stosunek średnich (geometrycznych) wartości dla trzech pomiarów podczas terapii IVIg i trzech pomiarów w czasie przyjmowania SClg [CI 90%].

k) Średnia i zakres.

l) Dawka uległa istotnej statystycznie redukcji w trakcie badania o 28,3% (p < 0,0001).

l) W pracy nie podano wartości p, aczkolwiek uzyskany wynik [90%CI] zawarł się w predefiniowanym przedziale [0,80; 1,25], co potwierdza, że stosowanie SClg pozwala na uzyskanie zbliżonych poziomów Ig jak w przypadku IVIg.

Dane nt. hospitalizacji dla porównania SCIg vs IVIg nie były raportowane w żadnym z badań RCT. Informacje w tym zakresie podano jedynie w 4 badaniach jednoramiennych typu „przed-po”.

W trzech pracach liczba dni hospitalizacji (w tym liczba dni hospitalizacji z powodu infekcji) oraz liczba pacjentów poddawanych hospitalizacji były zbliżone dla obu okresów terapeutycznych i bliskie zeru. W badaniu Thépot 2010 częstość hospitalizacji w przeliczeniu na pacjenta była wyższa w okresie stosowania SCIg w porównaniu z okresem IVIg (1,19 vs 0,84), natomiast odsetek hospitalizowanych pacjentów był wyższy podczas stosowania IVIg (37% vs 25%). Powyższe rozbieżności wynikają z faktu, że 4 pacjentów z poważnymi schorzeniami było hospitalizowanych 7 razy (1 pacjent w fazie IVIg i 3 pacjentów w fazie SCIg). Po wykluczeniu tych chorych z analizy danych częstość hospitalizacji była porównywalna dla terapii SCIg oraz IVIg (0,42 vs 0,56).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 45 i Tabela 46).

Tabela 45.
Wyniki dotyczące hospitalizacji dla porównania SCIg vs IVIg (zmiennie ciągłe)

Badanie	Sposób raportowania	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg	
		N	Mediana (zakres) ^a	OI	N	Mediana (zakres) ^a	OI	Mediana zmiany ^a	p
Badania jednoramienne typu „przed-po”									
Fasth 2007	Liczba dni hospitalizacji z powodu infekcji	12	0,0 (0,0-3,0)	3 lata i 6 tyg.	12	0,0 (0,0-0,0)	3 mies.	-2,3	0,18
		12	0,0 (0,0-0,0)		12	0,0 (0,0-0,0)	6 mies.	-2,3	0,18
Kanegane 2014	Liczba dni hospitalizacji z powodu infekcji	12	0,0 (0,0-3,0)	3 lata i 6 tyg.	12	0,0 (0,0-1,0)	3 mies.	-1,3	0,18
		12	0,0 (0,0-0,0)		12	0,0 (0,0-0,0)	6 mies.	-1,8	0,18
Thépot 2010	Częstość hospitalizacji	21	0 (0-1)	9-12 tyg.	21	0 (0-3) ^b	12 tyg.	bd	bd
		65	0,84 ^b	12 mies.	60	1,19 ^c	12 mies.	0,35 ^b	bd

a) Chyba że zaznaczono inaczej; mediana zmiany zaraportowana przez autorów publikacji.

b) jeden pacjent był hospitalizowany przez 3 dni, co daje nam częstość hospitalizacji 0,55 dni/pacjentolat.

c) Średnia i średnia różnica

Tabela 46.
Wyniki dotyczące hospitalizacji dla porównania SCIg vs IVIg (zmiennie dychotomiczne)

Badanie	Sposób raportowania	IVIg		SCIg		p
		n/N (%)	OI	n/N (%)	OI	
Badania jednoramienne typu „przed-po”						
Bezrodnik 2013	Odsetek pacjentów hospitalizowanych	1/13 (7,7%)	9 mies.	0/13 (0%)	9 mies.	bd
Kanegane 2014a	Odsetek pacjentów hospitalizowanych	bd	bd	1/21 (4,8)	12 tyg.	bd
Thépot 2010	Odsetek pacjentów hospitalizowanych	24/65 (36,9%)	12 mies.	15/60 (25,0%)	12 mies.	bd

8.2.4. Nieobecność w szkole lub pracy

Dane nt. nieobecności w szkole lub pracy dla porównania SCIg vs IVIg raportowano w jednym badaniu RCT (Chapel 2000), w jednym badaniu nRCT dla porównania SCIg vs IVIg (Espanol 2014) oraz w 3 badaniach jednoramiennych typu „przed-po”.

W pracy Chapel 2000 w każdej z grup odnotowano średnio 12 dni nieobecności w szkole lub w pracy z powodu infekcji.

W badaniu Espanol 2014 odsetek pacjentów/opiekunów zgłaszających nieobecność w szkole lub pracy z powodu złego stanu zdrowia ≤ 10 dni w ciągu 6 mies. był zbliżony w grupie pacjentów stosujących IVIg oraz SCIg i wynosił odpowiednio 66% i 69%.

Z kolei w badaniach Fasth 2007 i Gaspar 1998 oceniano liczbę dni nieobecności w szkole lub pracy niezależnie od tego, czy była ona związana z infekcją. W pracy Fasth 2007 po 6 miesiącach od zamiany terapii IVIg na SCIg odnotowano istotną statystycznie redukcję absencji w szkole lub pracy zarówno wśród dzieci, jak i ich opiekunów. W badaniu Gaspar 1998 większość pacjentów raportowała redukcję nieobecności w szkole (dzieci) i pracy (dorośli). W pracy Kanegane 2014 w obu grupach liczba dni nieobecności w szkole/pracy lub liczba dni, w których pacjent nie jest zdolny do prowadzenia normalnej aktywności z powodu infekcji, była taka sama (mediana zakres: 0–8).

Szczegółowe wyniki przedstawia Tabela 47 oraz Tabela 48.

Tabela 47. Wyniki dotyczące nieobecności w szkole / na uczelni / w pracy i ograniczenie codziennej aktywności dla porównania SCIg vs IVIg (zmienne dichotomiczne)

Badanie	Sposób raportowania	IVIg			SCIg		
		n/N (%)	OI	p	n/N (%)	OI	p
Badania nRCT z grupą kontrolną							
Espanol 2014	Pacjenci/opiekunowie raportujący nieobecności w szkole/pracy z powodu złego stanu zdrowia ≤ 10 dni w ciągu 6 mies. przed badaniem ankietowym	106/160 (66)	bd	bd	92/134 (69)	bd	bd
	Pacjenci/opiekunowie raportujący brak nieobecności w szkole/pracy z powodu złego stanu zdrowia w ciągu 6 mies. przed badaniem ankietowym	56/160 (35)	bd	bd	50/134 (37)	bd	bd
Badania jednoramienne typu „przed-po”							
Gaspar 1998	Redukcja nieobecności w szkole vs IVIg (dzieci)				7/11 (63,6%)	>6 mies.	bd
	Brak zmian nieobecności w szkole vs IVIg (dzieci)				4/11 (36,4%)	>6 mies.	bd
	Redukcja nieobecności w pracy vs IVIg (rodzice)				5/11 (45,5%)	>6 mies.	bd
	Brak zmian nieobecności w pracy vs IVIg (rodzice)				2/7 (28,6%)	>6 mies.	bd

Tabela 48.
Wyniki dotyczące nieobecności w szkole / na uczelni / w pracy i ograniczenie codziennej aktywności dla porównania SCIg vs IVIg (zmiennie ciągłe)

Badanie	Sposób raportowania	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg	
		N	Mediana (zakres) ^a	OI	N	Mediana (zakres) ^a	OI	Mediana zmiany [CI 95%] ^a	p
Badania RCT									
Chapel 2000	Liczba dni nieobecności w szkole/pracy z powodu infekcji	26 ^b	12 (0-5,5) ^c	12 mies.	26 ^b	12 (0-7,8) ^c	12 mies.	0 ^d	NS
Badania jednoramienne typu „przed-po”									
Fasth 2007	Liczba dni nieobecności w szkole/pracy (dzieci)	12	8,8 (0,0-45,0)	3 mies.	12	7,0 (0,0-21,0)	3 mies.	-3,5 [-9,5; 1,5]	0,247
	Liczba dni, w których pacjent nie jest zdolny do prowadzenia normalnej aktywności ^e (dzieci)	12	1,0 (0,0-6,0)	3 mies.	12	0,5 (0,0-6,0)	3 mies.	-0,4 [-1,8; 1,5]	0,753
		12	1,0 (0,0-6,0)	6 mies.	12	1,0 (0,0-6,0)	6 mies.	-0,5 [-2,5; 1,0]	0,357
	Liczba dni nieobecności w szkole / na uczelni / w pracy (rodzice/opiekunowie)	12	4,5 (0,0-10,0)	3 mies.	12	3,5 (0,0-21,0)	3 mies.	-0,5 [-4,0; 4,8]	0,678
		12	1,0 (0,0-9,0)	6 mies.	12	1,0 (0,0-9,0)	6 mies.	-3,5 [-5,5; -1,5]	0,008
	Liczba dni, w których pacjent nie jest zdolny do prowadzenia normalnej aktywności ^e (rodzice/opiekunowie)	12	1,3 (0,0-2,5)	3 mies.	12	0,0 (0,0-4,0)	3 mies.	-1,3 [-2,0; 1,3]	0,312
		12	0,0 (0,0-6,0)	6 mies.	12	0,0 (0,0-6,0)	6 mies.	-0,3 [-1,8; 1,3]	0,570
	Kanegane 2014	Liczba dni nieobecności w szkole/pracy lub liczba dni, w których pacjent nie jest zdolny do prowadzenia normalnej aktywności z powodu infekcji	21	0 (0-8)	9-12 tyg.	21	0 (0-8)	12 tyg.	bd

a) Chyba że zaznaczono inaczej.

b) Liczba osób uwzględnionych w analizie danych jest niejasna; autorzy deklarują, że 4 z 30 pacjentów nie uczestniczyło w analizie danych, jednocześnie wykres dotyczący przepływu pacjentów w badaniu wskazuje, że 27 osób wzięło udział w fazach IVIg i SCIg.

c) Średnia (IQR)

d) Średnia różnica.

e) Ang. *absence from major activities*.

8.2.5. Stopień kontroli objawów choroby

W jednym nierandomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną (badanie ankietowe IDF 2008) analizowano stopień kontroli objawów choroby w zależności od drogi podania Ig. Odsetki pacjentów raportujących odpowiednie stopnie kontroli były porównywalne dla terapii SCIg i IVIg. Pełną, dobrą lub odpowiednią kontrolę raportowało 90% ankietowanych otrzymujących SCIg i tyle samo stosujących IVIg (Tabela 49).

Tabela 49.
Wyniki dotyczące stopnia kontroli objawów choroby w ocenie pacjentów dla porównania SCIg vs IVIg

Badanie	Sposób raportowania	IVIg		SCIg		SCIg vs IVIg
		n/N (%)	OI	n/N (%)	OI	p
Badania nRCT z grupą kontrolną						
	Pełna kontrola	93/716 (13%)	bd	29/239 (12%)	bd	bd
	Dobra kontrola	322/716 (45%)	bd	117/239 (49%)	bd	bd
IDF 2008^a	Odpowiednia kontrola	229/716 (32%)	bd	69/239 (29%)	bd	bd
	Nieodpowiednia kontrola	50/716 (7%)	bd	19/239 (8%)	bd	bd
	Zła kontrola	3/716 (0,4%)	bd	1/239 (0,4%)	bd	bd

a) 2% chorych z grupy IVIg i 1% chorych z grupy SCIg nie udzieliło odpowiedzi.

8.2.6. Preferencje pacjentów

Preferencje pacjentów względem drogi podania Ig dla porównania SCIg vs IVIg przedstawiono w obydwu badaniach RCT (Chapel 2000, Desai 2009), 1 badaniu nierandomizowanym z grupą kontrolną (Espanol 2014) oraz w 7 badaniach jednoramiennych typu „przed-po”.

W badaniu Chapel 2000, po upływie 1 roku stosowania każdej z interwencji, 53% uczestników preferowało IVIg, a 33% SCIg, przy czym badanie to nie miało na celu oceny stosowania SCIg w warunkach domowych. Z kolei w badaniu Desai 2009, w którym pacjenci stosowali SCIg w domu, aż 91% z nich zadeklarowało, że preferuje tę drogę podania.

W pracy Espanol 2014 pacjenci z grupy IVIg, którzy wcześniej próbowali terapii SCIg, rezygnowali z niej ze względu na działania niepożądane (61%) oraz chęć wydłużenia okresu pomiędzy kolejnymi podaniami Ig (32%). Z kolei pacjenci stosujący wcześniej IVIg, a obecnie SCIg, jako przyczynę rezygnacji z terapii IVIg podawali niedogodności związane z podróżą do ośrodka na infuzje (51%), chęć leczenia w domu (43%) lub rekomendację lekarza prowadzącego do zmiany formy podania Ig (48%).

We wszystkich badaniach nierandomizowanych zdecydowana większość uczestników – od 73% do 100% – preferowała podanie drogą podskórną. Jednocześnie we wszystkich pracach, z wyjątkiem

pracy Gaspar 1998, chorzy otrzymywali SCIg w warunkach domowych. W pracy Gaspar 1998 stosowanie SCIg możliwe było zarówno w domu, jak i w szpitalu.

Szczegółowe wyniki przedstawia Tabela 50.

Tabela 50.
Wyniki dotyczące preferencji pacjentów dla porównania SCIg vs IVIg

Badanie	Pacjenci preferujący IVIg		Pacjenci preferujący SCIg		SCIg vs IVIg p
	n/N (%)	OI	n/N (%)	OI	
Badania RCT					
Chapel 2000^a	16/30 (53,3%)	12 mies.	10/30 (33,3%)	12 mies.	bd
Desai 2009	bd	6 mies.	10/11 (90,9%)	6 mies.	bd
Badania jednoramienne typu „przed-po”					
Bezrodnik 2013	0/13 (0%)	9 mies.	13/13 (100%)	9 mies.	bd
Empson 2012	3/24 (12,5%)	24 tyg.	20/24 (83,3%)	24 tyg.	bd
Fasth 2007	0/12 (0%)	3 lata i 6 tyg.	12/12 (100%)	3 mies.	bd
Gardulf 2004 (dorośli)	1/22 (4,5%)	≥6 mies.	16/22 (72,7%)	10 mies.	bd
Gardulf 2004 (dzieci)	0/15 (0%)	≥6 mies.	15/15 (100%)	10 mies.	bd
Gaspar 1998	0/11 (0%)	bd	11/11 (100%)	>6 mies.	bd
Ochs 2006	bd	3-4 tyg.	17/21 (81,0%)	12 mies.	bd
Thépot 2010	5/65 (7,7%) ^b	12 mies.	bd	12 mies.	bd

a) 4 pacjentów nie wskazało opcji preferowanej

b) 5 pacjentów zadeklarowało chęć powrotu do terapii IVIg; pozostali kontynuowali SCIg.

8.2.7. Satisfakcja z terapii

Dane nt. satysfakcji z leczenia dla porównania SCIg vs IVIg nie były przedmiotem oceny w żadnym z badań RCT. Raportowano je natomiast w dwóch nierandomizowanych badaniach z grupą kontrolną (badanie ankietowe IDF 2008 oraz Espanol 2014) i w 5 badaniach jednoramiennych typu „przed-po”.

W pracy IDF 2008 przeważająca większość uczestników deklarowała bardzo duże zadowolenie ze stosowanej terapii, niezależnie od drogi podania (78% w każdym z ramion). W pracy Espanol 2014 istotnie więcej uczestników z grupy SCIg deklaroowało satysfakcję ze stosowanej terapii, w porównaniu do grupy IVIg (83% vs 69%, $p < 0,05$), jak również wygodę leczenia (odpowiednio 88% vs 60%, $p < 0,05$). Odnotowano również wzrost zadowolenia pacjentów po zmianie formy terapii z IVIg na SCIg w zakresie możliwości samodzielnego podawania, dopasowania leczenia do planu dnia oraz zmniejszonego czasu trwania iniekcji. Jednocześnie 19% pacjentów było niezadowolonych z terapii SCIg ze względu na liczbę zużywanych igieł w miesiącu, 12% ze względu na częstotliwość iniekcji.

We wszystkich badaniach jednoramiennych odnotowano wzrost zadowolenia pacjentów po zamianie formy terapii z IVIg na podanie domowe SCIg w zakresie:

- wpływu terapii na codzienną aktywność (Gardulf 2004, Empson 2012, Ochs 2006; skala LQI),

- problemów związanych z terapią (Ochs 2006; skala LQI),
- warunków prowadzenia terapii (Gardulf 2004, Empson 2012, Ochs 2006; skala LQI),
- kosztów związanych z terapią (Gardulf 2004; skala LQI),
- ogólnego wskaźnika satysfakcji (Gardulf 2004; skala LQI-*Total score*),
- wygody stosowania terapii (Jolles 2011; skala TSQM),
- zadowolenia z drogi podania i miejsca terapii (Ochs 2006; 7 punktowa skala).

W pracy Gaspar 1998 ponad 80% chorych po zmianie terapii na SCIg deklarowało redukcję niedogodności oraz dyskomfortu związanych z terapią w porównaniu z okresem stosowania IVIg. Ponadto, 64% rodziców wskazywało na zmniejszenie wydatków po przełączeniu dziecka z podania dożylnego na podskórne. Część chorych (36%) raportowała także redukcję w aspekcie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a pozostali zadeklarowali brak zmian.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 51 i Tabela 52).

Tabela 51.
Wyniki dotyczące satysfakcji z terapii dla porównania SCIg vs IVIg (zmiennie dychotomiczne)

Badanie	Sposób raportowania	IVIg		SCIg		SCIg vs IVIg
		n/N (%)	OI	n/N (%)	OI	p
Badania nRCT z grupą kontrolną						
	Pacjenci bardzo zadowoleni	559/716 (78,0%)	bd	186/239 (78,0%)	bd	bd
	Pacjenci trochę zadowoleni	107/716 (15,0%)	bd	33/239 (14,0%)	bd	bd
IDF 2008 ^a	Żadna z opinii	22/716 (3,0%)	bd	7/239 (3,0%)	bd	bd
	Pacjenci trochę niezadowoleni	14/716 (2,0%)	bd	5/239 (2,0%)	bd	bd
	Pacjenci bardzo niezadowoleni	7/716 (1,0%)	bd	5/239 (2,0%)	bd	bd
	Ogólna satysfakcja z terapii	110/160 (69%)	bd	111/134 (83%)	bd	<0,05
	Zadowolenie z możliwości samodzielnego podawania	50/160 (31%)	bd	122/134 (91%)	bd	bd
Espanol 2014	Zadowolenie z możliwości dopasowania leczenia do planu dnia	93/160 (58%)	bd	121/134 (90%)	bd	bd
	Zadowolenie ze zmniejszonego czasu trwania iniekcji	62/160 (39%)	bd	87/134 (65%)	bd	bd
	Pozytywna ocena wygody leczenia	96/160 (60%)	bd	118/134 (88%)	bd	<0,05
Badania jednoramienne typu „przed-po”						

Badanie	Sposób raportowania	IVIg		SCIg		SCIg vs IVIg
		n/N (%)	OI	n/N (%)	OI	p
Gaspar 1998	Redukcja niedogodności związanych z terapią vs IVIg			9/11 (81,8%)	>6 mies.	bd
	Brak zmian niedogodności związanych z terapią vs IVIg			2/11 (18,2%)	>6 mies.	bd
	Redukcja dyskomfortu odczuwanego przez dziecko vs IVIg			9/11 (81,8%)	>6 mies.	bd
	Brak zmian dyskomfortu odczuwanego przez dziecko vs IVIg			2/11 (18,2%)	>6 mies.	bd
	Redukcja wydatków ponoszonych przez rodziców vs IVIg			7/11 (63,6%)	>6 mies.	bd
	Brak zmian wydatków ponoszonych przez rodziców vs IVIg			4/11 (36,4%)	>6 mies.	bd
	Redukcja zdarzeń niepożądanych związanych z terapią vs IVIg			4/11 (36,4%)	>6 mies.	bd
	Brak zmian zdarzeń niepożądanych związanych z terapią vs IVIg			7/11 (63,6%)	>6 mies.	bd

a) 2% chorych z grupy IVIg i 2% chorych z grupy SCIg nie udzieliło odpowiedzi.



Tabela 52.
Wyniki dotyczące satysfakcji z terapii dla porównania SCIg vs IVIg (zmiennie ciągłe)

Skala	Domena	Badanie	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg	
			N	Średnia (SD) ^a	OI	N	Średnia (SD) ^a	OI	MD ^a	p
Badania jednoramienne typu „przed-po”										
	<i>Treatment interference with daily life activities (I)</i>	Gardulf 2004	39	72,9 (19,8)	≥6 mies.	39	90,7 (13,6)	10 mies.	17,8 (23,3)	<0,0001
		Empson 2012	27	bd	≥42 dni	27	bd	36 tyg.	20% poprawa	0,002
		Ochs 2006	28	59,0 (3,4) ^h	≥4 mies.	28	91,0 (3,9) ^h	12 mies.	32	≤0,0001
	<i>Therapy related problems (II)</i>	Gardulf 2004	39	74,5 (17,4)	≥6 mies.	39	80,4 (21,8)	10 mies.	6,0 (24,4)	≤0,0001
		Ochs 2006	28	66,0 (3,4) ^h	≥4 mies.	28	84,0 (3,9) ^h	12 mies.	18	≤0,0001
		Gardulf 2004	39	72,9 (24,0)	≥6 mies.	39	95,9 (8,2)	10 mies.	22,9 (23,9)	<0,0001
LQI	<i>Therapy setting (III)</i>	Empson 2012	27	bd	≥42 dni	27	bd	36 tyg.	29% poprawa	<0,001
		Ochs 2006	28	64,0 (3,1) ^h	≥4 mies.	28	95,0 (3,9) ^h	12 mies.	31	≤0,0001
		Gardulf 2004	39	55,3 (24,4)	≥6 mies.	39	79,5 (20,8)	10 mies.	24,1 (32,3)	<0,0001
	<i>Treatment costs (IV)</i>	Gardulf 2004 (dzieci)	15	73,4 (13,4)	≥6 mies.	15	90	6 mies.	16,6	bd
		Gardulf 2004 (dorośli)	22	82,2 (15,0)	≥6 mies.	22	92	6 mies.	9,8	bd
		Gardulf 2004 (dorośli)	22	93,7 (9,0) ^c	≥6 mies.	22	94,9 (8,7) ^b	10 mies.	21,5	0,0001
	<i>Total score</i>	Gardulf 2004 (dzieci)	15	73,4 (13,4)	≥6 mies.	15	90	6 mies.	16,6	bd
		Gardulf 2004 (dorośli)	22	82,2 (15,0)	≥6 mies.	22	92	6 mies.	9,8	bd
		Gardulf 2004 (dorośli)	22	93,7 (9,0) ^c	≥6 mies.	22	94,9 (8,7) ^b	10 mies.	21,5	0,0001
TSQM	<i>Convenience</i>	Jolles 2011	27	55,6 ^d	≥6 mies.	27	83,3 ^d	10 mies.	33,3 [22,2; 38,9] ^e	IS ^f
		Ochs 2006	28	5,7 (0,3) ^h	≥4 mies.	28	6,1 (0,3) ^h	12 mies.	0,4	≤0,05
		Ochs 2006	28	5,0 (0,2) ^h	≥4 mies.	28	7,0 (0,2) ^h	12 mies.	2,0	≤0,0001
1-7 pkt.^g	Satysfakcja z drogi podania	Ochs 2006	28	5,7 (0,3) ^h	≥4 mies.	28	6,1 (0,3) ^h	12 mies.	0,4	≤0,05
	Satysfakcja z miejsca terapii	Ochs 2006	28	5,0 (0,2) ^h	≥4 mies.	28	7,0 (0,2) ^h	12 mies.	2,0	≤0,0001

LQI (*Quality of Life Index*) – poprawę oznacza wynik rosnący; TSQM (*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*) – poprawę oznacza wynik rosnący; VAS (*Visual Analog Scale*) – poprawę oznacza wynik rosnący.

a) Chyba że zaznaczono inaczej.

b) 60% dzieci raportowało wzrost o ≥10 pkt.

c) 50% dorosłych raportowało wzrost o ≥10 pkt.

d) Mediana.

e) Mediana zmiany [CI 95%].

f) W innych domenach skali TSQM zmiana była niewielka lub nie było poprawy; autorzy publikacji nie podają szczegółowych danych.

g) Gdzie 1 pkt oznacza najniższy, 7 pkt najwyższy poziom satysfakcji.

h) Średnia najmniejszych kwadratów (SE).

8.2.8. Jakość życia

Dane nt. jakości życia dla porównania SCIg vs IVIg nie były raportowane w żadnym z badań RCT. Odniesiono się do nich natomiast w 1 badaniu nRCT dla porównania SCIg vs IVIg (Espanol 2014) oraz w 5 badaniach jednoramiennych typu „przed-po”. W dwóch badaniach (Berger 2010 i Gardulf 2004) przeprowadzono analizę osobno w odniesieniu do pacjentów dorosłych i dzieci.

W analizie dotyczącej dorosłych oraz w populacjach mieszanych pod względem wieku po zmianie terapii na SCIg odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia mierzoną w skali SF-36 w zakresie:

- funkcjonowania społecznego (Gardulf 2004),
- poczucia zdrowia psychicznego (Berger 2010, Gardulf 2004),
- witalności (Berger 2010, Gardulf 2004, Ochs 2006),
- ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (Ochs 2006),
- ogólnego poczucia zdrowia (Berger 2010, Ochs 2006),
- zmiany percepcji zdrowia (Ochs 2006).

W badaniu Espanol 2014 średni wynik jakości życia mierzonej w skali EQ-5D był podobny w obu grupach (Tabela 56). Nie odnotowano też istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami stosującymi terapię SCIg i IVIg w odniesieniu do zmian jakości życia pacjentów w skali SF-12.

W przypadku dzieci raportowano istotną statystycznie poprawę jakości życia mierzoną w skali CHQ w odniesieniu do:

- aktywności rodzinnych / *family activities* (Gardulf 2004, Fasth 2007),
- ogólnego stanu zdrowia / *general health, global health* (Berger 2010, Gardulf 2004, Fasth 2007),
- zmiany stanu zdrowia / *change in health* (Fasth 2007),
- emocjonalnego zaangażowania rodziców / *parental impact – emotions* (Gardulf 2004),
- zaangażowania rodziców w aspekcie czasu / *parental impact – time* (Gardulf 2004),
- ograniczeń w zakresie funkcjonowania emocjonalnego / *role, social limitations – emotional* (Gardulf 2004, Fasth 2007),
- zdrowia psychicznego / *mental health* (Fasth 2007).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 53, Tabela 54 i Tabela 55).

Tabela 53.
Wyniki dotyczące jakości życia dla porównania SClg vs IVlg w skali SF-36

Skala	Domena	Badanie	IVlg			SClg			SClg vs IVlg	
			N	Średnia (SD) ^a	OI	N	Średnia (SD) ^a	OI	MD (SD) ^a	p
Badania jednoramienne typu „przed-po”										
SF-36	<i>Social function</i>	Berger 2010 (dorośli)	26	74,0 (27,14)	>12 mies.	27	75,9 (27,72)	6 mies.	1,0 (24,98)	0,846
		Gardulf 2004 (dorośli)	22	77,7	>6 mies.	22	83,2 ^b	10 mies.	5,5	0,01
		Ochs 2006	28	83 (3,6)	≥4 mies.	28	85 (4,0)	12 mies.	2	NS
		Berger 2010 (dorośli)	26	73,5 (17,71)	>12 mies.	26	82,8 (17,45)	6 mies.	8,7 (15,46)	0,006
		Gardulf 2004 (dorośli)	22	87,5	≥6 mies.	22	94,3 ^b	10 mies.	6,8	0,05
		Ochs 2006	28	79 (3,1) ^f	≥4 mies.	28	81 (3,3) ^f	12 mies.	2	NS
	<i>Mental health</i>	Berger 2010 (dorośli)	26	51,0 (21,56)	>12 mies.	27	60,0 (22,22)	6 mies.	8,2 (16,66)	0,019
		Gardulf 2004 (dorośli)	22	62,8	≥6 mies.	22	70,2 ^c	10 mies.	7,4	0,04
		Ochs 2006	28	56 (3,5) ^f	≥4 mies.	28	69 (3,8) ^f	12 mies.	13	≤0,05
		Berger 2010 (dorośli)	26	73,7 (27,11)	>12 mies.	26	74,8 (29,00)	12 mies.	3,8 (11,02)	0,134
		Gardulf 2004 (dorośli)	22	87,5	≥6 mies.	22	94,3 ^b	10 mies.	6,8	0,05
		Ochs 2006	28	79 (3,1) ^f	≥4 mies.	28	81 (3,3) ^f	12 mies.	2	NS
	<i>Vitality</i>	Berger 2010 (dorośli)	26	65,1 (29,11)	>12 mies.	27	71,8 (31,36)	6 mies.	5,5 (22,52)	0,222
		Gardulf 2004 (dorośli)	22	62,8	≥6 mies.	22	70,2 ^c	10 mies.	7,4	0,04
		Ochs 2006	28	56 (3,5) ^f	≥4 mies.	28	69 (3,8) ^f	12 mies.	13	≤0,05
		Berger 2010 (dorośli)	26	73,7 (27,11)	>12 mies.	26	74,8 (29,00)	12 mies.	3,8 (11,02)	0,134
		Gardulf 2004 (dorośli)	22	87,5	≥6 mies.	22	94,3 ^b	10 mies.	6,8	0,05
		Ochs 2006	28	79 (3,1) ^f	≥4 mies.	28	81 (3,3) ^f	12 mies.	2	NS
	<i>Physical function</i>	Berger 2010 (dorośli)	26	65,1 (29,11)	>12 mies.	27	71,8 (31,36)	6 mies.	5,5 (22,52)	0,222
		Gardulf 2004 (dorośli)	22	62,8	≥6 mies.	22	70,2 ^c	10 mies.	7,4	0,04
		Ochs 2006	28	56 (3,5) ^f	≥4 mies.	28	69 (3,8) ^f	12 mies.	13	≤0,05
		Berger 2010 (dorośli)	26	73,7 (27,11)	>12 mies.	26	74,8 (29,00)	12 mies.	3,8 (11,02)	0,134
		Gardulf 2004 (dorośli)	22	87,5	≥6 mies.	22	94,3 ^b	10 mies.	6,8	0,05
		Ochs 2006	28	79 (3,1) ^f	≥4 mies.	28	81 (3,3) ^f	12 mies.	2	NS
<i>Role-physical</i>	Berger 2010 (dorośli)	26	86,5 (22,12)	>12 mies.	27	88,9 (24,35)	6 mies.	1,9 (19,76)	0,914	
	Gardulf 2004 (dorośli)	22	86,5 (22,12)	>12 mies.	26	82,1 (25,02)	12 mies.	-5,7 (18,75)	0,199	
	Ochs 2006	28	79 (3,0)	≥4 mies.	28	93 (4,3)	12 mies.	14	≤0,05	
	Berger 2010 (dorośli)	26	86,5 (22,12)	>12 mies.	27	88,9 (24,35)	6 mies.	1,9 (19,76)	0,914	
	Gardulf 2004 (dorośli)	22	86,5 (22,12)	>12 mies.	26	82,1 (25,02)	12 mies.	-5,7 (18,75)	0,199	
	Ochs 2006	28	79 (3,0)	≥4 mies.	28	93 (4,3)	12 mies.	14	≤0,05	
<i>Role-emotional</i>	Berger 2010 (dorośli)	26	86,5 (22,12)	>12 mies.	27	88,9 (24,35)	6 mies.	1,9 (19,76)	0,914	
	Gardulf 2004 (dorośli)	22	86,5 (22,12)	>12 mies.	26	82,1 (25,02)	12 mies.	-5,7 (18,75)	0,199	

Skala	Domena	Badanie	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg	
			N	Średnia (SD) ^a	OI	N	Średnia (SD) ^a	OI	MD (SD) ^a	p
	Bodily pain	Ochs 2006	28	90 (3,3) ^f	≥4 mies.	28	93 (3,6) ^f	12 mies.	3	NS
		Berger 2010 (dorośli)	26	61,4 (28,01)	>12 mies.	27	65,0 (28,05)	6 mies.	2,3 (21,73)	0,648
			26	70,6 (23,35)	>12 mies.	26	70,6 (23,35)	12 mies.	9,2 (27,57)	0,110
	General health	Ochs 2006	28	80 (3,6) ^f	≥4 mies.	28	86 (3,9) ^f	12 mies.	6	NS
		Berger 2010 (dorośli)	26	43,7 (25,90)	>12 mies.	27	53,0 (27,82)	6 mies.	9,0 (17,54)	0,015
			26	52,0 (24,22)	>12 mies.	26	52,0 (24,22)	12 mies.	7,3 (17,36)	0,047
		Ochs 2006	28	52 (4,3) ^f	≥4 mies.	28	62 (4,7) ^f	12 mies.	10	0,05
	Health transition	Ochs 2006	28	2,5 (0,2) ^f	≥4 mies.	28	2,1 (0,2) ^f	12 mies.	-0,4 ^g	≤0,05
		Berger 2010 (dorośli)	26	49,7 (9,36)	>12 mies.	27	53,1 (9,89)	6 mies.	3,1 (9,14)	0,092
			26	51,1 (9,47)	>12 mies.	26	51,1 (9,47)	12 mies.	0,4 (9,23)	0,250
Physical summary	Berger 2010 (dorośli)	26	41,5 (12,95)	>12 mies.	27	43,4 (12,44)	6 mies.	1,5 (6,06)	0,114	
		26	44,2 (12,45)	>12 mies.	26	44,2 (12,45)	12 mies.	3,2 (9,49)	0,110	
SF-36v2™	Mental component	Empson 2012	27	48,7 (27,7-62,4) ^e	≥42 dni	27	51,1 (34,2-61,9) ^d	13 tyg.	2,4	bd
	Physical component	Empson 2012	27	44,0 (23,8-61,1) ^e	≥42 dni	27	46,9 (25,3-67,5)	36 tyg.	2,9	bd
SF-36 and CHQ-PF50 Composites	Mental composite	Berger 2010	30	50,2 (8,92)	>12 mies.	30	52,0 (10,1)	6 mies.	1,8 (9,92)	bd
			30	51,0 (9,27)	>12 mies.	30	51,0 (9,27)	12 mies.	0,2 (8,9)	bd
	Physical composite	Berger 2010	30	42,4 (12,3)	>12 mies.	30	43,8 (11,9)	6 mies.	1,4 (5,75)	0,208
30			45,3 (11,9)	>12 mies.	30	45,3 (11,9)	12 mies.	3,2 (8,98)	0,072	

SF-36 (Short Form (36) Health Survey) – poprawę oznacza wynik rosnący; CHQ-PF (Child Health Questionnaire - Parent Form) – poprawę oznacza wynik rosnący.

a) Chyba że zaznaczono inaczej.

b) 32% dorosłych pacjentów uzyskało poprawę o co najmniej 5 pkt.

c) 50% dorosłych pacjentów uzyskało poprawę o co najmniej 5 pkt.

d) Powrót do wartości początkowej po 36 tyg.

e) Średnia (zakres).

f) Średnia najmniejszych kwadratów (SE).

g) Zgodnie z interpretacją autorów badania pacjenci doświadczyli istotnej statystycznie poprawy w zakresie zmiany percepcji zdrowia.

Tabela 54.
Wyniki dotyczące jakości życia dzieci dla porównania SCIg vs IVIg w skali CHQ

Skala	Domena	Badanie	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg	
			N	Średnia (SD)	OI	N	Średnia (SD)	OI	MD (SD)	p
Badania jednoramiennie typu „przed-po”										
CHQ-PF	<i>Behaviour</i>	Berger 2010 (dzieci)	5	79,0 (9,38)	>12 mies.	5	71,9 (14,69)	6 mies.	-3,5 (9,09)	0,493
		Gardulf 2004 (dzieci)	15	67,3 (16,2)	≥6 mies.	15	69,0 (14,58)	12 mies.	-6,0 (10,77)	0,343
		Gardulf 2004 (dzieci)	15	67,3 (16,2)	≥6 mies.	15	72,4 (16,5)	10 mies.	5,1	NS
		Gardulf 2004 (dzieci)	15	69,7 (16,6)	≥6 mies.	15	69,0 (22,8)	6 mies.	-0,7	NS
	<i>Bodily pain</i>	Berger 2010 (dzieci)	5	84,0 (15,17)	>12 mies.	5	70,0 (16,33)	6 mies.	-15,0 (12,91)	0,103
		Gardulf 2004 (dzieci)	15	80,0 (23,9)	≥6 mies.	15	85,0 (17,32)	12 mies.	0,00 (24,49)	0,999
		Gardulf 2004 (dzieci)	15	80,0 (23,9)	≥6 mies.	15	78,0 (22,7)	6 mies.	-2,0	NS
		Gardulf 2004 (dzieci)	15	80,0 (23,9)	≥6 mies.	15	88,7 (17,3)	10 mies.	8,7	NS
	<i>Family activities</i>	Berger 2010 (dzieci)	5	77,5 (24,04)	>12 mies.	5	77,1 (17,51)	6 mies.	-3,1 (12,44)	0,65
		Gardulf 2004 (dzieci)	15	68,1 (20,1)	≥6 mies.	5	85,4 (18,48)	12 mies.	11,5 (8,9)	0,076
		Gardulf 2004 (dzieci)	15	68,1 (20,1)	≥6 mies.	15	77,8 (21,2)	6 mies.	9,7	0,04
		Gardulf 2004 (dzieci)	15	68,1 (20,1)	≥6 mies.	15	85,6 (16,4)	10 mies.	17,5	0,002
<i>Family cohesion</i>	Berger 2010 (dzieci)	5	77,5 (24,04)	>12 mies.	5	70,3 (21,0)	6 mies.	3	NS	
	Gardulf 2004 (dzieci)	15	67,3 (17,3)	≥6 mies.	15	76,0 (14,0)	10 mies.	8,7	NS	
<i>General health</i>	Berger 2010 (dzieci)	5	41,7 (19,78)	>12 mies.	5	46,0 (22,34)	6 mies.	8,5 (11,9)	0,224	
	Gardulf 2004 (dzieci)	15	36,1 (13,4)	≥6 mies.	5	52,7 (24,15)	12 mies.	15,2 (8,51)	0,037	
	Gardulf 2004 (dzieci)	15	36,1 (13,4)	≥6 mies.	15	51,3 (15,3)	6 mies.	15,2	0,01	
	Gardulf 2004 (dzieci)	15	36,1 (13,4)	≥6 mies.	15	53,7 (11,5)	10 mies.	17,6	0,001	

Skala	Domena	Badanie	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg	
			N	Średnia (SD)	OI	N	Średnia (SD)	OI	MD (SD)	p
	Global health	Gardulf 2004 (dzieci)	15	55,0 (23,6)	≥6 mies.	15	77,8 (11,3)	6 mies.	22,8	0,008
						15	78,7 (14,6)	10 mies.	23,7	0,01
Mental health		Berger 2010 (dzieci)	5	82,0 (6,71)	>12 mies.	5	71,3 (20,97)	6 mies.	-10,0 (17,80)	0,343
						5	75,0 (14,72)	12 mies.	-6,3 (11,81)	0,368
						15	70,8 (19,4)	≥6 mies.	0,5	NS
						15	76,3 (13,9)	10 mies.	5,5	NS
Parental impact – emotional		Berger 2010 (dzieci)	5	70,0 (30,39)	>12 mies.	5	45,8 (41,11)	6 mies.	-20,8 (20,97)	0,141
						5	62,5 (32,27)	12 mies.	-4,2 (15,96)	0,638
						15	52,8 (27,4)	≥6 mies.	16,1	0,05
						15	72,8 (24,5)	10 mies.	20,0	0,02
Parental impact – time		Berger 2010 (dzieci)	5	82,2 (27,89)	>12 mies.	5	77,8 (20,29)	6 mies.	0,0 (27,22)	0,999
						5	91,7 (16,67)	12 mies.	13,9 (13,98)	0,141
						15	64,4 (28,8)	≥6 mies.	7,5	NS
						15	81,5 (20,9)	10 mies.	17,1	0,004
Physical functioning		Berger 2010 (dzieci)	5	100 (0,00)	>12 mies.	5	100 (0,00)	6 mies.	0,00 (0,00)	bd
						5	100 (0,00)	12 mies.	0,00 (0,00)	bd
						15	91,5 (25,8)	6 mies.	1,1	NS
						15	90,4 (16,1)	10 mies.	0,0	NS
Role / social limitations emotional & behavioural		Berger 2010 (dzieci)	5	97,2 (5,56)	>12 mies.	5	77,8 (38,49)	6 mies.	-18,5 (42,07)	0,525
						5	100 (0,00)	12 mies.	3,7 (6,42)	0,999
						15	83,0 (32,8)	6 mies.	3,5	NS
						15	79,5 (25,6)	≥6 mies.	16,1	0,02

Skala	Domena	Badanie	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg	
			N	Średnia (SD)	OI	N	Średnia (SD)	OI	MD (SD)	p
Role / social limitations physical		Berger 2010 (dzieci)	5	100 (0,00)	>12 mies.	5	100 (0,00)	6 mies.	0,00 (0,00)	bd
		Gardulf 2004 (dzieci)	15	85,6 (23,5)	≥6 mies.	5	100 (0,00)	12 mies.	0,00 (0,00)	bd
		Berger 2010 (dzieci)	5	93,5 (7,76)	>12 mies.	15	86,7 (30,3)	6 mies.	1,1	NS
		Gardulf 2004 (dzieci)	15	80,5 (11,0)	≥6 mies.	15	92,2 (18,8)	10 mies.	6,6	NS
		Berger 2010 (dzieci)	5	93,5 (7,76)	>12 mies.	5	80,4 (5,20)	6 mies.	-12,5 (10,76)	0,103
		Gardulf 2004 (dzieci)	15	80,5 (11,0)	≥6 mies.	5	85,4 (11,23)	12 mies.	-7,5 (20,98)	0,526
Physical summary		Berger 2010 (dzieci)	5	48,1 (2,76)	>12 mies.	15	77,2 (16,2)	6 mies.	-3,3	NS
		Gardulf 2004 (dzieci)	15	80,5 (11,0)	≥6 mies.	15	82,2 (15,4)	10 mies.	1,7	NS
Psycho-social summary		Berger 2010 (dzieci)	5	48,1 (2,76)	>12 mies.	5	47,7 (4,21)	6 mies.	-0,4 (1,51)	0,685
		Berger 2010 (dzieci)	5	53,5 (5,32)	>12 mies.	5	52,3 (3,55)	12 mies.	3,4 (2,87)	0,18
		Berger 2010 (dzieci)	5	41,5 (13,93)	>12 mies.	5	41,5 (13,93)	6 mies.	-9,9 (10,14)	0,232
		Berger 2010 (dzieci)	5	50,0 (9,08)	>12 mies.	5	50,0 (9,08)	12 mies.	-5,1 (2,48)	0,07

CHQ-PF (Child Health Questionnaire – Parent Form) – poprawę oznacza wynik rosnący

Tabela 55.
Wyniki dotyczące jakości życia dzieci dla porównania SCIg vs IVIg w skali CHQ (przedstawiono osobno odpowiedzi rodziców [R] i dzieci [Dz])

Skala	Domena	Badanie	IVIg			SCIg [1]			SCIg [1] vs IVIg	
			N	Mediana (zakres)	OI	N	Mediana (zakres)	OI	Mediana zmiany [CI 95%]	p
Badania jednoramienne typu „przed-po”										
CHQ	Behaviour	Fasth 2007 [R]	12	72,5 (43,3-85)	3 mies.	12	77,9 (35,0-87,5)	3 mies.	2,1 [-4,2; 9,6]	0,506
		Fasth 2007 [R]	12	72,5 (43,3-85)	3 mies.	12	78,8 (35,0-91,7)	6 mies.	3,3 [-4,2; 11,7]	0,384
		Fasth 2007 [Dz]	12	86,3 (55,0-98,4)	3 mies.	12	82,7 (69,7-89,7)	3 mies.	0,4 [-8,2; 9,3]	1
		Fasth 2007 [Dz]	12	86,3 (55,0-98,4)	3 mies.	12	88,1 (74,1-95,6)	6 mies.	5,3 [-0,4; 12,1]	0,069

Skala	Domena	Badanie	IVIg			SCIg [1]			SCIg [1] vs IVIg	
			N	Mediana (zakres)	OI	N	Mediana (zakres)	OI	Mediana zmiany [CI 95%]	p
	<i>Bodily pain</i>	Fasth 2007 [R]	12	75,0 (40-100)	3 mies.	12	80,0 (40,0-100)	3 mies.	10,0 [-20,0; 20,0]	0,474
			12	75,0 (20,0-100)	6 mies.	0,0 [-30,0; 20,0]	0,952			
		Fasth 2007 [Dz]	12	90,0 (40-100)	3 mies.	12	80,0 (80,0-100)	3 mies.	10,0 [-20,0; 40,0]	0,916
			12	80,0 (30,0-100)	6 mies.	-15,0 [-60,0; 30,0]	0,397			
		Fasth 2007 [R]	12	3,0 (2,0-5,0)	3 mies.	12	3,0 (2,0-5,0)	3 mies.	1,0 [-0,5; 1,0]	0,527
			12	4,5 (3,0-5,0)	6 mies.	1,0 [0,0; 2,0]	0,041			
Fasth 2007 [Dz]	12	4,0 (3,0-5,0)	3 mies.	12	4,0 (3,0-5,0)	3 mies.	-0,3	1		
	12	5,0 (3,0-5,0)	6 mies.	1,5	0,18					
	<i>General health</i>	Fasth 2007 [R]	12	22,5 (5,0-80,0)	3 mies.	12	32,5 (10,0-60,0)	3 mies.	-2,5 [-22,5; 15,0]	0,719
			12	35,0 (25,0-80,0)	6 mies.	10,0 [-2,5; 22,5]	0,178			
		Fasth 2007 [Dz]	12	55,7 (36,4-93,2)	3 mies.	12	52,3 (38,6-77,3)	3 mies.	-0,6 [-11,4; 8,0]	0,888
			12	62,5 (36,4-79,5)	6 mies.	6,3 [-11,4; 19,3]	0,553			
		Fasth 2007 [R]	12	60,0 (0-85,0)	3 mies.	12	60,0 (0-100)	3 mies.	-12,5 [-57,5; 50,0]	0,752
			12	60,0 (30,0-100)	6 mies.	40,0 [0,0; 57,5]	0,058			
Fasth 2007 [Dz]	12	60,0 (30,0-100)	3 mies.	12	85,0 (0-100)	3 mies.	1,3	1		
	12	92,5 (60,0-100)	6 mies.	35,0 [15,0; 55,0]	0,042					
	<i>Mental health</i>	Fasth 2007 [R]	12	72,5 (25,0-90)	3 mies.	12	80,0 (25,0-95)	3 mies.	7,5 [-5,0; 20,0]	0,284
			12	82,5 (25,0-95,0)	6 mies.	15,0 [0,0; 22,5]	0,036			
		Fasth 2007 [Dz]	12	73,4 (59,6-95,9)	3 mies.	12	76,6 (68,8-89,1)	3 mies.	3,1 [-3,9; 7,8]	0,398
			12	82,0 (65,6-89,1)	6 mies.	3,9 [-8,6; 14,8]	0,441			
		Fasth 2007 [R]	12	91,7 (55,6-100)	3 mies.	12	88,9 (44,4-100)	3 mies.	-5,6 [-25,0; 13,9]	0,475
			12	91,7 (22,2-100)	6 mies.	-8,3 [-30,6; 19,4]	0,552			

Skala	Domena	Badanie	IVIg			SCIg [1]			SCIg [1] vs IVIg	
			N	Mediana (zakres)	OI	N	Mediana (zakres)	OI	Mediana zmiany [CI 95%]	p
		Fasth 2007 [Dz]	12	87,0 (77,8-100)	3 mies.	12	92,6 (77,8-100)	3 mies.	3,7 [-3,7; 7,4]	0,129
						12	96,3 (70,4-100)	6 mies.	2,8 [-11,1; 14,8]	0,481
	<i>Role / social limitations – emotional</i>	Fasth 2007 [Dz]	12	88,9 (33,3-100)	3 mies.	12	100 (55,6-100)	3 mies.	22,2 [11,1; 33,3]	0,041
						12	100 (77,8-100)	6 mies.	22,2 [11,1; 66,7]	0,041
	<i>Role / social limitations – behavioural</i>	Fasth 2007 [Dz]	12	100 (55,6-100)	3 mies.	12	100 (66,7-100)	3 mies.	11,1	0,157
						12	100 (100-100)	6 mies.	33,3	0,18
	<i>Role / social limitations – emotional / behavioural</i>	Fasth 2007 [R]	12	100 (22,2-100)	3 mies.	12	100 (66,7-100)	3 mies.	22,2	0,465
						12	88,9 (22,2-100)	6 mies.	-22,2 [-55,6; 22,2]	0,244
	<i>Role / social limitations – health</i>	Fasth 2007 [R]	12	88,9 (0-100)	3 mies.	12	94,4 (33,3-100)	3 mies.	11,1 [-22,2; 44,4]	0,309
						12	94,4 (33,3-100)	6 mies.	16,7 [-22,2; 50,0]	0,361
	<i>Role / social limitations – physical</i>	Fasth 2007 [R]	12	100 (0-100)	3 mies.	12	100 (33,3-100)	3 mies.	8,3 [-33,3; 44,4]	0,51
						12	88,9 (33,3-100)	6 mies.	5,6 [-38,9; 50,0]	0,72
		Fasth 2007 [Dz]	12	100 (55,6-100)	3 mies.	12	100 (66,7-100)	3 mies.	16,7	0,655
						12	100 (88,9-100)	6 mies.	33,3	0,18
	<i>Self esteem</i>	Fasth 2007 [R]	12	81,3 (50,0-100)	3 mies.	12	89,6 (58,3-100)	3 mies.	4,2 [0,0; 10,4]	0,097
						12	87,5 (62,5-95,8)	6 mies.	8,3 [-3,8; 12,5]	0,209
		Fasth 2007 [Dz]	12	77,7 (48,2-92,9)	3 mies.	12	83,0 (60,7-92,9)	3 mies.	4,0 [-1,8; 8,9]	0,121
						12	88,4 (58,9-98,2)	6 mies.	8,9 [-3,6; 17,9]	0,175
	<i>Family activities</i>	Fasth 2007 [R]	12	69,4 (33,3-100)	3 mies.	12	77,1 (25,0-100)	3 mies.	12,5 [-4,2; 27,1]	0,097
						12	77,1 (50,0-100)	6 mies.	12,5 [2,1; 25,0]	0,037
	<i>Family cohesion</i>	Fasth 2007 [R]	12	72,5 (0,0-100)	3 mies.	12	85,0 (30,0-100)	3 mies.	0,0 [-40,0; 40,0]	0,905
						12	85,0 (30,0-100)	6 mies.	22,5 [-20,0; 55,0]	0,16

Skala	Domena	Badanie	IVIg			SCIg [1]			SCIg [1] vs IVIg	
			N	Mediana (zakres)	OI	N	Mediana (zakres)	OI	Mediana zmiany [CI 95%]	p
<i>Parental impact – emotional</i>		Fasth 2007 [R]	12	62,5 (8,3-100)	3 mies.	12	79,2 (8,3-100)	3 mies.	16,7 [-8,3; 25,0]	0,201
						12	87,5 (8,3-91,7)	6 mies.	8,3 [-8,3; 20,8]	0,301
<i>Parental impact – time</i>		Fasth 2007 [R]	12	61,1 (11,1-100)	3 mies.	12	77,8 (22,2-100)	3 mies.	11,1 [0,0; 22,2]	0,102
						12	72,2 (22,2-100)	6 mies.	5,6 [-11,1; 22,2]	0,298

CHQ (*Child Health Questionnaire*) – poprawę oznacza wynik rosnący

Tabela 56.
Wyniki dotyczące jakości życia dla porównania SCIg vs IVIg w skali EQ-5D

Skala	Domena	Badanie	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg	
			N	Średnia (SD)	OI	N	Średnia (SD)	OI	MD (SD)	p
Badania nRCT z grupą kontrolną										
EQ-5D	<i>Mean health score</i>	Espanol 2014	160	71,9	bd	134	71,8	bd	-0,1	bd

EQ-5D (*EuroQoL 5 dimensions questionnaire*) – poprawę oznacza wynik rosnący

8.2.9. Bezpieczeństwo

8.2.9.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Dane nt. zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania SCIg vs IVIg raportowano w obydwu badaniach RCT (Chapel 2000, Desai 2009), w 1 badaniu nRCT z grupą kontrolną (Espanol 2014) oraz w 4 badaniach jednoramiennych typu „przed-po”.

W pracy Desai 2009 odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy SCIg i IVIg w zakresie częstości ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych (nie podano wartości liczbowych). Reakcje miejscowe o charakterze łagodnym oraz umiarkowanym wystąpiły podczas odpowiednio 66,3% oraz 3,0% podań SCIg; tylko 2 podania (0,3%) wiązały się z wystąpieniem zdarzeń o charakterze poważnym, wymagających konsultacji medycznej⁶. W badaniu Chapel 2000 zdarzenia niepożądane miały w większości charakter łagodny i wystąpiły podczas 5,0% infuzji IVIg i 10,4% infuzji SCIg (NS). Jednak w ramieniu SCIg zdarzenia o charakterze ogólnoustrojowym dotyczyły tylko 3,3% infuzji. Pozostałe AE miały charakter miejscowy i wynikały z wystąpienia bólu lub zaczerwienienia w miejscu podania leku. Nie odnotowano reakcji ciężkich, wymagających zaprzestania infuzji.

W badaniach nierandomizowanych zdarzenia niepożądane raportowane były w zróżnicowany sposób utrudniający ich analizę. W badaniu Espanol 2014 raportowano istotnie statystycznie więcej działań niepożądanych, które miały charakter miejscowy w ramieniu SCIg w porównaniu z IVIg, aczkolwiek nie podano wartości liczbowych. W większości przypadków występowały częściej w ramieniu SCIg niż IVIg – podobnie jak w badaniu Chapel 2000 – miały przeważająco charakter łagodny i miejscowy. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały sporadycznie i w żadnym przypadku nie zostały uznane za powiązane ze stosowaną terapią (Tabela 57, Tabela 58).

Tabela 57.
Wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania SCIg vs IVIg

Badanie	Sposób raportowania	IVIg		SCIg		SCIg vs IVIg
		n/N (%)	OI	n/N (%)	OI	p
Badania RCT						
Chapel 2000	Odsetek infuzji	34/684 (5,0%)	12 mies.	127/1222 (10,4%) ^a	12 mies.	NS
Desai 2009^b	nd	bd	6 mies.	bd	6 mies.	NS
Badania jednoramienne typu „przed-po”						
Bezrodnik 2013	Odsetek pacjentów	2/13 (15,4%)	9 mies.	12/13 (92,3%)	9 mies.	bd
	Odsetek pacjentów	22/25 (88,0%)	9–12 tyg.	24/25 (96,0%)	24 tyg.	bd
Kanegane 2014	Odsetek pacjentów	1/25 (0,25)	9–12 tyg.	21/25 (83%)	24 tyg.	bd
	Odsetek infuzji	49/75 (65,3%)	9–12 tyg.	269/584 (46,1%)	24 tyg.	bd

⁶ W odniesieniu do 603 miejsc podania SCIg (*infusion sites*).

Badanie	Sposób raportowania	IVIg		SCIg		SCIg vs IVIg
		n/N (%)	OI	n/N (%)	OI	p
Wasserman 2010	Odsetek infuzji (TR)	2/75 (2,7%)	9–12 tyg.	175/584 (30%)	24 tyg.	bd
	Odsetek pacjentów	11/32 (34,4%)	5 tyg.	30/32 (93,8%)	24 tyg.	bd
	Odsetek infuzji	16/64 (25,0%)	5 tyg.	595/725 (82,1%)	24 tyg.	bd
Wasserman 2011	Odsetek pacjentów (bez SAE)	38/49 (77,6%) ^c	12 tyg.	44/47 (93,6%) ^c	13 mies.	bd
	Odsetek infuzji ^d	52/207 (25,1%) ^e	12 tyg.	184/2294 (8,0%) ^e	13 mies.	bd

TR – zdarzenia niepożądane uznane za co najmniej prawdopodobnie powiązane z terapią.

a) 3,3% AE miało charakter ogólnoustrojowy.

b) Dotyczy wyłącznie ogólnoustrojowych AE.

c) 42,9% przypadków w ramieniu IVIg i 66,0% w ramieniu SCiG miało charakter umiarkowany lub poważny.

d) Odsetek infuzji, podczas których wystąpiły AE, lub takich, po których AE wystąpiło w przeciągu 72 godz.

e) 3,5% infuzji w ramieniu IVIg i 1,3% infuzji w ramieniu SCiG było powiązane z poważnymi powikłaniami związanymi z przyjmowaniem leku.

Tabela 58.

Wyniki dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania SCiG vs IVIg

Badanie	Sposób raportowania	IVIg		SCiG		SCiG vs IVIg
		n/N (%)	OI	n/N (%)	OI	p
Badania jednoramienne typu „przed-po”						
Kanegane 2014a	Odsetek pacjentów	1/25 (4%) ^a	9–12 tyg.	1/25 (4%)	24 tyg.	bd
	Odsetek infuzji (TE)	0/75 (0%)	9-12 tyg.	1/584 (0,2%)	24 tyg.	bd
	Odsetek infuzji (TE-TR)	0/75 (0%)	9-12 tyg.	0/584 (0%)	24 tyg.	bd
Wasserman 2010	Odsetek pacjentów	0/32 (0%)	5 tyg.	1/32 (3,1%)	24 tyg.	bd
Wasserman 2011	Odsetek pacjentów	2/49 (4,1%)	3 mies.	2/47 (4,3%)	13 mies.	bd
	Odsetek pacjentów (TR)	0/49 (0%)	3 mies.	0/47 (0%)	13 mies.	bd

TE – zdarzenia niepożądane obserwowane podczas stosowania terapii (*treatment emergent*); TR – zdarzenia niepożądane uznane za co najmniej prawdopodobnie powiązane z terapią (*treatment related*).

a) zdarzenie występujące jeszcze przed podaniem 1. dawki leku.

8.2.9.2. Szczegółowe zdarzenia niepożądane

Dane nt. rodzaju poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla porównania SCiG vs IVIg raportowano w jednym badaniu RCT (Chapel 2000), w dwóch nierandomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną (badanie ankietowe IDF 2008, Espanol 2014) oraz w 3 badaniach jednoramiennych typu „przed-po”.

Zdarzenia niepożądane o charakterze miejscowym występowały często po podaniu SCiG i sporadycznie po podaniu IVIg. Najczęściej raportowano: rumień, opuchliznę, ból, świąd, wynacznienie i zasinienie w miejscu podania. Jednocześnie w badaniach zaznaczano, że zdarzenia te miały charakter łagodny i przemijający. Spośród pozostałych zdarzeń niepożądanych najczęściej raportowanymi (>10% pacjentów w przynajmniej jednym z badań) były: biegunka, ból głowy, ból gardła, ból mięśni, ból w obrębie jamy brzusznej/nadbrzusza, gorączka/dreszcze, łęk, nudności, nieżyt żołądka/jelit, zmiana ciśnienia krwi (obniżenie/podwyższenie), wymioty i zmęczenie. W części badań (Kanegane 2014, Wasserman 2010 i Wasserman 2011) w ramach oceny bezpieczeństwa

raportowano także infekcje i zakażenia pasożytnicze. Dane te nie pozwalają jednak na wiarygodne porównanie obu interwencji, ponieważ okresy podawania poszczególnych interwencji znacząco różniły się pomiędzy sobą. Analizę statystyczną odnośnie do częstości wystąpienia infekcji po dostosowaniu do czasu trwania terapii przeprowadzono w ramach oceny skuteczności (Rozdz.8.2.2). Szczegółowe zestawienie zdarzeń niepożądanych przedstawia Tabela 59.

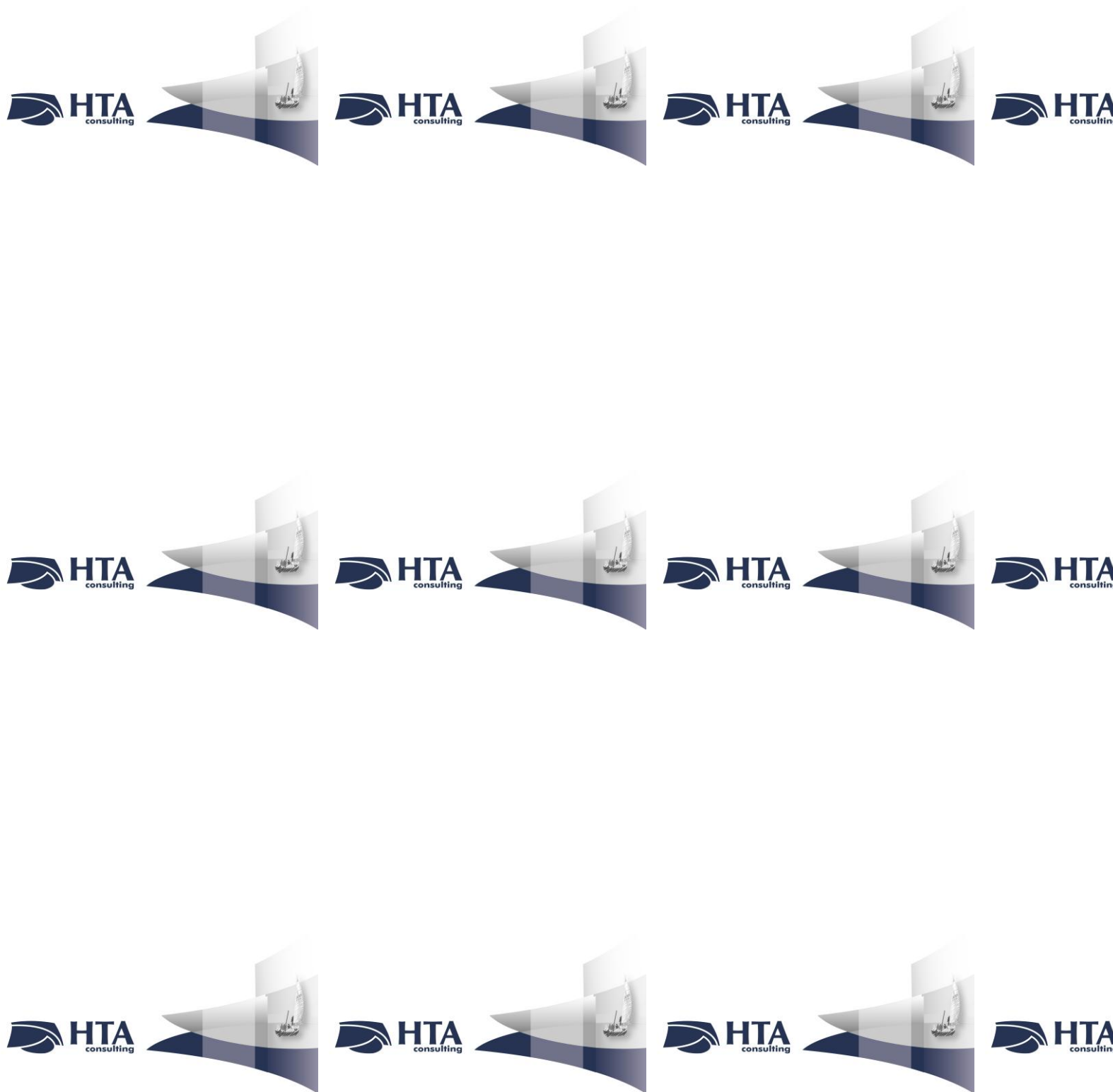


Tabela 59.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania SCiG vs IViG

Zdarzenie niepożądane	Badanie	IViG [n/N (%)]		OI	SCiG [n/N (%)]		OI	SCiG vs IViG p
		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji ^a		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji ^a		
Aftowe zapalenie jamy ustnej	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	4/2294 (0,2%)	21 mies.	bd
Aseptyczne zapalenie opon mózgowych	IDF 2008	29/716 (4,0%)	bd	12 mies.	5/539 (2,0%)	bd	12 mies.	bd
Astma	Wasserman 2011	3/49 (6,1%)	3/207 (1,4%)	3 mies.	6/47 (12,8%)	9/2294 (0,4%)	21 mies.	bd
Alergiczne zapalenie skóry	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,8%)	2/725 (0,3%)	24 tyg.	bd
Bezsenna	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	1/32 (3,1%)	1/725 (0,1%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	1/207 (0,5%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	3/2294 (0,1%)	21 mies.	bd
Biegunka	Wasserman 2010	2/32 (6,3%)	3/64 (4,7%)	5 tyg.	5/32 (15,6%)	8/725 (1,1%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	3/49 (6,1%)	3/207 (1,4%)	3 mies.	5/47 (10,6%)	13/2294 (0,6%)	21 mies.	bd
Ból głowy	Chapel 2000 ^b	2/27 (7,4%)	15/684 (2,2%)	12 mies.	2/27 (7,4%)	2/1222 (0,2%)	12 mies.	bd
	Espanol 2014	81/160 (50,6)	bd	bd	41/134 (30,6)	bd	bd	<0,05
	IDF 2008	551/716 (77,0%)	bd	12 mies.	129/239 (54,0%)	bd	12 mies.	bd
	Kanegane 2014	3/25 (12,0%)	3/75 (4,0%)	9-12 tyg.	1/25 (4,0%)	1/584 (0,2%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2010	1/32 (3,1%)	1/64 (1,6%)	5 tyg.	6/32 (18,8%)	37/725 (5,1%)	24 tyg.	bd
Ból głowy – uporczywy	Wasserman 2011	17/49 (34,7%)	42/207 (20,3%)	3 mies.	23/47 (48,9%)	42/2294 (1,8%)	21 mies.	bd
	Chapel 2000 ^c	1/27 (3,7%)	1/684 (0,1%)	12 mies.	0/27 (0%)	0/1222 (0%)	12 mies.	bd
Ból głowy – zatokowy	Wasserman 2011	2/49 (4,1%)	3/207 (1,4%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	3/2294 (0,1%)	21 mies.	bd
Ból gardła	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	3/32 (9,4%)	3/725 (0,4%)	24 tyg.	bd

Zdarzenie niepożądane	Badanie	IVIg [n/N (%)]		OI	SCIg [n/N (%)]		OI	SCIg vs IVIg
		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji ^a		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji ^a		p
	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	2/207 (1,0%)	3 mies.	6/47 (12,8%)	8/2294 (0,3%)	21 mies.	bd
Ból kończyn	Wasserman 2011	3/49 (6,1%)	5/207 (2,4%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	3/2294 (0,1%)	21 mies.	bd
Ból mięśni	Chapel 2000 ^c	0/27 (0%)	0/684 (0%)	12 mies.	1/27 (3,7%)	1/1222 (0,1%)	12 mies.	bd
	IDF 2008	322/716 (45,0%)	bd	12 mies.	60/239 (25,0%)	bd	12 mies.	bd
	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	2/725 (0,3%)	24 tyg.	bd
Ból mięśniowo-szkieletowy	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	4/47 (8,5%)	9/2294 (0,4%)	21 mies.	bd
	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	4/47 (8,5%)	4/2294 (0,2%)	21 mies.	bd
Ból nadbrzusza	Wasserman 2011	1/49 (3,0%)	2/207 (1,0%)	3 mies.	5/47 (10,6%)	12/2294 (0,5%)	21 mies.	bd
Ból w obrębie jamy brzusznej	IDF 2008	93/716 (13,0%)	bd	12 mies.	36/239 (15,0%)	bd	12 mies.	bd
	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	1/207 (0,5%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	3/2294 (0,1%)	21 mies.	bd
Ból w okolicy lędźwiowej	Chapel 2000 ^c	0/27 (0%)	0/684 (0%)	12 mies.	1/27 (3,7%)	1/1222 (0,1%)	12 mies.	bd
Ból stawów	Chapel 2000 ^c	0/27 (0%)	0/684 (0%)	12 mies.	1/27 (3,7%)	1/1222 (0,1%)	12 mies.	bd
	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	3 mies.	3/32 (9,4%)	6/725 (0,8%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	2/207 (1,0%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	9/2294 (0,4%)	21 mies.	bd
Ból ucha	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	1/207 (0,5%)	3 mies.	4/47 (8,5%)	5/2294 (0,2%)	21 mies.	bd
Ból zęba	Wasserman 2010	2/32 (6,3%)	2/64 (3,1%)	5 tyg.	0/32 (0%)	0/725 (0%)	24 tyg.	bd
Ból w miejscu infuzji	Chapel 2000 ^b	0/27 (0%)	0/684 (0%)	12 mies.	9/27 (33,3%)	35/1222 (2,9%)	12 mies.	bd
	Espanol 2014	70/160 (43,8)	bd	bd	100/134 (74,6)	bd	bd	<0,05
	Feeth 2007	bd	64 (N = 12)	3 lata. i 6 tyg.	bd	28 (N = 11)	3 mies.	bd
	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	13/32 (40,6%)	59/725 (8,1%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	2/207 (1,0%)	3 mies.	10/47 (21,3%)	22/2294 (1,0%)	21 mies.	bd

Zdarzenie niepożądane	Badanie	IVIg [n/N (%)]		OI	SCIg [n/N (%)]		OI	SCIg vs IVIg
		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji ^a		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji ^a		p
Depresja	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	2/725 (0,3%)	24 tyg.	bd
	Chapel 2000 ^b	3/27 (11,1%)	7/684 (1,0%)	12 mies.	2/27 (7,7%)	24/1222 (2,0%)	12 mies.	bd
Dreszcze	Chapel 2000 ^c	1/27 (3,7%)	1/684 (0,1%)	12 mies.	1/27 (7,4%)	2/1222 (0,2%)	12 mies.	bd
	Wasserman 2011	7/49 (14,3%)	13/207 (6,3%)	3 mies.	0/47 (0%)	0/2294 (0%)	21 mies.	bd
Drżenie	Chapel 2000 ^c	0/27 (0%)	0/684 (0%)	12 mies.	1/27 (3,7%)	1/1222 (0,1%)	12 mies.	bd
Dyskomfort w jamie brzusznej	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	3/2294 (0,1%)	21 mies.	bd
Egzema	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	1/207 (0,5%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	4/2294 (0,2%)	21 mies.	bd
Gorączka	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	3/725 (0,4%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	5/49 (10,2%)	8/207 (3,9%)	3 mies.	14/47 (29,8%)	22/2294 (1,0%)	21 mies.	bd
Gorączka/dreszcze	IDF 2008	286/716 (40,0%)	bd	12 mies.	50/239 (21%)	bd	12 mies.	bd
Grypa	Kanegane 2014	4/25 (16,0%)	4/75 (5,3%)	9-12 tyg.	4/25 (16,0%)	4/584 (0,7%)	24 tyg.	bd
Infekcje ucha	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	3/725 (0,4%)	24 tyg.	bd
Infekcje dróg moczowych	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	2/725 (0,3%)	24 tyg.	bd
Infekcje górnego odcinka układu oddechowego	Kanegane 2014	4/25 (16,0%)	4/75 (5,3%)	9-12 tyg.	5/25 (20,0%)	8/584 (1,4%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2010	2/32 (6,3%)	2/64 (3,1%)	5 tyg.	7/32 (21,9%)	8/725 (1,1%)	24 tyg.	bd
Infekcje wirusowe	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	3/725 (0,4%)	24 tyg.	bd
Kontuzja	Kanegane 2014	2/25 (8,0%)	2/75 (2,7%)	9-12 tyg.	2/25 (8,0%)	2/584 (0,3%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	3/2294 (0,1%)	21 mies.	bd
Krwawienie z nosa	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	3/2294 (0,1%)	21 mies.	bd
Krwiak w miejscu infuzji	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	5/47 (10,6%)	15/2294 (0,7%)	21 mies.	bd
Krwotok w miejscu infuzji	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	5/32 (15,6%)	11/725 (1,5%)	24 tyg.	bd
Lęk	IDF 2008	107/716 (15,0%)	bd	12 mies.	29/239 (12,0%)	bd	12 mies.	bd

Zdarzenie niepożądane	Badanie	IVIg [n/N (%)]		OI	SCIg [n/N (%)]		OI	SCIg vs IVIg
		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji ^a		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji ^a		p
Podniesienie temperatury w miejscu infuzji	Fasth 2007	bd	75 (N = 12)	3 lata. i 6 tyg.	bd	43 (N = 11)	3 mies.	bd
					bd	2 (N = 11)	6 mies.	
Migrena	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	2/725 (0,3%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	1/207 (0,5%)	3 mies.	4/47 (8,5%)	5/2294 (0,2%)	21 mies.	bd
Niegroźne powikłania związane z przyjmowaniem leku	Wasserman 2011	bd	85/224 (37,9%)	3 mies.	bd	150/632 (23,7%)	13 mies.	bd
	Kanegane 2014	1/25 (4,0%)	1/75 (1,3%)	9-12 tyg.	3/25 (12,0%)	5/584 (0,9%)	24 tyg.	bd
Nieżyt żołądka i jelit	Chapel 2000 ^b	1/27 (3,7%)	1/684 (0,1%)	12 mies.	1/27 (3,7%)	2/1222 (0,2%)	12 mies.	bd
Nudności	Wasserman 2010	1/32 (3,1%)	1/64 (1,6%)	5 tyg.	4/32 (12,5%)	6/725 (0,8%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	5/49 (10,2%)	6/207 (2,9%)	3 mies.	8/47 (17,0%)	22/2294 (1,0%)	21 mies.	bd
Obniżenie ciśnienia krwi	IDF 2008	86/716 (12,0%)	bd	12 mies.	14/239 (6,0%)	bd	12 mies.	bd
Obrzęk w miejscu infuzji	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	4/32 (12,5%)	54/725 (7,4%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	3/2294 (0,1%)	21 mies.	bd
Opuchlizna w miejscu infuzji	IDF 2008	93/716 (13,0%)	bd	12 mies.	167/239 (70,0%)	bd	12 mies.	bd
	Fasth 2007	bd	109 (N = 12)	3 lata. i 6 tyg.	bd	131 (N = 11)	3 mies.	bd
Opuchlizna/guzki w miejscu infuzji	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	11/32 (34,4%)	54/725 (7,4%)	24 tyg.	bd
	Espanol 2014	45/160 (28,1)	bd	bd	125/134 (93,3)	bd	bd	<0,05
Podwyższenie ciśnienia krwi	IDF 2008	115/716 (16,0%)	bd	12 mies.	19/239 (8,0%)	bd	12 mies.	bd
	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	1/207 (0,5%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	10/2294 (0,4%)	21 mies.	bd
Pokrzywka/świąd/egzema	Chapel 2000 ^b	3/27 (11,1%)	3/684 (0,4%)	12 mies.	2/27 (7,4%)	7/1222 (0,6%)	12 mies.	bd
Pokrzywka	IDF 2008	43/716 (6,0%)	bd	12 mies.	17/239 (7,0%)	bd	12 mies.	bd

Zdarzenie niepożądane	Badanie	IVIg [n/N (%)]		OI	SCIg [n/N (%)]		OI	SCIg vs IVIg
		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji ^a		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji ^a		p
	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	3/2294 (0,1%)	21 mies.	bd
Pokrzywka w miejscu infuzji	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	25/725 (3,4%)	24 tyg.	bd
Powiększenie węzłów chłonnych	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	1/207 (0,5%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	3/2294 (0,1%)	21 mies.	bd
Dysfunkcje nerek	IDF 2008	14/716 (2,0%)	bd	12 mies.	0/239 (0%)	bd	12 mies.	bd
Próchnica zębów	Kanegane 2014	1/25 (4,0%)	1/75 (1,3%)	9-12 tyg.	3/25 (12,0%)	3/584 (0,5%)	24 tyg.	bd
Przekrwienie błony śluzowej nosa	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	4/2294 (0,2%)	21 mies.	bd
Reakcje miejscowe^d	Kanegane 2014	0/25 (0%)	0/75 (0%)	9-12 tyg.	20/25 (80,0%)	160/584 (27,4%)	24 tyg.	bd
Reakcje miejscowe – umiarkowane	Kanegane 2014	bd	0/75 (0%)	9-12 tyg.	bd	0/584 (0%)	24 tyg.	bd
Reakcje miejscowe – poważne	Kanegane 2014	bd	0/75 (0%)	9-12 tyg.	bd	0/584 (0%)	24 tyg.	bd
Rumień	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	2/725 (0,3%)	24 tyg.	bd
	Chapel 2000 ^b	0/27 (0%)	0/684 (0%)	12 mies.	11/27 (40,7%)	71/1222 (5,8%)	12 mies.	bd
	IDF 2008	93/716 (13,0%)	bd	12 mies.	186/239 (78,0%)	bd	12 mies.	bd
Rumień w miejscu infuzji	Fasth 2007	bd	111 (N = 12)	3 lata. i 6 tyg.	bd	63 (N = 11)	3 mies.	bd
	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	13/32 (40,6%)	125/725 (17,2%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	3/2294 (0,1%)	21 mies.	bd
	Fasth 2007	bd	12 (N = 12)	3 lata. i 6 tyg.	bd	18 (N = 11)	3 mies.	bd
Siniaki	Espanol 2014	37/160 (23,1)	bd	bd	74/134 (55,2)	bd	bd	<0,05
Stwardnienie w miejscu infuzji	Fasth 2007	bd	18 (N = 12)	3 lata. i 6 tyg.	bd	18 (N = 11)	3 mies.	bd

Zdarzenie niepożądane	Badanie	IVIg [n/N (%)]		OI	SCIg [n/N (%)]		OI	SCIg vs IVIg
		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji ^a		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji ^a		p
				tyg.	bd	2 (N = 11)	6 mies.	bd
	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	5/725 (0,7%)	24 tyg.	bd
Sztywność mięśni	Chapel 2000 ^c	0/27 (0%)	0/684 (0%)	12 mies.	1/27 (3,7%)	1/1222 (0,1%)	12 mies.	bd
Świąd	Fasth 2007	bd	58 (N = 12)	3 lata. i 6 tyg.	bd	23 (N = 11)	3 mies.	bd
					bd	3 (N = 11)	6 mies.	bd
Świąd w miejscu infuzji	Espanol 2014	34/160 (21,3)	bd	bd	73/134 (54,5)	bd	bd	<0,05
	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	8/32 (25,0%)	54/725 (7,4%)	24 tyg.	bd
Świszczący oddech	IDF 2008	72/716 (10,0%)	bd	12 mies.	12/239 (5,0%)	bd	12 mies.	bd
Uderzenia gorąca	Chapel 2000 ^b	1/27 (3,7%)	3/684 (0,4%)	12 mies.	2/27 (7,4%)	2/1222 (0,2%)	12 mies.	bd
Ukąszenie przez stawonoga	Kanegane 2014	0/25 (0%)	0/75 (0%)	9-12 tyg.	3/25 (12,0%)	7/584 (1,2%)	24 tyg.	bd
	IDF 2008	64/716 (9,0%)	bd	12 mies.	12/239 (5,0%)	bd	12 mies.	bd
Wymioty	Kanegane 2014	2/25 (8,0%)	2/75 (2,7%)	9-12 tyg.	0/25 (0%)	0/584 (0%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	7/49 (14,3%)	11/207 (5,3%)	3 mies.	7/47 (14,9%)	12/2294 (0,5%)	21 mies.	bd
Wynaczynienie w miejscu infuzji	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	8/32 (25,0%)	13/725 (1,8%)	24 tyg.	bd
Wysypka	Kanegane 2014	0/25 (0%)	0/75 (0%)	9-12 tyg.	3/25 (12,0%)	9/584 (1,5%)	24 tyg.	bd
	Fasth 2007	bd	1 (N = 12)	3 lata. i 6 tyg.	bd	0 (N = 11)	3 mies.	bd
Wysypka w miejscu infuzji					bd	0 (N = 11)	6 mies.	bd
	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	5/725 (0,7%)	24 tyg.	bd
Wzrost tętna	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	4/47 (8,5%)	4/2294 (0,2%)	21 mies.	bd
	Chapel 2000 ^b	1/27 (3,7%)	2/684 (0,3%)	12 mies.	1/27 (3,7%)	1/1222 (0,1%)	12 mies.	bd
	Wasserman 2011	4/49 (8,2%)	5/207 (2,4%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	13/2294 (0,6%)	21 mies.	bd
Zapalenie gardła	Kanegane 2014	3/25 (12,0%)	3/75 (4,0%)	9-12 tyg.	1/25 (4,0%)	1/584 (0,2%)	24 tyg.	bd

Zdarzenie niepożądane	Badanie	IVIg [n/N (%)]		OI	SCIg [n/N (%)]		OI	SCIg vs IVIg
		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji ^a		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji ^a		p
Zapalenie nosogardzieli	Kanegane 2014	5/25 (20,0%)	8/75 (10,7%)	9-12 tyg.	11/25 (44,0%)	21/584 (3,6%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	2/725 (0,3%)	24 tyg.	bd
Zapalenie oskrzeli	Kanegane 2014	0/25 (0%)	0/75 (0%)	9-12 tyg.	3/25 (12,0%)	3/584 (0,5%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	3/32 (9,4%)	3/725 (0,4%)	24 tyg.	bd
Zapalenie spojówek – zakaźne	Kanegane 2014	1/25 (4,0%)	1/75 (1,3%)	9-12 tyg.	2/25 (8,0%)	2/584 (0,3%)	24 tyg.	bd
Zapalenie wątroby	IDF 2008	21/716 (3,0%)	bd	12 mies.	0/239 (0%)	bd	12 mies.	bd
Zapalenie zatok	Kanegane 2014	0/25 (0%)	0/75 (0%)	9-12 tyg.	3/25 (12,0%)	3/584 (0,5%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	8/32 (25,0%)	11/725 (1,5%)	24 tyg.	bd
Zapalenie zatok – ostre	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	5/725 (0,7%)	24 tyg.	bd
Zaparcia	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	1/207 (0,5%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	4/2294 (0,2%)	21 mies.	bd
Zasinienie w miejscu infuzji	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	7/32 (22,0%)	13/725 (1,8%)	24 tyg.	bd
Zawroty głowy	Chapel 2000 ^b	1/27 (3,7%)	1/684 (0,1%)	12 mies.	2/27 (7,4%)	2/1222 (0,2%)	12 mies.	bd
	Wasserman 2010	2/32 (6,3%)	2/64 (3,1%)	5 tyg.	0/32 (0%)	0/725 (0%)	24 tyg.	bd
Zimne ręce	Chapel 2000 ^c	0/27 (0%)	0/684 (0%)	12 mies.	1/27 (3,7%)	1/1222 (0,1%)	12 mies.	bd
Złe samopoczucie	Kanegane 2014	2/25 (8,0%)	2/75 (2,7%)	9-12 tyg.	1/25 (4%)	2/584 (0,3%)	24 tyg.	bd
	Chapel 2000 ^b	3/27 (11,1%)	13/684 (1,9%)	12 mies.	1/27 (3,7%)	2/1222 (0,2%)	12 mies.	bd
Zmęczenie	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	5/32 (15,6%)	6/725 (0,8%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	1/207 (0,5%)	3 mies.	7/47 (14,9%)	11/2294 (0,5%)	21 mies.	bd
	Chapel 2000 ^e	3/27 (11,1%)	4/684 (0,6%)	12 mies.	3/27 (11,1%)	3/1222 (0,2%)	12 mies.	bd
Inne	IDF 2008	29/716 (4%)	bd	12 mies.	12/239 (5%)	bd	12 mies.	bd
	Espanol 2014 ^f	72/160 (45,0)	bd	bd	44/134 (32,8)	bd	bd	bd
Ciężkie zdarzenia niepożądane								

Zdarzenie niepożądane	Badanie	IVIg [n/N (%)]		OI	SCIg [n/N (%)]		OI	SCIg vs IVIg
		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji ^a		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji ^a		p
Ból w klatce piersiowej	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	1/48 (2,1%)	1/2294 (0,04%)	21 mies.	bd
Infekcje bakteryjne	Kanegane 2014a	0/25 (0%)	0/75 (0%)	9-12 tyg.	1/25 (4,0%)	1/584 (0,2%)	24 tyg.	bd
Infekcje bakteryjne dróg żółciowych	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/75 (0%)	3 mies.	1/48 (2,1%)	1/150 (0,7%)	13 mies.	bd
Konwulsje/drgawki	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	1/207 (0,5%)	3 mies.	0/48 (0%)	0/2294 (0%)	21 mies.	bd
Nieżyt żołądka i jelit ^g	Kanegane 2014	1/25 (4,0%)	1/75 (1,3%)	9-12 tyg.	0/25 (0%)	0/584 (0%)	24 tyg.	bd
Uzależnienie od leków	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	1/32 (3,1%)	1/725 (0,1%)	24 tyg.	bd
Zapalenie zatok	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	1/207 (0,5%)	3 mies.	0/48 (0%)	0/2294 (0%)	21 mies.	bd

a) W sytuacjach, w których nie było możliwe obliczenie odsetka infuzji, podano liczbę zdarzeń i w nawiasie – liczebność populacji.

b) AE o charakterze łagodnym, niewymagające zastosowania żadnej terapii.

c) AE o charakterze umiarkowanym, wymagające zastosowania terapii hydrokortyzonem.

d) Definiowane jako: dskomfort, rumień, krwawienie, stwardnienie, zapalenie, ból, świąd lub opuchlizna w miejscu infuzji oraz jako rumień, wynaczynienie, stwardnienie, podrażnienie, ból, świąd lub opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia lub reakcja w miejscu nakłucia.

e) W tym: ból ogólnoustrojowy, wzrost ciśnienia krwi, zawroty głowy biegunka, niepokój, zimno, ból brzucha.

f) Pacjenci doświadczający AE w miejscu infuzji innych niż: opuchlizna/guzki w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji, świąd w miejscu podania, stwardnienie w miejscu infuzji, ból głowy.

g) Przed podaniem pierwszej dawki leku.

8.3. Porównanie pośrednie fSClg vs SClg

W związku z faktem, iż dane porównawcze dla fSClg i SClg raportowano wyłącznie w jednym badaniu, w niewielkiej populacji (31 pacjentów), dodatkowo przeprowadzono wnioskowanie pośrednie. Ze względu na różnice zidentyfikowane pomiędzy włączonymi do analizy badaniami odnoszące się zarówno do obszarów związanych z metodyką (badania nierandomizowane z grupą kontrolną, badania RCT, badania typu „przed-po”), populacją docelową oraz sposobem raportowania wyników, wnioskowanie pośrednie było możliwe wyłącznie na drodze tabelarycznego zestawienia wyników dla porównania fSClg i SClg względem wspólnej grupy referencyjnej IVlg.

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, że zarówno w badaniach dla fSClg, jak i SClg:

- osiągnięto rekomendowany cel terapeutyczny – roczną częstość infekcji ciężkich <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta,
- obserwowano redukcję częstości infekcji ogółem podczas terapii fSClg / SClg w porównaniu z IVlg.

W badaniach porównujących SClg vs IVlg poziom IgG podczas terapii SClg był wyższy niż podczas leczenia IVlg, co mogło być związane z większą częstością iniekcji. W przypadku porównania fSClg vs IVlg obserwowany poziom IgG był porównywalny, co przy takiej samej częstości podawania Ig (co 3–4 tyg.), świadczy o porównywalnej biodostępności. Podskórne podanie IgG z rekombinowaną hialuronidazą ludzką zwiększa biodostępność SClg o ok. 20%.

Średnia liczba dni hospitalizacji oraz hospitalizacji z powodu infekcji w ciągu roku była numerycznie niższa w trakcie terapii fSClg w porównaniu z IVlg, aczkolwiek zdarzenia te występowały rzadko. W badaniach porównujących SClg vs IVlg hospitalizacje występowały rzadko, a ich częstość była porównywalna.

Nieobecności w szkole / pracy ogółem występowały istotnie statystycznie rzadziej w przypadku SClg niż IVlg (1 BAS), natomiast dla porównania fSClg vs IVlg liczba dni nieobecności była porównywalna w obu grupach.

Ocena preferencji pacjentów sugeruje, że chorzy skłaniają się częściej ku terapii domowej, możliwej w przypadku wyboru podskórnej drogi podania. Terapia SClg wiąże się jednak z koniecznością częstszych infuzji (3–4 w miesiącu) do kilku miejsc w trakcie jednego podania. Przekłada się to na niezadowolenie pacjentów w odniesieniu do częstości infuzji oraz liczby wkłuć w trakcie podania jednej dawki Ig w trakcie terapii SClg. Aż 83% pacjentów preferowało kontynuację leczenia fSClg, wskazując jako zalety tej formy terapii: ogólną wygodę leczenia, możliwość dostosowania leczenia do planu dnia oraz redukcję częstości podawania.

Profil bezpieczeństwa fSClg oraz SClg jest zbliżony. Większość raportowanych działań niepożądanych miała charakter łagodny. Podanie podskórne dość często wiąże się z wystąpieniem

reakcji o charakterze miejscowym, takich jak: rumień, opuchlizna, ból, świąd, wynacznienie lub zasinienie w miejscu podania.

Tabela 60.
Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania fSCiG i SCiG

Punkt końcowy	fSCiG vs IVIg	SCiG vs IVIg
Ciężkie infekcje	Podczas stosowania fSCiG oraz IVIg osiągnięto rekomendowany cel terapeutyczny, tj. roczną częstość infekcji ciężkich <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta	We wszystkich badaniach osiągnięto rekomendowany cel terapeutyczny, tj. roczną częstość infekcji ciężkich <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta
Infekcje ogółem	Częstość infekcji ogółem na pacjenta / rok numerycznie niższa w grupie fSCiG niż IVIg (2,97 vs 4,51; różnica: 1,54 infekcji na pacjenta / rok).	Wyniki badań nRCT są niejednoznaczne. W większości badań nRCT częstość infekcji była mniejsza podczas terapii SCiG w porównaniu z okresem poprzedzającym, w którym chorzy otrzymywali IVIg. Różnica wynosiła od 1 do 4,8 infekcji na pacjenta w skali roku.
Poziom IgG [g/l]	Poziom IgG był porównywalny podczas terapii fSCiG oraz IVIg: <12 lat: 9,95 vs 9,63 ≥12 lat: 10,7 vs 10,4	Wzrost poziomu IgG podczas terapii SCiG względem terapii IVIg. W badaniach, w których przeprowadzono analizę statystyczną, wykazano istotną statystycznie przewagę SCiG nad IVIg (3 BAS), <i>non-inferiority</i> SCiG względem IVIg (1 BAS), brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (1 BAS) oraz brak istotnych statystycznie różnic przy istotnej statystycznie redukcji dawki Ig (1 BAS). W 1 badaniu (BAS) poziom Ig był porównywalny podczas stosowania SCiG oraz IVIg.
Hospitalizacje	Średnia liczba dni hospitalizacji w ciągu roku była numerycznie niższa w trakcie terapii fSCiG w porównaniu z IVIg (0,02 vs 0,06). Średnia liczba dni hospitalizacji z powodu infekcji w ciągu roku wynosiła 0,00 oraz 0,03 w grupie fSCiG i IVIg.	Hospitalizacje występowały rzadko, a ich częstość była porównywalna dla IVIg i SCiG.
Nieobecność w szkole/pracy	Liczba dni nieobecności w szkole/pracy była porównywalna w obu grupach (0,28 vs 0,23).	Nie odnotowano różnic pomiędzy IVIg a SCiG w odniesieniu do absencji związanych z infekcjami, natomiast nieobecności ogółem występowały istotnie statystycznie rzadziej w przypadku SCiG niż IVIg (1 BAS).
Preferencje pacjentów	83% pacjentów preferowało kontynuację leczenia fSCiG.	Ocena preferencji pacjentów przeprowadzona w 2 badaniach RCT i 7 badaniach typu BAS sugeruje, że chorzy skłaniają się częściej ku terapii domowej, możliwej w przypadku wyboru podskórnej drogi podania.
Satysfakcja z leczenia	Pacjenci preferujący fSCiG wskazywali na ogólną wygodę leczenia (86%), możliwość dostosowania leczenia do planu dnia (83%) oraz korzystną częstotliwość podawania (77%).	W 1 badaniu nRCT 78% uczestników deklarowało bardzo duże zadowolenie ze stosowanego leczenia, niezależnie od drogi podania. W innym badaniu nRCT istotnie statystycznie więcej uczestników z grupy SCiG deklarowało satysfakcję z terapii oraz wygodę leczenia w porównaniu do grupy IVIg. Z kolei w badaniach typu BAS odnotowano znamienne wzrost satysfakcji z terapii oraz jakości życia po zamianie terapii prowadzonej w warunkach szpitalnych/ambulatoryjnych na podanie domowe SCiG.
Bezpieczeństwo	Większość obserwowanych AE w trakcie terapii fSCiG miała charakter łagodny (69%) lub umiarkowany (30%). Układowe działania niepożądane ogółem występowały znacząco rzadziej w trakcie terapii fSCiG w porównaniu z IVIg. Podczas stosowania fSCiG obserwowano reakcje miejscowe na podanie leku: dyskomfort/ból, rumień, opuchlizna/obrzęk oraz świąd.	SCiG i IVIg są dobrze tolerowane. AE miały w większości charakter łagodny lub umiarkowany. Podanie podskórne dość często wiąże się z wystąpieniem reakcji o charakterze miejscowym, takich jak: rumień, opuchlizna, ból, świąd, wynacznienie lub zasinienie w miejscu podania. Niemniej mają one łagodny i przemijający charakter.

9. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania Ig ludzkiej, opublikowanych na stronach internetowych następujących urzędów i agencji regulatorowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Nie zidentyfikowano alertów bezpieczeństwa odnośnie do fSCIg.

Odnaleziono alerty wskazujące, że stosowanie produktów leczniczych zawierających Ig ludzką wiąże się z ryzykiem epizodów zakrzepowo-zatorowych. Na stronie FDA zamieszczono ogólne ostrzeżenie, mówiące o tym, że w związku z zagrożeniem zakrzepicą, zalecana jest ostrożność w stosowaniu preparatów zawierających ludzką Ig. [117]

W wyniku stosowania preparatu Privigen (IVIg) obserwowano przypadki wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. W związku z niebezpieczeństwem wystąpienia omawianych zaburzeń FDA wprowadziło wymóg podawania przez producentów informacji o zwiększonym ryzyku zakrzepicy i związanych z tym koniecznych ograniczeniach w stosowaniu tego typu preparatów w ulotkach wszystkich produktów zawierających immunoglobulinę ludzką. [118] Informacja o zagrożeniu wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym u pacjentów przyjmujących Privigen znajduje się także na stronie internetowej EMA. [119] Prozakrzepowe działanie odkryto także w przypadku preparatu Vivaglobin (SCIg). Na stronie MHRA zamieszczono informację o wycofaniu przez producenta partii leku, które posiadały wysoką aktywność prokoagulacyjną oraz zalecenie stosowania odpowiedniej terapii alternatywnej u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy. [120, 121]

Na stronie URPL odnaleziono komunikat skierowany do lekarzy, dotyczący ryzyka wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych, związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Vivaglobin (SCIg), w którym znajdują się następujące wskazówki:

- u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych preparat Vivaglobin należy stosować ostrożnie lub rozważyć wdrożenie innej terapii; pacjenci z grupy ryzyka powinni być leczeni preparatem Vivaglobin tylko w sytuacji, gdy jest to absolutnie konieczne, preparat nie powinien być podawany dożylnie; ponadto należy zwrócić szczególną uwagę, czy w trakcie podania podskórnego nie nastąpiło uszkodzenie naczyń, ponieważ w wyniku przypadkowego wstrzyknięcia donaczyniowego pacjentowi grozi wstrząs anafilaktyczny lub zagrażające życiu epizody zakrzepowo-zatorowe,

- pacjenci powinni być poinformowani o powyższych zagrożeniach i konieczności konsultacji medycznej w przypadku wystąpienia pierwszych objawów towarzyszących zakrzepicy. [122]

Komplikacje zakrzepowo-zatorowe związane ze stosowaniem podskórnych iniekcji preparatu Vivaglobin (udar, zatorowość płucna) omówione zostały także na stronie internetowej EMA. Agencja poinformowała o wynikach badań przeprowadzonych przez producenta leku, które wykazały, że przyczyną powstawania zakrzepów mogły być zanieczyszczenia, powstające w trakcie ekstrakcji substancji czynnej leku z krwi ludzkiej. Producent podjął niezbędne działania w celu zmodyfikowania procesu produkcyjnego i wyeliminowania zagrożenia zanieczyszczenia, w wyniku czego skutecznie obniżono ryzyko komplikacji zatorowo-zakrzepowych. [123]

Alert dotyczący przypadków zakrzepowo-zatorowych odnaleziono także na stronie MHRA. W dokumencie z 2010 roku znajduje się informacja o nakazie zaprzestania stosowania produktu leczniczego Octagam 5% i 10% (IVIg) z powodu wzrostu liczby epizodów zakrzepowo-zatorowych odnotowanych u pacjentów na całym świecie, otrzymujących ten preparat. Odnotowano także, że terapia zwiększa ryzyko komplikacji takich jak: udar, zawał mięśnia sercowego i zatorowość płucna. W dokumencie z 2011 r. zamieszczono informację, że produkcja i użytkowanie preparatu Octagam została wznowiona po wdrożeniu ulepszonej procedury produkcyjnej, która pozwala wyeliminować nadmiar substancji sprzyjających powstawaniu zakrzepów. [124, 125]

Informacja o zawieszeniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatu Octagam na terenie Unii Europejskiej została zamieszczona na stronie internetowej EMA. Dnia 23 maja 2011 roku Komisja Europejska podjęła decyzję o wycofaniu leku z obrotu w związku z dużą liczbą doniesień o poważnych komplikacjach zakrzepowo-zatorowych (udar, zawał mięśnia sercowego, zatorowość płucna) w związku z przyjmowaniem tego leku. W innym dokumencie natomiast, EMA powołuje się na opinię wydaną przez CHMP (Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych przez Ludzi), według której główną przyczyną zdarzeń zakrzepowo-zatorowych związanych ze stosowaniem preparatu Octagam była obecność w jego składzie enzymów stymulujących krzepliwość krwi (głównie czynnika XIa oraz w niewielkim stopniu kalikreiny). Po wprowadzeniu niezbędnych zmian w procesie produkcyjnym 30 maja 2011 Komisja Europejska wycofała zakaz obrotu tym lekiem. [126, 127]

Hemoliza jest kolejnym powikłaniem obserwowanym przy dożylnych infuzjach preparatów zawierających Ig. Reakcje hemolityczne o łagodnym lub ciężkim przebiegu zostały odnotowane w przypadku preparatu leczniczego Privigen (IVIg). Na stronach FDA i EMA zamieszczone zostały informacje o przypadkach hemolizy w następstwie infuzji preparatu Privigen, prowadzące do poważnych zaburzeń czynności nerek. Według obu agencji ryzyko hemolizy wzrasta w przypadku zastosowania wysokiej dawki preparatu (≥ 2 g/kg) oraz u pacjentów z grupą krwi inną niż 0, lub w stanach zapalnych. W związku z tymi zagrożeniami FDA wydała zalecenie monitorowania stanu zdrowia pacjenta w trakcie leczenia pod kątem objawów hemolizy, zwłaszcza w przypadkach szczególnego ryzyka. Agencja ta rekomenduje również kontrole hematokrytu i poziomu hemoglobiny przed i w trakcie infuzji oraz w okresie 36–96 godzin po infuzji. [118, 119]

Na stronie internetowej FDA zamieszczono komunikat o zwiększonej liczbie epizodów reakcji alergicznych związanych ze stosowaniem preparatu Gammagard Liquid (w UE zarejestrowany pod nazwą Kiovig). Partie produktu wywołującego objawy alergii zostały wycofane z rynku. [128]

Dodano również informacje w ChPL preparatu leczniczego Flebogamma DIF, nt. różnej częstości występowania działań niepożądanych wśród dzieci w porównaniu do dorosłych. Ponadto, zaleca się podczas infuzji obserwować u dzieci i młodzieży takie parametry życiowe, jak: temperatura ciała, ciśnienie krwi, tętno i częstość oddechów. [129]

Tabela 61 zawiera podsumowanie informacji nt. bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających ludzkie Ig.

Tabela 61.
Doniesienia na temat bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających Ig ludzką zidentyfikowane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA oraz MHRA

Lek	Źródło	Ref.	Data	Zdarzenia niepożądane
Privigen	FDA, EMA	[118, 119]	2012, 2013	Ciężkie zaburzenia czynności nerek związane z hemolizą; wykrzepianie wewnątrznaczyniowe
Vivaglobin	MHRA, URPL, EMA	[120–123]	2011, 2012	Epizody zatorowo-zakrzepowe: udar, zatorowość płucna, zakrzepica żył ^a
Octagam	MHRA, EMA	[124–127]	2010, 2011	Epizody zatorowo-zakrzepowe: udar, zawał mięśnia sercowego, zatorowość płucna, zakrzepica żył ^b
Gammagard Liquid	FDA	[128]	2010	Reakcje alergiczne ^c
Flebogamma DIF	MHRA	[129]	2014	Zwiększona częstość AE u dzieci w porównaniu do dorosłych

a) Według MHRA partia produktu mająca wysoka aktywność prokoagulacyjną została wycofana z obrotu. EMA informuje, że producent zmodyfikował proces produkcyjny dzięki czemu skutecznie obniżono ryzyko komplikacji zatorowo-zakrzepowych (udar, zatorowości płucnej).

b) Producent zmodyfikował proces produkcyjny, dzięki czemu skutecznie obniżono ryzyko komplikacji zatorowo-zakrzepowych i przywrócono lek do obrotu.

c) Partie produktu, wywołując objawy alergii, zostały wycofane z rynku.

10. WYNIKI ODNALEZIONYCH PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH

W wyniku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie zidentyfikowano wiarygodnych opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii fSClg w leczeniu pacjentów z PNO. Zidentyfikowano natomiast 3 opracowania wtórne dedykowane ocenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii zastępczej Ig (IVlg, SClg) w leczeniu PNO.

Zestawienie zidentyfikowanych opracowań wtórnych, wraz z wnioskami sformułowanymi przez autorów prac, przedstawiono poniżej (Tabela 62).

Tabela 62.
Przeglądy systematyczne dla porównania SClg vs IVlg

Autor	Cel	Liczba badań	N	Główne wnioski
Abolhassani 2012 [130]	Porównanie SClg vs IVlg w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z PNP.	47 ^a (2 RTC)	1 484	W ramach analizy klinicznej przeprowadzono metaanalizę wyników w odniesieniu do punktów końcowych, dla których, wg autorów, było to możliwe. Podanie SClg pozwala na osiągnięcie akceptowalnego poziomu Ig, związane jest z niską częstością AE, skutecznością zbliżoną do IVlg, wyższym poziomem HRQoL i satysfakcji z leczenia oraz mniejszą liczbą dni nieobecności w pracy. Wyniki przeprowadzonych meta-analiz wskazywały na istotną statystycznie przewagę SClg nad IVlg w zakresie: poziomu Ig (mierzonego przed kolejnym podaniem), ciężkich infekcji oraz ogólnoustrojowych AE. Autorzy konkludują, że zamiana terapii IVlg na SClg może być korzystna u odpowiednio przeszkolonych pacjentów.
Ho 2008 (CADTH) [131]	Porównanie SClg vs IVlg w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa oraz analiza ekonomiczna u pacjentów z PNO.	9 (1 RTC)	>500	Ze względu na heterogeniczność badań w ramach analizy klinicznej nie przeprowadzono metaanalizy. Dostępne dowody naukowe sugerują zbliżoną skuteczność IVlg i SClg w odniesieniu do większości analizowanych punktów końcowych, z wyjątkiem HRQoL, która była wyższa u pacjentów otrzymujących SClg. Ze względu na ograniczoną liczbę dowodów naukowych autorzy konkludują, że SClg może stanowić wyłącznie alternatywę dla pacjentów z przeciwwskazaniami do IVlg lub złym dostępem żylnym.
Lingman-Famme 2013 [132]	Porównanie SClg vs IVlg w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, HRQoL oraz aspektów ekonomicznych u pacjentów z PNO i WNO.	25 ^b (2 RTC)	bd	Ze względu na niską jakość badań oraz niepełne raportowanie danych (brak SD, CI etc.) w ramach analizy klinicznej nie przeprowadzono metaanalizy. Dostępne dowody naukowe wskazują na wysoką skuteczność obu dróg podania w zakresie zapobiegania ciężkim infekcjom bakteryjnym. Poziom Ig (mierzony przed kolejnym podaniem) był wyższy w przypadku SClg. Obie terapie są bezpieczne (brak SAE); miejscowe, łagodne AE obserwowano częściej po podaniu SClg. HRQoL ulegała poprawie po zamianie terapii szpitalnej IVlg na podanie domowe SClg. Autorzy konkludują, że zarówno IVlg i SClg zapewniają ochronę przed ciężkimi infekcjami bakteryjnymi i mają korzystny profil bezpieczeństwa. Dostępne dowody naukowe nie pozwalają na wskazanie przewagi jednej formy podania nad drugą. Wzrost HRQoL podczas stosowania SClg związany jest z możliwością prowadzenia terapii w domu.

CADTH – kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii Medycznych (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*); PNP – pierwotny niedobór przeciwciał, WNO – wtórny niedobór odporności.

a) W tym 2 analizy ekonomiczne.

b) W tym 1 badanie kliniczne w populacji WNO oraz 5 analiz ekonomicznych.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

Zarówno dożylnie (IVIg) oraz podskórne (SCIg) podanie Ig, jak i podskórne podanie Ig z rekombinowaną hialuronidazą ludzką (fSCIg) jest skuteczne w zakresie kontroli infekcji u pacjentów z PNO. Wszystkie formy podania Ig zapewniają osiągnięcie zalecanego przez EMA [63, 64] oraz FDA [65] celu terapeutycznego, tj. doprowadzenia do stanu, w którym średnia roczna częstość infekcji ciężkich jest mniejsza niż 1 w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Częstość infekcji ogółem w ciągu roku była niższa w trakcie terapii fSCIg w porównaniu do SCIg oraz IVIg. W kolejnych latach stosowania fSCIg obserwowano redukcję częstości infekcji w ciągu roku.

Podanie fSCIg zamiast IVIg prowadzi do osiągnięcia porównywalnego stężenia Ig we krwi pacjenta, co przy takiej samej częstości podawania Ig (co 3–4 tyg.) świadczy o porównywalnej biodostępności.

Zastosowanie fSCIg umożliwia, podobnie jak w przypadku SCIg, po odpowiednim przeszkoleniu chorego lub opiekuna, prowadzenie terapii w warunkach domowych, z czym wiążą się m.in. poprawa jakości życia chorych oraz wzrost ich satysfakcji ze stosowanego leczenia. Jednocześnie dzięki zastosowaniu rekombinowanej ludzkiej hialuronidazy biodostępność fSCIg jest większa niż SCIg, a tym samym częstość iniekcji może być mniejsza. Redukcja częstości infuzji Ig jest jednym z głównych czynników wpływających na preferencje pacjentów odnośnie drogi podania Ig. Ponadto zastosowanie fSCIg wiąże się z redukcją liczby wkłuć podczas jednej infuzji w porównaniu ze SCIg. Zdecydowana większość pacjentów stosujących fSCIg preferowała kontynuację leczenia nad terapią SCIg oraz IVIg.

Nie wykazano różnic pomiędzy fSCIg a IVIg oraz SCIg a IVIg w zakresie częstości ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych. Terapia fSCIg wiąże się z mniejszą liczbą układowych działań niepożądanych w porównaniu z IVIg. Podanie podskórne powoduje jednak więcej efektów niepożądanych o charakterze miejscowym, takich jak: rumień, opuchlizna, ból, świąd, wynaczynienie lub zasinienie w miejscu podania. Liczba miejscowych zdarzeń niepożądanych jest mniejsza w przypadku SCIg niż fSCIg, aczkolwiek należy mieć na uwadze fakt, iż SCIg wymaga częstszych infuzji w miesiącu (3–4) do kilku miejsc w trakcie jednego podania. Miejscowe darzenia niepożądane występujące w trakcie terapii SCIg oraz fSCIg mają najczęściej łagodny i przemijający charakter. O ich znikomym wpływie na komfort pacjentów świadczy fakt, że większość chorych, po zamianie terapii z IVIg na fSCIg / SCIg preferuje kontynuację leczenia za pomocą tej drogi podania.

W dłuższym 3-letnim okresie stosowania fSCIg (badanie *extension*) częstość miejscowych oraz układowych działań niepożądanych była niższa niż w badaniu pierwotnym. Zaobserwowano ponadto, że częstość działań niepożądanych w miarę trwania leczenia ulegała redukcji. W okresie trwania obu

badani większość pacjentów nie wymagała redukcji częstości podawania leku oraz przerwania leczenia ze względu na złą tolerancję lub działania niepożądane.



12. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej. Niemniej wyniki te stanowią najlepsze dostępne dane o efektywności klinicznej ocenianych interwencji.

1. Niska jakość dostępnych dowodów naukowych dla porównania SCIg vs Ylg oraz SCIg vs IVlg, co wynika z faktu iż Ig w przypadku leczenia PNO stanowią terapię o charakterze substytucyjnym polegającą na uzupełnianiu ilościowych lub jakościowych niedoborów cząsteczek naturalnie występujących w organizmie osoby zdrowej. Agencje EMA i FDA za wystarczające do wykazania skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania Ig w PNO uznają przeprowadzenie badań jednoramiennych z porównaniem do wyników zebranych retrospektywnie lub do danych literaturowych.
2. Brak możliwości przeprowadzenia kumulacji danych, ze względu na różnorodność badań pod względem metodyki (*cross-over* RCT, nRCT, BAS).
3. Niepełne raportowanie danych w części badań (brak SD, CI etc.) oraz brak analizy statystycznej.

13. DYSKUSJA

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (HyQvia) stosowanej u pacjentów dorosłych w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności (PNO). Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o przeprowadzoną uprzednio analizę problemu decyzyjnego, która wykazała, iż komparatorem dla immunoglobuliny ludzkiej normalnej, podawanej z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (fSClg), jest podskórne podanie immunoglobuliny ludzkiej normalnej bez dodatku hialuronidazy (SClg) oraz dożylnie podanie immunoglobuliny ludzkiej normalnej (IVIg).

HyQvia zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), która przejściowo modyfikuje przepuszczalność tkanki łącznej poprzez hydrolizę jednego ze składników macierzy międzykomórkowej – hialuronianu, który stanowi barierę dla większych objętości cieczy. [39, 40] Proces ten przyspiesza rozprowadzanie, wchłanianie oraz zwiększa biodostępność Ig. [55] Jedynie w odniesieniu do rHuPH20, potwierdzono klinicznie bezpieczeństwo i efektywność stosowania w celu ułatwienia dyfuzji leków podawanych drogą podskórną. [40] Zastosowanie fSClg pozwala na redukcję częstości infuzji oraz redukcję liczby wkłuć w trakcie jednej infuzji, co jest szczególnie istotne z punktu widzenia pacjentów i wpływa na ich preferencje odnośnie drogi podania.

Zgodnie z wytycznymi AOTM [51] analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury. Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, oprowadziło identyfikację 20 prób klinicznych, w tym 1 nierandomizowanego badania typu „przed-po” dla porównania fSClg vs IVIg i SClg i jego przedłużenie (badanie *extension* oceniające bezpieczeństwo długotrwałego stosowania fSClg), oraz 19 badań dla porównania SClg vs IVIg (2 RCT w schemacie skrzyżowanym, 2 badania nierandomizowane z grupą kontrolną oraz 15 badań jednoramiennych typu „przed-po” obejmujących chorych początkowo leczonych IVIg, u których dokonano zmiany drogi podania na SClg). Niewielka dostępność badań z najwyższego poziomu wiarygodności (RCT) stanowi ograniczenie niniejszej analizy. Jednak małą liczbę badań z randomizacją tłumaczy fakt, że w przedmiotowym problemie zdrowotnym agencje regulatorowe – EMA i FDA – za wystarczające do wykazania skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania Ig w PNO uznają przeprowadzenie badań jednoramiennych z porównaniem do wyników zebranych retrospektywnie lub do danych literaturowych. Podejście takie wynika z faktu, że Ig w przypadku leczenia PNO stanowią terapię o charakterze substytucyjnym, polegającą na uzupełnianiu ilościowych lub jakościowych niedoborów cząsteczek naturalnie występujących w organizmie osoby zdrowej. [63–65]

Odnalezione doniesienia naukowe wskazują, że skuteczność fSClg oraz SClg i IVIg w zakresie kontroli infekcji u pacjentów z PNO jest podobna. Wszystkie wymienione terapie pozwalają na osiągnięcie rekomendowanego przez cytowane powyżej dokumenty EMA i FDA celu terapeutycznego, tj. rocznej częstości ciężkich infekcji bakteryjnych <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta.

W badaniu Wasserman 2012 w grupie pacjentów stosujących IVIg, SCiG, a następnie fSCiG częstość infekcji ogółem w ciągu roku była najniższa podczas stosowania fSCiG i wynosiła 2,41 w porównaniu do wartości 3,77 podczas terapii SCiG oraz 4,17 dla IVIg. Ogólna częstość infekcji w ciągu roku obserwowana w trakcie 3-letniego okresu stosowania fSCiG wynosiła 2,99, przy czym obserwowano spadek częstości infekcji od 3,25 w pierwszym roku do 2,33 w trzecim.

Terapia za pomocą Ig ma charakter przewlekły, i zazwyczaj prowadzona jest praktycznie dożywotnio. Z tego też względu istotne są również takie zagadnienia, jak możliwość samodzielnego podawania przez pacjentów w warunkach domowych, jak również częstość infuzji, co przekłada się na satysfakcję z leczenia oraz jakość życia chorych. Preparaty podawane drogą podskórną, w tym również fSCiG, mogą być stosowane w warunkach domowych, co jest ich niebywałą zaletą, jednakże częstość podawania kolejnych dawek SCiG jest znacznie większa w porównaniu z IVIg (3–4 razy w miesiącu vs 1–2 razy w mies.). Stosowanie fSCiG wiąże się z możliwością podania dużych objętości Ig do jednego miejsca, a przez to z ograniczeniem częstości iniekcji. W badaniu Wasserman 2012 aż 94% pacjentów stosowało fSCiG co 3–4 tygodnie, a jedynie u 2 osób wystąpiła konieczność zastosowania innego schematu leczenia (co 2 tyg.), co było związane z występowaniem działań niepożądanych – głównie obrzęku w miejscu podania. W analizie uwzględniającej łącznie 2729 infuzji fSCiG w badaniu Wasserman 2012 (bez fazy *ramp-up*) oraz badaniu *extension* aż 97,8% pacjentów nie wymagało redukcji częstości podawania leku oraz przerwania leczenia ze względu na złą tolerancję lub działania niepożądane. W grupie pacjentów, którzy wcześniej stosowali IVIg oraz SCiG, mediana liczby miejsc infuzji w ciągu miesiąca wynosiła 1,08 dla fSCiG, 1,09 dla IVIg i aż 21,43 dla SCiG. Oznacza to, że fSCiG łączą w sobie pozytywne cechy obu dotychczas stosowanych preparatów, tj. IVIg oraz SCiG.

We wszystkich badaniach porównujących SCiG vs IVIg obserwowano wzrost poziomu IgG podczas terapii SCiG. W przypadku porównania fSCiG vs IVIg obserwowany poziom IgG był porównywalny, co przy takiej samej częstości podawania Ig (co 3–4 tyg.), świadczy o porównywalnej biodostępności. Jednocześnie dzięki zastosowaniu rekombinowanej ludzkiej hialuronidazy biodostępność fSCiG jest o około 20% większa niż SCiG, a tym samym częstość iniekcji może być mniejsza (co 3–4 tyg.) niż w przypadku SCiG, które podaje się raz na tydzień.

Badania kliniczne uwzględnione w niniejszej analizie jednoznacznie wskazują, że stosowanie terapii SCiG przyczynia się do wzrostu satysfakcji ze stosowanego leczenia oraz poprawy jakości życia pacjentów. [90, 92–101, 105, 106] W przypadku chorych stosujących fSCiG aż 83% pacjentów / opiekunów wskazało na chęć kontynuacji tej formy leczenia, podczas gdy terapię SCiG wybrało jedynie 6%, a IVIg – 12% chorych. Pacjenci lub ich opiekunowie byli zadowoleni z terapii fSCiG w odniesieniu do częstotliwości podania, liczby wkłuc w miesiącu, czasu poświęconego na leczenie w miesiącu, łatwości podania, możliwości samodzielnego podawania, możliwości dostosowania leczenia do planu dnia oraz ogólnej wygody.

Profil bezpieczeństwa fSCiG, IVIg oraz SCiG jest zbliżony. Przy czym, układowe działania niepożądane ogółem występowały znacząco rzadziej w trakcie terapii fSCiG w porównaniu z IVIg oraz SCiG. Większość raportowanych działań niepożądanych zarówno w przypadku fSCiG, IVIg jak i SCiG,

miała charakter łagodny. Podanie podskórne dość często wiąże się z wystąpieniem reakcji o charakterze miejscowym, takich jak rumień, opuchlizna, ból, świąd, wynaczynienie lub zasinienie w miejscu podania. Towarzyszą one znacznemu odsetkowi infuzji – do 20% w badaniu Wasserman 2012 [46] oraz do 70% w badaniu przeprowadzonym przez Desai i wsp. [88] – mają jednak łagodny i przemijający charakter. Liczba miejscowych zdarzeń niepożądanych jest mniejsza w przypadku SCIg niż fSCIg, aczkolwiek należy mieć na uwadze fakt, iż SCIg wymaga częstszych infuzji w miesiącu (3–4) do kilku miejsc w trakcie jednego podania. Większość pacjentów, po zamianie terapii z IVIg na SCIg lub fSCIg, preferuje kontynuację leczenia za pomocą Ig podawanych podskórnie. W badaniu *extension* oceniającym bezpieczeństwo stosowania fSCIg przez długi okres czasu (3 lata) częstość miejscowych oraz układowych działań niepożądanych malała w miarę czasu trwania terapii.

Na stronach internetowych agencji regulatorowych (URPL, EMA, FDA, MHRA) odnaleziono informacje o przypadkach komplikacji zakrzepowo-zatorowych oraz hemolizy w związku z przyjmowaniem niektórych produktów leczniczych zawierających Ig, zarówno podawanych dożylnie, jak i podskórnie. W większości przypadków czynnikiem wywołującym powikłania były domieszki innych substancji (np. enzymów zwiększających krzepliwość krwi) i po wyeliminowaniu zanieczyszczeń leki zostały ponownie wprowadzone do obrotu. Jednocześnie nie zidentyfikowano żadnych alertów bezpieczeństwa w odniesieniu do fSCIg.

Podsumowując, dostępne dowody naukowe wskazują, iż fSCIg cechuje się zbliżoną skutecznością kliniczną do SCIg oraz IVIg, jednocześnie łącząc ich zalety: częstość infuzji co 3–4 tygodnie, infuzje do jednego miejsca (jak w przypadku IVIg), oraz możliwość samodzielnego podawania Ig w warunkach domowych (jak w przypadku SCIg). Ponadto, fSCIg jest opcją bezpieczną i stosunkowo dobrze tolerowaną, która wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia układowych działań niepożądanych.

14. BIBLIOGRAFIA

1. Eales L-J. Immunodeficiency diseases *Immunology for Life Scientists*. 2003.
2. McCusker C, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 7 Suppl 1:S11.
3. Lydyard PM, Whelan A, Fanger MW. Immunologia. Krótkie wykłady *Immunologia. Krótkie wykłady*. 2006.
4. Kumar A, Teuber SS, Gershwin ME. Current perspectives on primary immunodeficiency diseases. *Clinical & developmental immunology*. 2006; 13(4):223–259.
5. Gathmann B, Binder N, Ehl S, i in. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clinical and experimental immunology*. 2012; 167(3):479–491.
6. Smith ECI, Ochs HD, Puck JM. Genetically Determined Immunodeficiency Diseases: A Perspective *Primary immunodeficiency diseases, in: A Molecular and Genetic Approach*. 2007.
7. Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, i in. Incidence and Temporal Trends of Primary Immunodeficiency: A Population-Based Cohort Study. *Mayo Clinic Proceedings*. 2009; 84(1):16–22.
8. Lim DL, Thong BY, Ho SY, i in. Primary immunodeficiency diseases in Singapore--the last 11 years. *Singapore Medical Journal*. 2003; 44(11):579–586.
9. Registry // ESID - European Society for Immunodeficiencies. <http://esid.org/Working-Parties/Registry/ESID-Database-Statistics> (26.9.2014).
10. GUS. Rocznik Demograficzny 2013. http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/rs_rocznik_demograficzny_2013.pdf.
11. GUS. Ludność. Stan i struktura w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 31 XII 2013r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-raz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2013-r-stan-w-dniu-31-xii-6,12.html>.
12. GUS. Prognoza ludności na lata 2008-2035. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_8708_PLK_HTML.htm (26.9.2013).
13. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, i in. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *Journal of clinical immunology*. 2013; 33(1):1–7.
14. Lindegren ML, Kobrynski L, Rasmussen SA, i in. Applying public health strategies to primary immunodeficiency diseases: a potential approach to genetic disorders. *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 2004; 53(RR-1):1–29.
15. Kowalczyk D. Diagnostyka niedoborów odporności. *Medycyna Praktyczna Pediatria* 2000/04 <http://www.mp.pl/artykuly/14181>.
16. Wood P, Stanworth S, Burton J, i in. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clinical and experimental immunology*. 2007; 149(3):410–423.
17. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova J-L, i in. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007; 120(4):776–794.
18. Wood P, UK Primary Immunodeficiency Network. Primary antibody deficiencies: recognition, clinical diagnosis and referral of patients. *Clinical medicine (London, England)*. 2009; 9(6):595–599.
19. Stiehm ER, Chapel H. Conventional Therapy of Primary Immunodeficiency Diseases *Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach*. 2007.
20. Krudewig J, Krefeld TN. Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen. AWMF-Register-Nr. 027/052 <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-052.html>.
21. Shehata N, Palda V, Bowen T, i in. The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence-based practice guideline. *Transfusion medicine reviews*. 2010; 24 Suppl 1:S28–50.
22. APIIEG Consensus Recommendations for the use of Immunoglobulin Replacement Therapy in Immune Deficiency. 2nd Edition. 2009. http://www.info4pi.org/Documents/Publications/APIIEG%20Consensus%20Recommendations%20Edition%2002%20July%202009_20120201_170745.pdf (14.9.2013).
23. IDF Diagnostic Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases. 2nd Edition. 2009. <http://primaryimmune.org/wp-content/uploads/2011/04/IDF-Diagnostic-Clinical-Care-Guidelines-for-Primary-Immunodeficiency-Diseases-2nd-Edition.pdf> (14.9.2013).
24. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. http://www.bip.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0008/23795/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf.

25. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/64/akt.pdf.
26. Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 19 grudnia 2013r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5855>.
27. NFZ. Leczenie szpitalne - projekt zarządzenia z 4 listopada 2014 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=17&artnr=6360> (17.11.2014).
28. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0008/23795/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf.
29. Zarządzenie Nr 74/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 listopada 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6396>.
30. DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.15 (ogłoszony 21 marca 2014r.). Obwieszczenie Prezesa Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf.
31. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6102>.
32. ChPL Privigen (IVIg). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000831/WC500043077.pdf.
33. ChPL Vivaglobin (SCIg). <http://onkologia-online.pl/upload/1/397/Vivaglobin-ChPL.pdf> (14.10.2013).
34. AOTM. Opinia Rady Przejrzystości nr 98/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r. o utworzeniu odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancje czynną: immunoglobulinum ze względu na drogę podania. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/040/ERP/ERP_98_2012_gr_limit_immunoglobuliny.pdf.
35. AOTM. Rekomendacja nr 169/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Kiovig, roztwór do infuzji, 1 g, 1 fiol., a 10 ml; Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol., a 25 ml; Kiovig, roztwór do infuzji, 5 g, 1 fiol., a 50 ml; Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol., a 100 ml; Kiovig, roztwór do infuzji, 20 g, 1 fiol., a 200 ml; Kiovig, roztwór do infuzji, 30 g, 1 fiol., a 300 ml; Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 g, 1 fiol. z 1 rozpuszczalnik; Subcuvia, roztwór do wstrzykiwań, 0,16 g/ml, 10 ml; w ramach programu lekowego „ Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD - 10: D80 w tym D80.0, D 80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9, D81.9; D82 w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.9; D83 w tym: D83.0, D83.1, D83.8, D83.9; D89.9). http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/107/REK/RP_169_2014_immunoglobuliny.pdf.
36. HAS. Transparency Committee Opinion NANOGAM (human normal immunoglobulin (plasma-derived)). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/ct_2277_nanogam_ang_2008-07-23_09-37-22_785.pdf.
37. HAS. Transparency Committee Opinion OCTAGAM (human normal immunoglobulin (plasma-derived)). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/octagam_ct_10822.pdf.
38. HAS. Transparency Committee Opinion SUBCUVIA (human normal immunoglobulin (plasma-derived)). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/subcuvia_ct_6963.pdf.
39. Substancja pozakomórkowa - charakterystyka i rola w biomedycynie. <http://biulpol.net/grygorczyk.pdf>.
40. Wasserman RL. Overview of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of IgG in primary immunodeficiencies. *Immunotherapy*. 2014; 6(5):553–567.
41. Frost GI. Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2007; 4(4):427–440.
42. Jolles S. Hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin in primary immunodeficiency. *ImmunoTargets and Therapy*. 2013; (2):125–133.
43. Matysiak J, Klupczyńska A, Kokot ZJ. Znaczenie hialuronidaz we współczesnej medycynie. *Nowiny Lekarskie*. 2013; 82(2):156–162.
44. Huang Z, Zhao C, Chen Y, et al. Recombinant human hyaluronidase PH20 does not stimulate an acute inflammatory response and inhibits lipopolysaccharide-induced neutrophil recruitment in the air pouch model of inflammation. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 2014; 192(11):5285–5295.

45. Espanol T, Prevot J, Drabwell J, i in. Improving current immunoglobulin therapy for patients with primary immunodeficiency: quality of life and views on treatment. *Patient Preference and Adherence*. 2014; 8:621–629.
46. Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, i in. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012; 130(4):951–957.e11.
47. Wasserman RL, Melamed I, Stein M. Pharmacokinetics (PK) of Human Immunoglobulin 10% (IgG) Administered Intravenously (IV), Subcutaneously (SC) or Facilitated with Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20) in Patients with Primary Immunodeficiency Disease (PIDD). *J Clin Immunol*. 2011; 31(Suppl 1):S17.
48. FDA. Review Final Product Memo, Hyqvia. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM418544.pdf>.
49. Rosengren S, Souratha J, Conway D, i in. Prevalence of pre-existing antibodies reactive to rHuPH20 in the normal adult population: an interim analysis of an ongoing survey study. *J Clin Immunol*. 2014; 34:379.
50. FDA. Addendum to Review of Baxter Response to FDA Complete Response letter, Hyqvia. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM418540.pdf>.
51. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). AOTM, kwiecień 2009 r. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (27.10.2011).
52. ChPL Kiovig (IVIg). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000628/WC500043416.pdf (16.9.2013).
53. ChPL Gammagard S/D (IVIg). http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/BioScience/Gammagard_S_D.pdf (16.9.2013).
54. ChPL Subcuvia (SCIg). <http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/BioScience/Subcuvia.pdf> (16.9.2013).
55. ChPL HyQvia SCIg. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002491/WC500143851.pdf.
56. FDA. Fractionated Plasma Products > September 12, 2014 Approval Letter - HYQVIA. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm414148.htm> (17.11.2014).
57. ChPL Gammanorm (SCIg). <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/23491/spc> (16.9.2013).
58. ChPL Hizentra (SCIg). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002427/WC500107057.pdf (16.9.2013).
59. ChPL Ig VENA (IVIg). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2013-04-29_igvena_chpl.pdf.
60. ChPL Privigen. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000831/WC500043077.pdf.
61. ChPL Flebogamma DIF (IVIg). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000781/WC500023473.pdf (16.9.2013).
62. ChPL Sandoglobulin P (IVIg). http://www.imed.com.pl/file/Sandoglobulin_P_SPC_z_data_24_01_2012.pdf (16.9.2013).
63. EMA/CHMP/BPWP/410415/2011 rev 1. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and/or intramuscular administration. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/12/WC500135705.pdf (11.12.2013).
64. EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 2. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004766.pdf (11.12.2013).
65. FDA Blood Guidances: Guidance for industry: safety, efficacy, and pharmacokinetic studies to support marketing of immune globulin intravenous (human) as replacement therapy for primary humoral immunodeficiency. 2008. WebContent, <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm072130.htm> (16.12.2013).
66. Jaros P, Olewińska E, Fijał K, i in. Analiza Kliniczna. Immunoglobuliny w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności. HTA Consulting, 2013.
67. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, i in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Controlled Clinical Trials*. 1996; 17(1):1–12.
68. NICE. Quality of case series form. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10919/29075/29075.pdf> (9.12.2013).

69. Stein M, Wasserman RL, Melamed I, i in. Pharmacokinetics (PK) of Human Immunoglobulin 10% (IgG) Administered Intravenously (IGIV), Subcutaneously (IGSC) or Facilitated Subcutaneously with Recombinant Human Hyaluronidase (IGHy): Subset of Patients with Primary Immunodeficiencies (PI) - poster 254. 15th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID) 2012.
70. Wasserman RL, Melamed I, Stein M, i in. Tolerability and Efficacy of Facilitated, Subcutaneous Infusion of Human Immunoglobulin G, 10% and Recombinant Human Hyaluronidase (IGHy): Subset of Study Patients With Primary Immunodeficiency (PI) - poster 248. 15th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID) 2012.
71. Rosengren S, Huang L, Wei G. Characterization of antibodies reactive with recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) from treatment naive plasma donors and pid subjects treated with ighy. *Journal of Clinical Immunology*. 2014; 34(3):365–366.
72. Rubinstein A, Wasserman R, Melamed I. Pharmacokinetics (PK) of human immunoglobulin 10% administered subcutaneously alone or following recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) in primary immunodeficiency disease (PIDD) patients. AB213. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 127(2 Suppl.1):
73. Stein M, Wasserman R, Melamed I. Tolerability and efficacy of facilitated-subcutaneous infusion of immunoglobulin (HUMAN),10%and recombinant human hyaluronidase (IGHY) in patients (PTS) with primary immunodeficiency disease (PIDD). A95. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2011; 107(5 Suppl.1):
74. Stein M, Wasserman R, Melamed I. Pharmacokinetics of human immunoglobulin g, 10%, administered intravenously (IGIV), subcutaneously (IGSC) or facilitated subcutaneously with recombinant human hyaluronidase (IGHy): Subset of patients with primary immunodeficiency. *Journal of Clinical Immunology*. 2012; 32:S156–S157.
75. Stein M, Wasserman RL, Melamed I. Pharmacokinetics (PK) of Human Immunoglobulin 10% (IgG) Administered Intravenously (IGIV), Subcutaneously (IGSC) or Facilitated Subcutaneously with Recombinant Human Hyaluronidase (IGHy) in a Subset of Patients with Primary Immunodeficiency Disease (PIDD). *J Allergy Clin Immunol*. 2012;AB14.
76. Melamed I, Wasserman RL, Stein M. Tolerability of Human Immunoglobulin 10%(IgG) Administered Subcutaneously (SC) or Facilitated with Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20) in Patients with Primary Immunodeficiency Disease (PIDD). *J Clin Immunol*. 2011; (31 (Suppl 1)):S18.
77. Stein M, Wasserman R, Melamed I. Efficacy, safety and tolerability of recombinant human hyaluronidase (rHuPH20)-facilitated subcutaneous (SC) infusion of immunoglobulin G (IGSC) (IGHy) in adult patients with primary immunodeficiencies (PI): Phase 3 study results. *Journal of Clinical Immunology*. 2014; 34(3):380–381.
78. Wasserman RL, Melamed I, Stein M. Pharmacokinetics (PK) of human immunoglobulin 10% (IGG)administered intravenously (IGIV), subcutaneously (IGSC) or facilitated subcutaneously with recombinant human hyaluronidase (IGHY) in patients (PTS) with primary immunodeficiency diseases (PIDD). *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2011; 107(5 Suppl.1):A94.
79. Wasserman RL, Melamed I, Stein M. Tolerability and Efficacy of Facilitated-Subcutaneous Infusion of Immune Globulin (Human), 10% and Recombinant Human Hyaluronidase (IGHy) in a Subset of Study Patients With Primary Immunodeficiency Disease (PIDD). *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(2):AB15.
80. Wasserman R, Melamed I, Stein M. Tolerability and efficacy of facilitated-subcutaneous infusion of human immunoglobulin g, 10%, and recombinant human hyaluronidase (IGHY): Subset of study patients with primary immunodeficiencies (PI). *Journal of Clinical Immunology*. 2012; 32:S155–S156.
81. Melamed I, Wasserman R, Stein M. Long-term tolerability and safety of facilitated-subcutaneous infusion of human immune globulin g (IgG), 10%, and recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) (IGHy): A phase 3 extension study in patients with primary immunodeficiencies (pis). AB180. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 133(2 suppl.1):
82. Melamed I, Wasserman R, Stein M. Long-term safety and pharmacokinetics of facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulin g, 10%, and recombinant human hyaluronidase (IGHY): Phase 3 extension study in primary immunodeficiency disease. *Journal of Clinical Immunology*. 2012; 32:S132–S133.
83. Melamed I, Wasserman R, Stein M. Long-term safety and pharmacokinetics of facilitated-subcutaneous infusion of human immune globulin G, 10%, and recombinant human hyaluronidase:Phase 3 extension study in patients with primary immunodeficiencies. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2012; 109:A98–A99.
84. Melamed I, Wasserman R, Stein M. Safety and pharmacokinetics of facilitated-subcutaneous infusion of immune globulin (human), 10% and recombinant human hyaluronidase (IGHy) in a phase III extension study in patients with primary immunodeficiency disease (PIDD). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 129(2 SUPPL. 1):AB208.
85. Melamed I, Wasserman R, Stein M. Safety and pharmacokinetics (PK) of recombinant human hyaluronidase (rHuPH20)-facilitated subcutaneous (SC) infusion of immunoglobulin G (IGSC) (IGHy) in adult patients with primary immunodeficiencies (PI): Extension study of a phase 3 pivotal trial. *Journal of Clinical Immunology*. 2014; 34(3):379.

86. Wasserman R, Stein M, Melamed I, i in. Recombinant human hyaluronidase [rHuPH20]-facilitated subcutaneous (SC) infusion of immuno-globulin G (IgG) (hyqvia; IGHy) in patients aged >16 years with primary immunodeficiencies (PI): long term safety, efficacy and tolerability. *Recombinant human hyaluronidase [rHuPH20]-facilitated subcutaneous (SC) infusion of immuno-globulin G (IgG) (hyqvia; IGHy) in patients aged >16 years with primary immunodeficiencies (PI): long term safety, efficacy and tolerability*. 2014; 2014 Annual Meeting of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Atlanta, GA USA. .
87. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, i in. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *Journal of clinical immunology*. 2000; 20(2):94–100.
88. Desai SH, Chouksey A, Poll J, i in. A pilot study of equal doses of 10% IGIV given intravenously or subcutaneously. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009; 124(4):854–856.
89. Treatment experiences and preferences among patients with primary immunodeficiency disease. IDF national survey of patients 2008. <http://primaryimmune.org/wp-content/uploads/2011/04/Treatment-Experiences-and-Preferences-among-Patients-with-Primary-Immunodeficiency-Disease-National-Survey-of-Patients-2008.pdf> (9.12.2013).
90. Berger M, Murphy E, Riley P, i in. Improved quality of life, immunoglobulin G levels, and infection rates in patients with primary immunodeficiency diseases during self-treatment with subcutaneous immunoglobulin G. *Southern medical journal*. 2010; 103(9):856–863.
91. Bezrodnik L, Gómez Raccio A, Belardinelli G, i in. Comparative study of subcutaneous versus intravenous IgG replacement therapy in pediatric patients with primary immunodeficiency diseases: a multicenter study in Argentina. *Journal of clinical immunology*. 2013; 33(7):1216–1222.
92. Empson MB, Tang MLK, Pearce LKC, i in. Efficacy, safety and pharmacokinetics of a novel subcutaneous immunoglobulin, Evogam®, in primary immunodeficiency. *Journal of clinical immunology*. 2012; 32(5):897–906.
93. Fasth A, Nyström J. Quality of life and health-care resource utilization among children with primary immunodeficiency receiving home treatment with subcutaneous human immunoglobulin. *Journal of clinical immunology*. 2008; 28(4):370–378.
94. Fasth A, Nyström J. Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2007; 96(10):1474–1478.
95. Gardulf A, Nicolay U, Math D, i in. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004; 114(4):936–942.
96. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, i in. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies--a prospective, multi-national study. *Journal of clinical immunology*. 2006; 26(2):177–185.
97. Nicolay U, Haag S, Eichmann J, i in. Measuring treatment satisfaction in patients with primary immunodeficiency diseases receiving lifelong immunoglobulin replacement therapy. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2005; 14(7):1683–1691.
98. Gaspar J, Gerritsen B, Jones A. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. *Archives of disease in childhood*. 1998; 79(1):48–51.
99. Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, i in. Efficacy and safety of Hizentra® in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*. 2011; 141(1):90–102.
100. Borte M, Pac M, Serban M, i in. Efficacy and safety of hizentra®, a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, in pediatric patients with primary immunodeficiency. *Journal of clinical immunology*. 2011; 31(5):752–761.
101. NCT00542997. Study of subcutaneous immune globulin in patients requiring IgG replacement therapy. ClinicalTrials.gov. Study results. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00542997?term=NCT00542997&rank=1> (10.12.2013).
102. Kittner JM, Grimbacher B, Wulff W, i in. Patients' attitude to subcutaneous immunoglobulin substitution as home therapy. *Journal of clinical immunology*. 2006; 26(4):400–405.
103. NCT01199705. Study of subcutaneous immune globulin in patients requiring IgG replacement therapy (Japan Study). ClinicalTrials.gov. Study results. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01199705?term=NCT01199705&rank=1> (10.12.2013).
104. Kanegane H, Imai K, Yamada M, i in. Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases. *Journal of Clinical Immunology*. 2014; 34(2):204–211.
105. Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, i in. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *Journal of clinical immunology*. 2006; 26(3):265–273.
106. Nicolay U, Kiessling P, Berger M, i in. Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. *Journal of clinical immunology*. 2006; 26(1):65–72.

107. Pac M, Bernatowska E. Polish experience with immunoglobulin replacement treatment by subcutaneous infusion. *Centr Eur J Immunol*. 2005; 30(3-4):78–82.
108. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin (16 or 20%) therapy in obese patients with primary immunodeficiency: a retrospective analysis of administration by infusion pump or subcutaneous rapid push. *Clinical and experimental immunology*. 2013; 173(2):365–371.
109. Shapiro RS. Subcutaneous immunoglobulin therapy given by subcutaneous rapid push vs infusion pump: a retrospective analysis. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2013; 111(1):51–55.
110. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin therapy by rapid push is preferred to infusion by pump: a retrospective analysis. *Journal of clinical immunology*. 2010; 30(2):301–307.
111. Shapiro RS. Subcutaneous immunoglobulin: rapid push vs. infusion pump in pediatrics. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2013; 24(1):49–53.
112. Thepôt S, Malphettes M, Gardéur A, i in. Immunoglobulin dosage and switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary hypogammaglobulinemia: decreasing dosage does not alter serum IgG levels. *Journal of clinical immunology*. 2010; 30(4):602–606.
113. Wasserman RL, Irani A-M, Tracy J, i in. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous immune globulin (human), 10% caprylate/chromatography purified in patients with primary immunodeficiency disease. *Clinical and experimental immunology*. 2010; 161(3):518–526.
114. NCT00389324. A trial of the pharmacokinetics, safety, and tolerability of subcutaneous Gamunex® in primary immunodeficiency. ClinicalTrials.gov. Study results. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00389324?term=NCT00389324&rank=1> (10.12.2013).
115. Wasserman RL, Melamed I, Kobrynski L, i in. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of a 10% liquid immune globulin preparation (GAMMAGARD LIQUID, 10%) administered subcutaneously in subjects with primary immunodeficiency disease. *Journal of clinical immunology*. 2011; 31(3):323–331.
116. NCT00546871. Comparison of intravenous and subcutaneous administration of IghV, 10% in primary immunodeficiency (PID) subjects. ClinicalTrials.gov. Study results. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00546871?term=NCT00546871&rank=1> (10.12.2013).
117. FDA. Immune Globulin Products (Human) intravenous, subcutaneous and intramuscular. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm360566.htm>.
118. FDA. Privenig Immune Globulin Intravenous (Human) 10% Liquid. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm311070.htm>.
119. EMA. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Privenig. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000831/WC500043299.pdf (16.12.2013).
120. MHRA. Direct Healthcare Professional Communication on risk of thromboembolic events with subcutaneous or inappropriate intravenous use of Vivaglobin. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesources/con111803.pdf> (17.12.2013).
121. MHRA Vivaglobin www.mhra.gov.uk. MHRA. Vivaglobin solution for subcutaneous injection: rare risk of thromboembolic events. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON111770> (17.12.2013).
122. URPL. Ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo zatorowych przy podskórnym lub niewłaściwym dożylnym podaniu produktu leczniczego Vivaglobin. <http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezpr/ryzyko-wystapienia-epizodow-zakrzepowo-zatorowych-przy-podskornym-lub-niewlasciwym-dozylnym-podaniu-produktu-leczniczego-vivaglobin>.
123. EMA. Questions and answers on the review of Vivaglobin. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Vivaglobin_36/WC500122936.pdf (16.12.2013).
124. MHRA. Class 2 Drug Alert (action within 48 hours): Octapharma Limited - Octagam 5% Solution for Infusion (50mg/ml) and Octagam 10% Solution for Infusion (100mg/ml). <http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetywarnings/DrugAlerts/CON094142>.
125. MHRA. Octagam intravenous immunoglobulin 5% and 10%: lifting of licence suspensions. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON123125> (13.12.2013).
126. EMA. Questions and answers on the suspension of the marketing authorisations for Octagam. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Octagam_107/WC500097044.pdf (16.12.2013).
127. EMA. Questions and answers on the recommendation to lift the suspension of Octagam. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Octagam_31/WC500105245.pdf (16.12.2013).

128. FDA. GammaGard Liquid, Immune Globulin Intravenous (Human). <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm214497.htm>.
129. Flebogamma DIF Procedural steps taken after authorisation EMA 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000781/WC500023478.pdf.
130. Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, i in. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. *Journal of clinical immunology*. 2012; 32(6):1180–1192.
131. Ho C, Membe S, Simon K. Overview of subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: systematic review and economic analysis [Technology overview number 36]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2008;
132. Lingman-Framme J, Fasth A. Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: an evidence-based review. *Drugs*:2013; 73(12):1307–1319.
133. Abghari P, Secord E, Poowuttikul P. Pneumococcal titer levels: Comparison of patients receiving intravenous immunoglobulin vs. subcutaneous immunoglobulin. AB10. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 133(2 Suppl.1):
134. Baumann U, Huscher D, Zessack N. Analysis of immunoglobulin (Ig) treatment in germany: Do physicians differentiate dosages between different forms of administration in primary immune deficient (PID) patients?. *journal of Clinical Immunology*. 2014; 34(3):380.
135. Bexon M, Edelman J, Rojavin M. Individuals, subgroups or cohorts? A population pharmacokinetic modeling approach to optimize dosing of Hizentra. AB227. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013; 131(2 Suppl.1):
136. Borte M, Wasserman RL, Rojavin M. Long-Term Efficacy and Tolerability of 20% Scig in the Treatment of Patients with Primary Immunodeficiency Disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(2):AB157.
137. Datta R, Kuruville M, Gill M, i in. Association of skin necrosis with subcutaneous immunoglobulin therapy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2014; 113(2):232–233.
138. Ducruet T, Levasseur M-C, Des Roches A, i in. Pharmacoeconomic advantages of subcutaneous versus intravenous immunoglobulin treatment in a Canadian pediatric center. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013; 131(2):585–587.e1–3.
139. Duff C, Riley P, Zampelli A, i in. Participant survey results from the Starting Hizentra Administration with Resources and Education (SHARE) program. *Journal of Infusion Nursing: The Official Publication of the Infusion Nurses Society*. 2014; 37(1):21–28.
140. Duff C, Zampelli A, Bullinger A. Healthcare providers' perception versus reality: patient concerns about starting subcutaneous immunoglobulin. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 133(2 suppl.1):AB146.
141. Duraisingham SS, Buckland M, Dempster J, i in. Primary vs. secondary antibody deficiency: clinical features and infection outcomes of immunoglobulin replacement. *PLoS One*. 2014; 9(6):e100324.
142. Fadeyi M, Tran T. Calculating the dose of subcutaneous immunoglobulin for primary immunodeficiency disease in patients switched from intravenous to subcutaneous immunoglobulin without the use of a dose-adjustment coefficient. *P & T*. 2013; 38(12):768–770.
143. Gathmann B, Mahlaoui N, CEREDIH, i in. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 134(1):116–126.
144. Gregory R, Malcolmson C, Patel C. Experience with a 20% subcutaneous immunoglobulin (Hizentra) in children with primary immunodeficiency diseases-]A single-center review. AB154. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013; 131([2 Suppl.1]):
145. Huang F, Feuille E, Cunningham-Rundles C. Home care use of intravenous and subcutaneous immunoglobulin for primary immunodeficiency in the United States. *Journal of clinical immunology*. 2013; 33(1):49–54.
146. Igarashi A, Kanegane H, Kobayashi M, i in. Cost-Minimization Analysis of IgPro20, a Subcutaneous Immunoglobulin, in Japanese Patients With Primary Immunodeficiency. *Clinical Therapeutics*. 2014;
147. Imai K, Kanegane H, Yamada M. Safety, tolerability, and efficacy of hizentra in Japanese patients with primary immunodeficiency over 48 weeks. AB182. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 133(2 suppl.1):
148. Ito D, Ye X, Xiong Y. Patient preferences for recombinant human hyaluronidase (rHuPH20)-facilitated subcutaneous (SC) infusion of immunoglobulin G (IGHY) in adult patients with primary immunodeficiencies (PI): Phase 3 study results. *Journal of Clinical Immunology*. 2014; 34(3):376.
149. Jolles S, Borte M, Nelson RP, i in. Long-term efficacy, safety, and tolerability of Hizentra® for treatment of primary immunodeficiency disease. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*. 2014; 150(2):161–169.

150. Kanegane H, Imai K, Yamada M. Health-related quality of life of Japanese patients with primary immunodeficiency diseases receiving igpro20, a 20% liquid subcutaneous immunoglobulin (hizentra). AB180. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 133(2 suppl.1):
151. Kearns S, Crawford K, Kristofek L. The immunoglobulin diagnosis, evaluation, and key learnings (IDEaL) patient registry: Analysis of Ig dosing, infection control, and quality-of-life assessments in our primary immunodeficiency population. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 133(2 Suppl.1):AB184.
152. Kearns S, Kristofek L, Crawford K. The immunoglobulin diagnosis, evaluation, and key learnings (IDEaL) patient registry: Analysis of Ig dosing, infection control, and quality-of-life assessments in our primary immunodeficiency population. *Journal of Clinical Immunology*. 2014; 34(3):366.
153. Kearns S, Kristofek L, Crawford K. Analysis of physical and mental quality of life markers in primary immune deficiency patients on immunoglobulin therapy: Results from the immunoglobulin diagnosis, evaluation, and key learnings (IDEAL) patient registry program. *Journal of Clinical Immunology*. 2013; 33(3):700.
154. Kobayashi R, Stein MR, Darter A. Tolerability and safety of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immune globulin G, 10%, in patients with primary immunodeficiencies: a study from North America. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2012; (109):A98.
155. Kobayashi R, Darter A, Stein M. Tolerability and safety of recombinant human hyaluronidase (rHuPH20)-facilitated subcutaneous infusion of immune globulin (human), 10% (IGHy) in primary immunodeficiency diseases: A study from North America. *Journal of Clinical Immunology*. 2012; 32:s156.
156. Kobayashi R, Stein M, Darter A. Tolerability and safety of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immune globulin G, 10%, in patients with primary immunodeficiencies: A study from North America. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2013; 34(3):298.
157. Kristofek L, Kearns S, Crawford K. Infection incidence and antibiotic usage in primary immune deficiency patients on immunoglobulin therapy: results from the immunoglobulin diagnosis, evaluation, and key learnings (ideal) patient registry program. *J Clin Immunol*. 2013; 33:671–709.
158. Krivan G, Borte M, Gulacsy V. Safety, tolerability and pharmacokinetics (pk) of human immune globulin subcutaneous (igsc), 20%: interim analysis of a phase 2/3 study in patients with primary immunodeficiencies (pi). *J Clin Immunol*. 2013; 33:671–709.
159. Krivan G, Borte M, Marodi L. Safety, tolerability and pharmacokinetics (PK) of human immune globulin subcutaneous, 20% (IGSC 20%): Interim analysis of a phase 2/3 study in patients with primary immunodeficiencies (PI). *Journal of Clinical Immunology*. 2014; 34(3):384.
160. Maggina P, Gennery A. Classification of primary immunodeficiencies: Need for a revised approach?. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013; 131(2):292–294.
161. Malcolmson C, Gregory R, Patel C. Patient satisfaction with 20% subcutaneous immunoglobulin (Hizentra) treatment: Results from a single center study in children with immunodeficiencies. AB155. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013; 131(2 Suppl.1):
162. Misbah S, Sturzenegger MH, Borte M, et al. Subcutaneous immunoglobulin: opportunities and outlook. *Clinical and Experimental Immunology*. 2009; 158 Suppl 1:51–59.
163. Moreau J, Bonagura V, Meyer E. A qualitative analysis of health-related quality of life and treatment satisfaction associated with rapid push ScIg therapy. AB35. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013; 131(2 suppl.1):
164. Moreira I, Seminario G, Diaz B. Multicentric study of patients with agammaglobulinemia in Latin America. *Journal of Clinical Immunology*. 2013; 33:s120.
165. Pac M, Mikoluc B, Pietrucha B. Clinical and immunological analysis of patients with X-linked agammaglobulinemia: Single center experience. *Central-European Journal of Immunology*. 2013; 38(3):367–371.
166. Patel N, Atkinson T, Wahlstrom J. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy with hizentra is safe and effective in children less than 5 years of age. *Journal of Clinical Immunology*. 2014; 34(3):382.
167. Penas A, Garcia-Gonzalez M, Cruz M. Observational study of the safety of a cluster schedule for subcutaneous immunotherapy in a pediatric population. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2013; 23(1):63–65.
168. Rojavin M, Landersdorfer C, Bexon M. Switching From Monthly Intravenous to Biweekly Subcutaneous Immunoglobulin: A Pharmacokinetic Modeling and Simulation Approach. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(2):AB109.
169. Sanford M. Human immunoglobulin 10% with recombinant human hyaluronidase: replacement therapy in patients with primary immunodeficiency disorders. *BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy*. 2014; 28(4):411–420.
170. Shapiro R. Use of a 20% subcutaneous immunoglobulin solution (hizentra) allows for lower total dosing volumes and fewer treatment days per week compared to a 16% subcutaneous solution. *Journal of Clinical Immunology*. 2013; 33(3):705.

171. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin (16% or 20%) dosing and administration patterns in obese patients with primary immunodeficiency: A retrospective analysis. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2013; 34(3):299.
172. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin therapy given by subcutaneous rapid push versus infusion pump: A retrospective analysis. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2013; 34(3):299.
173. Soler-Palacín P, Gasó-Gago I, Fernández-Polo A, i in. Intravenous and Subcutaneous Immunoglobulin Replacement: A Two-Way Road. Optimizing Healthcare Quality in Patients with Primary Immunodeficiencies. *Journal of Clinical Immunology*. 2014;
174. Vasquez E, Franco J, Orrego J. Subcutaneous (SCIG) gammaglobulin for the treatment of antibody deficiencies: Experience of the group of primary immunodeficiencies in Colombia. *Journal of Clinical Immunology*. 2013; 33:s126–s127.
175. Wasserman RL. Progress in gammaglobulin therapy for immunodeficiency: from subcutaneous to intravenous infusions and back again. *Journal of Clinical Immunology*. 2012; 32(6):1153–1164.
176. Wasserman R, Fattah S, Khan J. Biweekly administration of high-concentration subcutaneous immunoglobulin in 13 patients with primary immunodeficiency: A retrospective analysis. *Journal of Clinical Immunology*. 2014; 34(3):356.
177. Wasserman R, Fattah S, Khan J. Retrospective analysis of the clinical utility of biweekly dosing with high-concentration subcutaneous immunoglobulin in 10 patients with primary immunodeficiency. AB184. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 133(2 Suppl.1):
178. WSAAI 50th Annual Scientific Session. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2013; 34(3):
179. Zampelli A, Duff C, Bullinger A. Nurses' perceptions of the efficacy, tolerability, and quality of life in patients treated with subcutaneous immunoglobulin. AB49. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013; 131([2 Suppl.1]):
180. Zampelli A, Duff C, Bullinger A. Assessment of benefits of SCIG valued by healthcare providers and patients: Survey results. AB10. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 133([2 Suppl.1]):
181. Zbrozek A, Mehta S, Patel D. Decreasing risk of infection and severity of infections resulting in hospitalizations in patients with primary immunodeficiency disease changing from IVIG to SCIG therapy. AB183. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 133(2 Suppl.1):



15. SPIS TABEL

Tabela 1.	Główne funkcje poszczególnych klas przeciwciał [3].....	17
Tabela 2.	Procentowy udział jednostek chorobowych w całkowitej liczbie PNO w roku 2011 [5].....	18
Tabela 3.	Zapadalność na PNO na świecie	19
Tabela 4.	Rozpowszechnienie PNO w Polsce na podstawie danych ESID i GUS [9–12]	19
Tabela 5.	Udział procentowy poszczególnych typów PNO w całkowitej populacji europejskiej objętej rejestrem ESID [9].....	20
Tabela 6.	Rozkład w poszczególnych grupach wiekowych w całkowitej populacji europejskiej objętej rejestrem ESID [9].....	20
Tabela 7.	Dziesięć symptomów niedoboru odporności według założeń The Jeffrey Model Foundation	23
Tabela 8.	Zestawianie patologicznych mikroorganizmów, których infekcje związane są z poszczególnymi kategoriami PNO [4]	23
Tabela 9.	Najczęstsze powikłania towarzyszące przewlekłym infekcjom w PNO [18].....	24
Tabela 10.	Zestawienie strategii leczenia w zależności o typu PNO [2, 19].....	26
Tabela 11.	Zestawienie wytycznych dotyczących postępowania w PNO wymagających substytucji Ig	27
Tabela 12.	Zalety i wady stosowania IVIg oraz SCIg wg wytycznych APIIEG 2009 [22].....	28
Tabela 13.	Minimalne stężenie Ig (oznaczane przed kolejnym podaniem) wg wskazań wytycznych	29
Tabela 14.	Dawkowanie IgG w PNO wymagających substytucji IgG wg wskazań wytycznych	29
Tabela 15.	Częstość monitorowania podczas terapii substytucyjnej Ig wg wytycznych praktyki klinicznej.....	30
Tabela 16.	Podsumowanie wytycznych.....	31
Tabela 17.	Opis programu lekowego dotyczącego leczenia PNO u pacjentów dorosłych	32
Tabela 18.	Status refundacyjny w Polsce opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie [24, 30, 31]	34
Tabela 19.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie	36
Tabela 20.	Zestawienie preparatów rHuPH20 stosowanych w różnych obszarach terapeutycznych [40].....	38
Tabela 21.	Efekty podania IgG drogą iniekcji podskórnych dla porównania rHuPH20 i placebo	39
Tabela 22.	Wyniki dla porównania fSCiG, IVIg oraz SCiG w odniesieniu do punktów końcowych farmakokinetycznych.....	40
Tabela 23.	Schemat podawania produktu leczniczego HyQvia.....	44
Tabela 24.	Preparaty SCiG dopuszczone do obrotu na terytorium Polski zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych z dn. 12 kwietnia 2013 r. [24, 30, 31].....	48
Tabela 25.	Wskazania do stosowania produktów leczniczych IVIg finansowanych w leczeniu dorosłych z PNO w ramach programu lekowego [52, 53, 59, 60].....	50
Tabela 26.	Preparaty IVIg dopuszczone do obrotu na terytorium Polski zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. [53, 59–62].....	53
Tabela 27.	Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania dla Ig	57
Tabela 28.	Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania dla fSCiG	57
Tabela 29.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej	61
Tabela 30.	Parametry dotyczące inuzji w badaniu Wasserman 2012	66
Tabela 31.	Wyniki dotyczące wystąpienia ciężkich infekcji dla porównania fSCiG vs IVIg	69
Tabela 32.	Wyniki dotyczące wystąpienia infekcji dla porównania fSCiG vs IVIg	70
Tabela 33.	Wyniki dotyczące poziomu IgG mierzonego przed podaniem kolejnej dawki dla porównania fSCiG vs IVIg.....	70
Tabela 34.	Wyniki dotyczące hospitalizacji dla porównania fSCiG vs IVIg (zmiennie ciężłe)	71
Tabela 35.	Wyniki dotyczące nieobecności w szkole / pracy dla porównania fSCiG vs IVIg (zmiennie ciężłe).....	71
Tabela 36.	Wyniki dotyczące preferencji terapii w badaniu Wasserman 2012	72

Tabela 37.	Wyniki dotyczące satysfakcji z terapii wśród pacjentów preferujących fSClg.....	75
Tabela 38.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania fSClg vs IVlg w badaniu Wasserman 2012.....	77
Tabela 39.	Częstość działań niepożądanych u pacjentów stosujących fSClg (łącznie dla okresu z badania Wasserman 2012 i <i>extension</i>).....	78
Tabela 40.	Wyniki dla porównania fSClg, IVlg oraz SClg.....	78
Tabela 41.	Zdarzenia niepożądane dla porównania fSClg, IVlg oraz SClg.....	80
Tabela 42.	Wyniki dotyczące wystąpienia ciężkich infekcji dla porównania SClg vs IVlg.....	82
Tabela 43.	Wyniki dotyczące wystąpienia infekcji dla porównania SClg vs IVlg.....	84
Tabela 44.	Wyniki dotyczące poziomu IgG mierzonego przed podaniem kolejnej dawki dla porównania SClg vs IVlg.....	86
Tabela 45.	Wyniki dotyczące hospitalizacji dla porównania SClg vs IVlg (zmiennie ciągłe).....	88
Tabela 46.	Wyniki dotyczące hospitalizacji dla porównania SClg vs IVlg (zmiennie dychotomiczne).....	88
Tabela 47.	Wyniki dotyczące nieobecności w szkole / na uczelni / w pracy i ograniczenie codziennej aktywności dla porównania SClg vs IVlg (zmiennie dychotomiczne).....	89
Tabela 48.	Wyniki dotyczące nieobecności w szkole / na uczelni / w pracy i ograniczenie codziennej aktywności dla porównania SClg vs IVlg (zmiennie ciągłe).....	90
Tabela 49.	Wyniki dotyczące stopnia kontroli objawów choroby w ocenie pacjentów dla porównania SClg vs IVlg.....	91
Tabela 50.	Wyniki dotyczące preferencji pacjentów dla porównania SClg vs IVlg.....	92
Tabela 51.	Wyniki dotyczące satysfakcji z terapii dla porównania SClg vs IVlg (zmiennie dychotomiczne).....	93
Tabela 52.	Wyniki dotyczące satysfakcji z terapii dla porównania SClg vs IVlg (zmiennie ciągłe).....	95
Tabela 53.	Wyniki dotyczące jakości życia dla porównania SClg vs IVlg w skali SF-36.....	97
Tabela 54.	Wyniki dotyczące jakości życia dzieci dla porównania SClg vs IVlg w skali CHQ.....	99
Tabela 55.	Wyniki dotyczące jakości życia dzieci dla porównania SClg vs IVlg w skali CHQ (przedstawiono osobno odpowiedzi rodziców [R] i dzieci [Dz]).....	101
Tabela 56.	Wyniki dotyczące jakości życia dla porównania SClg vs IVlg w skali EQ-5D.....	104
Tabela 57.	Wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania SClg vs IVlg.....	105
Tabela 58.	Wyniki dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania SClg vs IVlg.....	106
Tabela 59.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania SClg vs IVlg.....	108
Tabela 60.	Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania fSClg i SClg.....	117
Tabela 61.	Doniesienia na temat bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających Ig ludzką zidentyfikowane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA oraz MHRA.....	120
Tabela 62.	Przeglądy systematyczne dla porównania SClg vs IVlg.....	121
Tabela 63.	Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	139
Tabela 64.	Wynik wyszukiwania w bazie The Cochrane Library.....	139
Tabela 65.	Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE.....	140
Tabela 66.	Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	140
Tabela 67.	Wynik wyszukiwania w bazie The Cochrane Library.....	141
Tabela 68.	Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE.....	143
Tabela 69.	Wyniki przeszukania stron internetowych wybranych towarzystw naukowych.....	145
Tabela 70.	Formularz oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad.....	147
Tabela 71.	Formularz oceny wiarygodności badań nierandomizowanych w skali NICE.....	147
Tabela 72.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	148
Tabela 73.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych.....	148
Tabela 74.	Szczegółowa ocena badań nierandomizowanych w skali NICE.....	171
Tabela 75.	Definicje stosowane w badaniach klinicznych raportujących infekcje.....	172
Tabela 76.	Opis badań w toku zidentyfikowanych w bazach ClinicalTrials.gov i ClinicalTrialsRegister.eu.....	174
Tabela 77.	Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	176

16. ANEKS

16.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

Tabela 63.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	(immunoglobulin OR immunoglobulins OR "immunoglobulin"[MeSH Term])	780 557
#2	"subcutaneous immunoglobulin"	135
#3	"human immunoglobulin"	3744
#4	"immune globulin"	3483
#5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)	781 370
#6	(recombinant human hyaluronidase OR rHuPH20)	161
#7	(#5 AND #6)	32
#8	(HyQvia OR IGHy)	4
#9	(#7 OR #8)	34
Data przeszukania: 26 października 2014 r.		

Tabela 64.
Wynik wyszukiwania w bazie The Cochrane Library

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	immunoglobulin or immunoglobulins	8208
#2	MeSH descriptor: [Immunoglobulins] explode all trees	14 825
#3	"subcutaneous immunoglobulin"	10
#4	"human immunoglobulin"	229
#5	"immune globulin"	430
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	17 485
#7	recombinant human hyaluronidase or rHuPH20	29
#8	#6 and #7	1
#9	HyQvia or IGHy	0
#10	#8 or #9	1
Data przeszukania: 26 października 2014 r.		

Tabela 65.
Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	exp immunoglobulin/ or exp immunoglobulins/	368 087
#2	'subcutaneous immunoglobulin'.mp.	311
#3	exp 'human immunoglobulin/	1413
#4	exp 'immune globulin/	368 087
#5	1 or 2 or 3 or 4	368 095
#6	exp 'recombinant human hyaluronidase' or rHuPH20.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	200
#7	5 and 6	42
#8	(HyQvia or IGHy).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	27
#9	7 or 8	46
Data przeszukania: 29 października 2014 r.		

Tabela 66.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	("Immunologic Deficiency Syndrome" OR "Immunologic Deficiency Syndromes" OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[MeSH Terms])	264 779
#2	("primary immunodeficiency" OR "primary immunodeficiencies")	2767
#3	("primary antibody deficiency" OR "primary antibody deficiencies")	196
#4	("antibody deficiency syndrome" OR "antibody deficiency syndromes")	261
#5	agammaglobulinemia	6711
#6	("ataxia telangiectasia" OR "ataxia telangiectasia"[MeSH Terms])	7480
#7	hypogammaglobulinemia	7150
#8	("common variable immunodeficiency" OR "common variable immunodeficiency"[MeSH Terms])	2140
#9	("X linked combined immunodeficiency" OR "X linked immunodeficiency disease")	159
#10	("severe combined immunodeficiency" OR "severe combined immunodeficiency"[MeSH Terms])	5488
#11	"severe combined immunodeficiency syndrome"	98
#12	("Wiskott-Aldrich syndrome" OR "Wiskott-Aldrich syndrome"[MeSH Terms])	2768
#13	dysgammaglobulinemia	3049
#14	"louis-bar syndrome"	93
#15	(#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)	275 251
#16	(AIDS OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome"[Mesh])	224 335
#17	(HIV OR "HIV Infections"[Mesh])	315 220
#18	"Delta hepatitis virus Infections"[MeSH Terms]	6126
#19	"leukemia"[MeSH Terms]	196 520
#20	"Autoimmune Diseases"[Mesh]	381 795

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#21	(#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20)	943 167
#22	(#15 NOT #21)	38 770
#23	(immunoglobulin OR immunoglobulins OR "immunoglobulin"[MeSH Term])	780 460
#24	("intravenous immunoglobulin" OR "immunoglobulins, intravenous"[MeSH Terms])	12 940
#25	"subcutaneous immunoglobulin"	135
#26	"human immunoglobulin"	3744
#27	"immune globulin"	3483
#28	ivig	13 268
#29	scig	115
#30	kiovig	10
#31	subcuvia	1
#32	gammagard	12 039
#33	flebogamma	29
#34	vivaglobin	23
#35	sandoglobulin	12 062
#36	hizentra	20
#37	gamunex	12 033
#38	"ig vena"	120
#39	intratect	2
#40	octagam	23
#41	pentaglobin	85
#42	privigen	12 035
#43	gammanorm	0
#44	(#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43)	781 583
#45	(#22 AND #44)	10 395
#46	((("2012/01/01"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]) OR ("2012"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))"	284 4950
#47	(#45 AND #46)	718
#48	((("2013/10/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) OR ("2013/10/01"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]))	118 6779
#49	(#47 AND #48)	277
Data przeszukania: 26 października 2014 r.		

Tabela 67.

Wynik wyszukiwania w bazie The Cochrane Library

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Immunologic Deficiency Syndromes] explode all trees	8212

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#2	"Immunologic Deficiency Syndrome" or "Immunologic Deficiency Syndromes"	67
#3	"primary immunodeficiency" or "primary immunodeficiencies"	29
#4	"primary antibody deficiency" or "primary antibody deficiencies"	7
#5	"antibody deficiency syndrome" or "antibody deficiency syndromes"	2
#6	MeSH descriptor: [Agammaglobulinemia] explode all trees	37
#7	agammaglobulinemia	45
#8	MeSH descriptor: [Ataxia Telangiectasia] explode all trees	5
#9	"ataxia telangiectasia"	21
#10	hypogammaglobulinemia	27
#11	MeSH descriptor: [Common Variable Immunodeficiency] explode all trees	12
#12	"common variable immunodeficiency"	23
#13	"X linked combined immunodeficiency" or "X linked immunodeficiency disease"	0
#14	MeSH descriptor: [Severe Combined Immunodeficiency] explode all trees	4
#15	"severe combined immunodeficiency"	11
#16	"severe combined immunodeficiency syndrome"	0
#17	"Wiskott-Aldrich syndrome"	8
#18	dysgammaglobulinemia	3
#19	"louis-bar syndrome"	1
#20	#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 #16 or #17 or #18 or #19	8274
#21	MeSH descriptor: [Acquired Immunodeficiency Syndrome] explode all trees	1214
#22	AIDS	14 975
#23	MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees	8016
#24	HIV	12 721
#25	MeSH descriptor: [Deltaretrovirus Infections] explode all trees	23
#26	MeSH descriptor: [Leukemia] explode all trees	3210
#27	MeSH descriptor: [Autoimmune Diseases] explode all trees	11 290
#28	#21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27	36 254
#29	#20 not #28	211
#30	MeSH descriptor: [Immunoglobulins] explode all trees	14 825
#31	immunoglobulin or immunoglobulins	8208
#32	MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous] explode all trees	635
#33	"intravenous immunoglobulin"	740
#34	"subcutaneous immunoglobulin"	10
#35	human immunoglobulin	229
#36	"immune globulin"	430
#37	ivig	601

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#38	scig	7
#39	kiovig	1
#40	subcuvia	0
#41	gammagard	17
#42	flebogamma	6
#43	vivaglobin	0
#44	sandoglobulin	44
#45	nizentra	1
#46	gamunex	19
#47	"ig vena"	0
#48	intratect	0
#49	octagam	4
#50	pentaglobin	27
#51	privigen	2
#52	gammanorm	0
#53	#30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #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	17 535
#54	#29 and #53	96
#55	#54 from 2012	4
#56	#54 from 2013	2

Data przeszukania: 26 października 2014 r.

Tabela 68.
Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	exp 'immunologic deficiency syndrome'/ or exp 'immunologic deficiency syndromes/'	239 336
#2	exp 'primary immunodeficiency'/ or 'primary immunodeficiencies'.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	239 422
#3	('primary antibody deficiency' or 'primary antibody deficiencies').mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	293
#4	exp 'antibody deficiency syndrome'/ or 'antibody deficiency syndromes'.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	13 475
#5	exp 'agammaglobulinemia/'	6953
#6	exp 'ataxia telangiectasia/'	4503
#7	exp 'hypogammaglobulinemia/'	11 906
#8	exp 'common variable immunodeficiency/'	2718





Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#9	exp 'x linked combined immunodeficiency'/ or 'x linked immunodeficiency disease'.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	307
#10	exp 'severe combined immunodeficiency'/	2685
#11	exp 'severe combined immunodeficiency syndrome'/	2685
#12	exp 'wiskott-aldrich syndrome'/	2353
#13	exp 'dysgammaglobulinemia'/	3623
#14	exp 'louis-bar syndrome'/	4503
#15	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	239 447
#16	exp 'aids'/ or exp 'acquired immunodeficiency syndrome'/	128 468
#17	'hiv'.mp. or exp 'hiv infections'/ [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	386 188
#18	exp 'deltaretrovirus infections'/	2921
#19	exp 'leukemia'/	273 434
#20	exp 'autoimmune diseases'/	427 183
#21	16 or 17 or 18 or 19 or 20	1 074 200
#22	15 not 21	91 569
#23	exp 'immunoglobulin'/ or exp 'immunoglobulins'/	368 087
#24	'intravenous immunoglobulin'.mp.	10 043
#25	'subcutaneous immunoglobulin'.mp.	311
#26	exp 'human immunoglobulin'/	1413
#27	exp 'immune globulin'/	368 087
#28	'ivig'.mp.	9150
#29	'scig'.mp.	318
#30	exp 'kiovig'/	124 621
#31	exp 'subcuvia'/	1413
#32	exp 'gammagard'/	124 621
#33	exp 'flebogamma'/	368 087
#34	exp 'vivaglobin'/	368 087
#35	exp 'sandoglobulin'/	368 087
#36	exp 'hizentra'/	1413
#37	exp 'gamunex'/	1413
#38	'ig vena'.mp.	27
#39	'intratect'.mp.	32
#40	exp 'octagam'/	124 621
#41	exp 'pentaglobin'/	124 621
#42	exp 'privigen'/	124 621
#43	'gammanorm'.mp.	24

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#44	23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43	370 314
#45	22 and 44	14 537
#46	limit 45 to yr="2012 - 2014"	2985
#47	limit 46 to yr="2013 - 2015"	1747

Data przeszukania: 29 października 2014 r.

Tabela 69.
Wyniki przeszukania stron internetowych wybranych towarzystw naukowych

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba włączonych pozycji)	Data przeszukania
Polskie Towarzystwo Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej (PTIDK) http://immuno.net.pl/	Subcuvia OR Kiovig OR Flebogamma OR Gammagard OR Gamunex OR 'Ig Vena' OR Intratect OR Octagam OR Pentaglobin OR Privigen OR Sandoglobulin OR Gammanorm OR Hizentra OR Vivaglobin	0 (0)	30.09.2014
	(immunoglobulin OR Ig) AND (subcutaneous OR intravenous OR SC OR IV) OR SCIG OR IGSC OR IVIG OR IGIV	0 (0)	
	HyQvia OR rHuPH20 OR IGHy OR hyaluronidase	0 (0)	30.09.2014
British Society for Immunology (BSI) https://immunology.org/	Subcuvia OR Kiovig OR Flebogamma OR Gammagard OR Gamunex OR 'Ig Vena' OR Intratect OR Octagam OR Pentaglobin OR Privigen OR Sandoglobulin OR Gammanorm OR Hizentra OR Vivaglobin	0 (0)	2.10.2014 r.
	(immunoglobulin OR Ig) AND (subcutaneous OR intravenous OR SC OR IV) OR SCIG OR IGSC OR IVIG OR IGIV	36 (0)	
	HyQvia OR rHuPH20 OR IGHy OR hyaluronidase	0 (0)	2.10.2014
European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) http://www.eaaci.org/	Subcuvia OR Kiovig OR Flebogamma OR Gammagard OR Gamunex OR 'Ig Vena' OR Intratect OR Octagam OR Pentaglobin OR Privigen OR Sandoglobulin OR Gammanorm OR Hizentra OR Vivaglobin	0 (0)	2.10.2014 r.
	(immunoglobulin OR Ig) AND (subcutaneous OR intravenous OR SC OR IV) OR SCIG OR IGSC OR IVIG OR IGIV	0 (0)	
	HyQvia OR rHuPH20 OR IGHy OR hyaluronidase	0 (0)	2.10.2014
Federation of Clinical Immunology Societies (FOCiS) http://www.focisnet.org/	Subcuvia OR Kiovig OR Flebogamma OR Gammagard OR Gamunex OR 'Ig Vena' OR Intratect OR Octagam OR Pentaglobin OR Privigen OR Sandoglobulin OR Gammanorm OR Hizentra OR Vivaglobin	0 (0)	30.09.2014 r..
	(immunoglobulin OR Ig) AND (subcutaneous OR intravenous OR SC OR IV) OR SCIG OR IGSC OR IVIG OR IGIV	122 (0)	
	HyQvia OR rHuPH20 OR IGHy OR hyaluronidase	0 (0)	30.09.2014
The American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI)	Subcuvia OR Kiovig OR Flebogamma OR Gammagard OR Gamunex OR 'Ig Vena' OR	15 (0)	1.10.2014 r.

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba włączonych pozycji)	Data przeszukania
http://www.aaaai.org/  The American Association of Immunologists (AAI) http://www.aai.org/	Intratect OR Octagam OR Pentaglobin OR Privigen OR Sandoglobulin OR Gammanorm OR Hizentra OR Vivaglobin		
	(immunoglobulin OR Ig) AND (subcutaneous OR intravenous OR SC OR IV) OR SCIG OR IGSC OR IVIG OR IGIV	190 (0)	1.10.2014
	HyQvia OR rHuPH20 OR IGHy OR hyaluronidase Subcuvia OR Kiovig OR Flebogamma OR Gammagard OR Gamunex OR 'Ig Vena' OR Intratect OR Octagam OR Pentaglobin OR Privigen OR Sandoglobulin OR Gammanorm OR Hizentra OR Vivaglobin	5 (0) 0 (0)	1.10.2014 r.
 The American College of Allergy, Asthma, and Immunology (ACAAI) http://www.acaai.org/	(immunoglobulin OR Ig) AND (subcutaneous OR intravenous OR SC OR IV) OR SCIG OR IGSC OR IVIG OR IGIV	54 (0)	
	HyQvia OR rHuPH20 OR IGHy OR hyaluronidase	0 (0)	1.10.2014 r.
	Subcuvia OR Kiovig OR Flebogamma OR Gammagard OR Gamunex OR 'Ig Vena' OR Intratect OR Octagam OR Pentaglobin OR Privigen OR Sandoglobulin OR Gammanorm OR Hizentra OR Vivaglobin	2 (0)	1.10.2014 r.
 Immune Deficiency Foundation (IDF) http://primaryimmune.org/	(immunoglobulin OR Ig) AND (subcutaneous OR intravenous OR SC OR IV) OR SCIG OR IGSC OR IVIG OR IGIV	45 (0)	
	HyQvia OR rHuPH20 OR IGHy OR hyaluronidase	2 (0)	1.10.2014 r.
	Subcuvia OR Kiovig OR Flebogamma OR Gammagard OR Gamunex OR 'Ig Vena' OR Intratect OR Octagam OR Pentaglobin OR Privigen OR Sandoglobulin OR Gammanorm OR Hizentra OR Vivaglobin	22 (0)	1.10.2014 r.
 	(immunoglobulin OR Ig) AND (subcutaneous OR intravenous OR SC OR IV) OR SCIG OR IGSC OR IVIG OR IGIV	204 (0)	
	HyQvia OR rHuPH20 OR IGHy OR hyaluronidase	5 (0)	1.10.2014

16.2. Formularze oceny wiarygodności badań

16.2.1. Formularz oceny wiarygodności badań RCT w skali Jadad

Tabela 70.
Formularz oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
SUMA			

16.2.2. Formularz oceny wiarygodności badań nRCT w skali NICE

Tabela 71.
Formularz oceny wiarygodności badań nierandomizowanych w skali NICE

Lp.	Pytanie	Ocena TAK = 1 / NIE = 0
1.	Czy badanie było wieloośrodkowe?	
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5.	Czy badanie było prospektywne?	
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA		

16.3. Formularze do ekstrakcji danych z badań

Tabela 72.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja			Kontrola			Wynik porównania; p ^a
		n	N	OI	n	N	OI	

OI – okres interwencji
a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 73.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja			Kontrola			Wynik porównania; p ^a
		n	Średnia/mediana (miara rozrzutu)	OI	n	Średnia/mediana (miara rozrzutu)	OI	

OI – okres interwencji
a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

16.4. Charakterystyka badań klinicznych

16.4.1. Porównanie fSClg vs IVlg

Wasserman 2012 [40, 46, 47, 69–80] [81–86]

Prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe, badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej, oceniające efektywność i bezpieczeństwo stosowania podawanej podskórnie immunoglobuliny ludzkiej, w połączeniu z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (fSClg) w porównaniu z IVlg, u pacjentów z PNO. Dodatkowo, w badaniu oceniano biodostępność i bezpieczeństwo fSClg względem SClg (bez rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej).

Pacjenci po zakończeniu badania mogli kontynuować terapię fSClg podczas przedłużonej fazy (*extension*), do której włączono 66 chorych.

Kryteria włączenia

1) Pacjenci w wieku ≥ 2 lat; 2) PNO wymagające substytucji Ig wg kryteriów IUIS; 3) terapia IgG przez ≥ 3 mies. w dawce ≥300 mg/kg/mies.

Kryteria wykluczenia

bd

POPULACJA	Dzieci (2 do <12 lat)	Dorośli (≥12 lat)	Ogółem
Liczba pacjentów	14	73	87 ^{a, b}
Mediana wieku w latach (zakres)	8,0 (4–11)	44,0 (12–78)	35,0 (4–78)
Odsetek mężczyzn (%)	8/14 (57,1%)	36/73 (49,3%)	44/87 (50,6%)
Odsetek dzieci (od 2 do <12 lat)	14/87 (16,1%)		
Diagnoza	CVID (56,3%), hipogammaglobulinemia (19,5%), XLA (6,9%), niedobór podklasy IgG (4,6%), selektywne niedobory przeciwciał (SAD) (4,6%), zespół hiper IgM (2,3%), inna diagnoza ^c (5,7%)		

Wasserman 2012 [40, 46, 47, 69–80] [81–86]		
Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)	bd	bd
INTERWENCJA I KOMPARATOR	IVIg	fSCiG
Produkt leczniczy (stężenie)	Gammagard Liquid (USA), Kiovig (Europa) (10%)	Gammagard Liquid (USA), Kiovig (Europa) (10%) w połączeniu z rekombinowaną hialuronidazą ludzką
Średnia dawka miesięczna [mg/kg]	bd	155 mg/kg/tydz. (108% wcześniejszej dawki IViG) + rHuPH20 w dawce 75U/g IgG
Częstość infuzji na miesiąc	1 (co 3–4 tyg.)	początkowo 1 w tygodniu (okres <i>rump-up</i>), następnie 1 w mies. (co 3–4 tyg.)
Okres interwencji ^d	91 dni	366 dni
METODYKA		
Schemat badania	POCZĄTEK BADANIA → IViG → fSCiG lub IViG → SCiG → POCZĄTEK BADANIA → fSCiG (31 pacjentów z badania Wasserman 2011)	
Kierunek obserwacji	Prospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A	
Ocena wg kryteriów NICE	6/8 pkt	
Zaprojektowane w celu wykazania	bd ^e	
Metoda analizy wyników	Wszyscy pacjenci, dla których dostępne były dane dotyczące odpowiednich punktów końcowych	
Utrata z badania (%)	Niejasny opis ^f	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Sponsor badania	Baxter Healthcare Corporation	

Parametry oceniane w badaniu

- Częstość infekcji (ogólna i częstość SBI),
- profil bezpieczeństwa,
- tolerancja leczenia,
- częstość, czas i objętość infuzji,
- liczba miejsc wkłucia/miesiąc
- farmakokinetyka,
- nieobecność w szkole/pracy,
- czas hospitalizacji lub przyjmowania antybiotyków,
- liczba nieplanowanych wizyt lekarskich,
- preferencja sposobu leczenia/zadowolenie z terapii.

a) Do badania włączono 89 pacjentów z PNO, charakterystyka dotyczy 87 pacjentów, których uwzględniono w analizie wyników.

b) 31 spośród 87 pacjentów otrzymywało już IViG oraz SCiG podawane bez hialuronidazy we wcześniejszym badaniu Wasserman 2011 [115], w badaniu Wasserman 2012 grupa ta otrzymywała jedynie leczenie fSCiG (łącznie fSCiG otrzymywało 83 pacjentów).

c) Pozostałe schorzenia obejmowały: CVID + zespół hiper IgE (1,1%), dysgammaglobulinemię (1,1%), zespół hiper IgE (1,1%), SCID (1,1%), SCID + hipogammaglobulinemię (1,1%).

d) Mediana dni/pacjenta w okresie oceny skuteczności.

e) Autorzy podają jedynie, że badanie nie było zaprojektowane pod kątem porównania efektywności, gdyż okresy interwencji IViG i fSCiG znacznie się różniły.

f) W publikacji nie podano informacji dotyczących ogólnej utraty pacjentów z badania, jedynie informacje dotyczące utraty pacjentów z powodu działań niepożądanych w grupie fSCiG: 6/87 pacjentów (6,9%).

16.4.2. Porównanie SCIg vs IVIg

Badania RCT

Chapel 2000 [87]		
Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte, skrzyżowane badanie kliniczne, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii substytucyjnej za pomocą Ig podawanych dożylnie i podskórnie u pacjentów z PNO.		
Kryteria włączenia		
1) PNO wg kryteriów WHO; 2) wiek > 18 lat; 3) pacjenci wcześniej nieleczeni, u których substytucyjna terapia Ig jest wskazana; 4) pacjenci przyjmujący wcześniej profilaktycznie Ig.		
Kryteria wykluczenia		
1) istotna trombocytopenia (płytki krwi < 50 x 10 ⁹ /l); 2) wysoki poziom przeciwciał anti-IgA (miano > 1:8192); 3) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych po podaniu produktów krwiopochodnych (włączając Ig) w ciągu ostatnich 2 lat.		
POPULACJA	IVIg	SCIg
Liczba pacjentów	27	30
Średni wiek w latach (zakres)	44 (18–67)	
Odsetek mężczyzn	10/30 (33,3%)	
Odsetek dzieci	0/30 (0%)	
Diagnoza	COVID (60,0%), izolowany niedobór podklas IgG (33,3%), selektywny niedobór przeciwciał (6,7%)	
Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)	bd	
INTERWENCJA I KOMPARATOR	IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)	Endobulin (5%)	Gammabulin (16%)
Średnia dawka miesięczna [mg/kg]	400 (UK) / 600 (Szwecja)	400 (UK) / 600 (Szwecja)
Częstość infuzji na miesiąc	1–2 (UK) / 2 (Szwecja)	4 (UK) / 2 (Szwecja)
Okres interwencji	12 mies.	12 mies.
METODYKA		
IVIg → SCiG vs SCiG → IVIg		
Schemat badania	Badanie skrzyżowane, pacjenci po randomizacji przez rok otrzymywali IVIg lub SCiG, a następnie przez kolejny rok otrzymywali odpowiednio SCiG lub IVIg	
Typ i podtyp badania wg AOTM	II A	
Zaprojektowane w celu wykazania	Równoważności (<i>equivalence</i>)	
Randomizacja (1 pkt.)	Tak, brak opisu metody	
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne	
Zaślepienie (0 pkt.)	Brak	
Metoda analizy wyników	mITT (pacjenci, którzy rozpoczęli obie fazy badania)	
Utrata z badania (1 pkt.)	8/30 (26,7%). Przyczyny opisane prawidłowo	
Ocena w skali Jada	2/5 pkt	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Sponsor badania	Baxter Hyland Immuno, Biomed	

Chapel 2000 [87]

Parametry oceniane w badaniu

- Liczba infekcji i ich ciężkość w ciągu 2 okresów leczenia (I-rzędowy PK),
- czas trwania infekcji,
- nieobecność w szkole/pracy z powodu infekcji,
- satysfakcja z leczenia,
- profil bezpieczeństwa,
- utrata pacjentów z badania.

Desai 2009 [88]

Randomizowane, jednoosobowe, otwarte, skrzyżowane badanie kliniczne, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii substytucyjnej za pomocą Ig podawanych dożylnie i podskórnie u pacjentów z PNO.

Kryteria włączenia

1) Pacjenci z PNO.

Kryteria wykluczenia

bd

POPULACJA	IVIg	SCIg
Liczba pacjentów		12
Średni wiek w latach (zakres)		29 (5–59)
Odsetek mężczyzn		bd
Odsetek dzieci		bd
Diagnoza		bd
Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)		bd

INTERWENCJA I KOMPARATOR

	IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)		Gamunex (10%)
Średnia dawka miesięczna [mg/kg]	Zgodną z wcześniejszą terapią Ig	
Częstość infuzji na miesiąc	Zgodnie z wcześniejszą terapią	4-8
Okres interwencji	6 mies.	6 mies.

METODYKA

	IVIg → SCIg vs SCIg → IVIg
Schemat badania	Badanie skrzyżowane, pacjenci po randomizacji przez 6 mies. otrzymywali IVIg lub SCIg, a następnie przez kolejne 6 mies. otrzymywali odpowiednio SCIg lub IVIg.
Typ i podtyp badania wg AOTM	II A
Zaprojektowane w celu wykazania	bd
Randomizacja (1 pkt.)	Tak, brak opisu metody
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne
Zaślepienie (0 pkt.)	Brak
Metoda analizy wyników	mITT (wszyscy pacjenci, którzy zostali w badaniu)
Utrata z badania (0 pkt.)	1/12 (8,3%); niejasny opis (nie określono czy pacjent wycofał się z badania w fazie IVIg czy SCIg)
Ocena w skali Jadad	1/5 pkt

Desai 2009 [88]

Lokalizacja badania

Jednośrodkowe

Sponsor badania

Talecris Biotherapeutics Inc.

Parametry oceniane w badaniu

- Liczba ciężkich infekcji bakteryjnych (I-rzędowy PK),
- poziom IgG,
- satysfakcja pacjenta,
- profil bezpieczeństwa.

Badania nRCT

Espanol 2014 [45]

Retrospektywne, ankietowe badanie wpływu PNO oraz terapii substytucyjnej Ig na jakość życia pacjentów, oraz badanie opinii i preferencji pacjentów otrzymujących leczenie IVIg lub SCIg.

Kryteria włączenia

- 1) Aktualnie leczeni standardowo pacjenci z PNO lub opiekunowie/rodzice pacjentów.

Kryteria wykluczenia

bd

POPULACJA	IVIg	SCIg
Liczba pacjentów ^a	160	134
Wiek w latach Mediana (zakres)	bd	bd
Odsetek mężczyzn	143/300 (48%)	
Odsetek dzieci (1–10 lat)	44/300 (15%)	

Diagnoza

CVID (51%), hipogammaglobulinemia (13%), XLA (12%), niedobór podklasy IgG (9%), zespół hiper-IgM (3%) i inne (11%), bd (2%)

Czas od zdiagnozowania choroby [lata] (zakres)

bd

bd

INTERWENCJA I KOMPparator^b

IVIg

SCIg

Produkt leczniczy (stężenie)

bd

bd

Dawka tygodniowa [g] Mediana (zakres)

bd

bd

Częstość infuzji na miesiąc

1 (co 23 dni)

5 (co 6 dni)

Okres interwencji

bd

bd

METODYKA

IVIg vs SCIg

Schemat badania

Pacjenci z PNO zostali zaproszeni do udziału w internetowym kwestionariuszu przez organizacje z różnych krajów, zrzeszone w IPOPI. Wyniki zostały opracowane na podstawie ankiet wypełnionych przez 300 pacjentów.

Kierunek obserwacji

Retrospektywny

Typ i podtyp badania wg AOTM

Ocena wg kryteriów NICE

IV C

4/8 pkt.

Zaprojektowane w celu wykazania

nd

Metoda analizy wyników

Wszyscy pacjenci wypełniający kwestionariusz

Espanol 2014 [45]

Utrata z badania (%)	bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	Baxter Healthcare SA

Parametry oceniane w badaniu

- Aktualnie stosowana terapia,
- osoby podejmujące decyzję o leczeniu,
- częstość infuzji,
- miejsce prowadzenia leczenia,
- satysfakcja z terapii,
- AE związane z terapią,
- wpływ PNO i leczenia na jakość życia.

IPOPI – Międzynarodowe Zrzeszenie Pacjentów Na Rzecz Pierwotnych Niedoborów Odporności (*International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies*).

a) kwestionariusz wypełniło 300 respondentów, z czego 216 stanowili pacjenci a 84 opiekunowie pacjentów.

b) 62% pacjentów stosowało terapię zastępczą, 37% Ig oraz profilaktykę antybiotykami a 1% inne terapie.

IDF 2008 [89]

Retrospektywne badanie opinii i preferencji pacjentów otrzymujących leczenie IVIg lub SCIg.

Kryteria włączenia

1) Pacjenci lub opiekunowie/rodzice pacjentów wybranych losowo z bazy danych IDF, aktualnie leczeni preparatami immunoglobulin (IVIg lub SCIg).

Kryteria wykluczenia

Brak danych

POPULACJA	IVIg	SCIg
Liczba pacjentów	716	239
Wiek w latach Mediana (zakres)	bd	bd
Odsetek mężczyzn	39% ^a	
Odsetek dzieci	18% ^b	
Diagnoza	CVID (77%), agammaglobulinemia (9%), SCID (2%), niedobór IgA (2%), zespół hiper IgM (1%), niedobór podklas Ig (9%), inna diagnoza (3%)	
Czas od zdiagnozowania choroby [lata] (zakres)	bd	bd

INTERWENCJA I KOMPATOR	IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)	bd	bd
Dawka tygodniowa [g] Mediana (zakres)	bd	bd
Częstość infuzji na miesiąc	bd	bd
Okres interwencji	bd	bd

METODYKA

IVIg vs SCIg

Schemat badania

Pacjenci z PNO (całkowita liczba 2500) zostali losowo wybrani z bazy danych IDF. Osoby wybrane do badania zostały poproszone o wypełnienie i odesłanie kwestionariusza. Wyniki opracowano na podstawie 1030 wypełnionych ankiet.

Kierunek obserwacji	Retrospektywny
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV C
Ocena wg kryteriów NICE	5/8 pkt

IDF 2008 [89]

Zaprojektowane w celu wykazania	bd
Metoda analizy wyników	bd
Utrata z badania (%)	bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	Talecris Biotherapeutics

Parametry oceniane w badaniu

- Skuteczność leczenia,
- tolerancja leku,
- działania niepożądane.

- a) Odsetek mężczyzn w grupie 1030 pacjentów.
b) Odsetek dzieci w grupie 1030 pacjentów.

Badania typu „przed-po” (BAS)**Berger 2010 [90]**

Prospektywne badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej, w którym oceniano leczenie SCIg względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali IVIg. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie.

Kryteria włączenia

- 1) Pacjenci, którzy otrzymywali terapię IVIg przynajmniej przez 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania; 2) dostępne wyniki przynajmniej 2 badań poziomu IgG w wieku 3-66 lat.

Kryteria wykluczenia

- 1) Ostre infekcje w czasie bezpośrednio poprzedzającym rozpoczęcie badania; 2) leczenie preparatami krwiopochodnymi innymi niż immunoglobuliny (IV) w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania; 3) neutropenia lub inny istotny klinicznie deficyt układu immunologicznego; 4) deficyt IgA z przeciwciałami anti-IgA; 5) anafilaksja lub inne ciężkie reakcje alergiczne na immunoglobuliny oraz wtórne niedobory odporności.

POPULACJA	IVIg	SCIg
Liczba pacjentów	51	
Średni wiek w latach (SD) (zakres)	37,8 (19,4) (3-66)	
Odsetek mężczyzn	21/51 (41,2%)	
Odsetek dzieci	9/51 (17,6%)	
Diagnoza	CVID (64,7%), wrodzona hipoagammaglobulinemia (21,6 %), zespół hiper IgM (2%), inna diagnoza (11,8 %)	
Czas od zdiagnozowania choroby [lata] (zakres)	4,8 (4,79)	

INTERWENCJA I KOMPparator	IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)	bd	Vivaglobin (16%)
Dawka miesięczna mg/kg	bd	400-800
Częstość infuzji na miesiąc	bd	3-8
Okres interwencji	≥12 mies.	12 mies.

METODYKA

Schemat badania	IVIg → POCZĄTEK BADANIA → SCIg Pacjenci z PNO, którzy byli leczeni IVIg rozpoczęli terapię SCIg w domu. Obserwacja prowadzona była przez 12 miesięcy.
Kierunek obserwacji	Prospektywno-retrospektywny
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A

Berger 2010 [90]	
Ocena wg kryteriów NICE	5/8 pkt.
Zaprojektowane w celu wykazania	bd
Metoda analizy wyników	Pacjenci, którzy leczeni byli przez 12 miesięcy bez odstępstw od protokołu (populacja PP), wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (populacja FAS)
Utrata z badania (%)	6/51 (11,8)
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe
Sponsor badania	bd
Parametry oceniane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Jakość życia, • infekcje, • poziom IgG, • działania niepożądane.

Bezrodnik 2013 [91]	
Prospektywne obserwacyjne badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej, w którym oceniano leczenie SCIg względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali IVIg. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie.	

Kryteria włączenia

1) Leczenie za pomocą IVIg przez co najmniej 12 miesięcy w okresie poprzedzającym rekrutację do badania; 2) stabilny poziom IgG \geq 500 mg/dl.

Kryteria wykluczenia

1) Chroniczne infekcje, włączając wirusowe zapalenie wątroby typu B i C oraz zakażenie wirusem HIV-1.

POPULACJA	IVIg/SCIg
Liczba pacjentów	15
Średni wiek w latach (SD) (zakres)	10,6 (3,7) (5,2-17,2)
Odsetek mężczyzn	11/15 (73%)
Odsetek dzieci	100%
Diagnoza	CVID (33%); agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X (XLA) (20%), ciężka agammaglobulinemia (13%); selektywne niedobory przeciwciał (SAD) (33%)
Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)	bd

INTERWENCJA I KOMPparator	IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)	bd	Beriglobina P (16%)
Średnia dawka miesięczna [mg/kg]	556	139 × 4 tyg.
Częstość infuzji na miesiąc	1	4
Okres interwencji	\geq 12 mies. (w analizie danych uwzględniono okres 36 tyg.)	36 tyg.

METODYKA

Schemat badania	IVIg → POCZĄTEK BADAŃIA → SCIg Pacjenci leczeni standardowo w szpitalu za pomocą IVIg. Wyniki dotyczące fazy IVIg zebrano na podstawie analizy dokumentacji w ciągu 36 tygodni poprzedzających rozpoczęcie badania. Następnie pacjenci rozpoczęli leczenie za pomocą SCIg, prowadzone w domu. Obserwację prowadzono przez kolejne 36 tygodni.
-----------------	--

Bezrodnik 2013 [91]	
Kierunek obserwacji	Prospektywno-retrospektywny
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A
Ocena wg kryteriów NICE	6/8 pkt
Zaprojektowane w celu wykazania	bd
Metoda analizy wyników	Pacjenci, którzy otrzymali wszystkie iniekcje
Utrata z badania (%)	2/15 (13%) podano dokładne przyczyny utraty obydwu pacjentów
Lokalizacja badania	Wielkośrodkowe
Sponsor badania	CLS Behring
Parametry oceniane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Poziom immunoglobulin w surowicy, • ciężkie infekcje bakteryjne, • AE, • ogólny stan zdrowia.

Empson 2012 [92]

Prospektywne badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej, w którym oceniano leczenie SCiG względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali IVIg. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie.

Kryteria włączenia

1) Pacjenci (kobiety i mężczyźni, wiek powyżej 3 roku życia) z XLA, CVID i hipogamaglobulinemią, otrzymujący terapię zastępczą immunoglobulinami w dawce 0,2-0,6 g/kg/miesiąc przez ostatnie 6 mies.; 2) Pacjenci, u których poziom immunoglobuliny G (IgG) przed badaniem wynosił ≥ 5 g/L.

Kryteria wykluczenia

1) Czas od zdiagnozowania choroby poniżej 6 mies.; 2) Nadwrażliwość lub poważne efekty niepożądane w trakcie poprzedzającej terapii z zastosowaniem immunoglobulin 3) Terapia immunosupresyjna (niekwalifikujące dawki steroidów, przyjmowane wlewnie lub doustnie np. prednizolon, zostały dopuszczone)

POPULACJA	IVIg/ SCiG	
Liczba pacjentów	35	
Wiek w latach mediana (zakres)	41,09 (8,3-67,7)	
Odsetek mężczyzn	15/35 (42,9%)	
Odsetek dzieci	5/35 (14,3%)	
Diagnoza	CVID (94,3%), XLA (5,7%)	
Czas od zdiagnozowania choroby [lata] (zakres)	6 (1-30)	
INTERWENCJA I KOMPparator	IVIg	SCiG
Produkt leczniczy (stężenie)	bd	Evogam (16%)
Dawka tygodniowa [g] Mediana (zakres)	bd	6,7 (3-13,5)
Częstość infuzji na miesiąc	1	4
Miejsce prowadzenia terapii	bd	dom
Okres interwencji	≥ 6 mies.	2 tyg. (wash-in / wash-out) + 2 tyg. ocena skuteczności

METODYKA

Schemat badania: IVIg → POCZĄTEK BADANIA → SCiG

Empson 2012 [92]

Pacjenci leczeni IVIg (jeden pacjent otrzymywał SCIg) wybrani do badania rozpoczęli terapię SCIg (*wash-out/wash-in* 12 tygodni). Przez kolejne 24 tygodnie poddawani byli leczeniu. Obserwację kontynuowano przez kolejne 30 dni po zakończeniu badania.

Kierunek obserwacji	Prospektywno-retrospektywny
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A
Ocena wg kryteriów NICE	6/8 pkt
Zaprojektowane w celu wykazania	bd
Metoda analizy wyników	Pacjenci, którzy odbyli wszystkie wyznaczone w badaniu wizyty i nie mieli istotnych zmian w protokole (populacja PP), pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku (populacja ITT)
Utrata z badania (%)	Brak utraty z badania
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	CSL Limited, Australia
Parametry oceniane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Ciężkie infekcje bakteryjne, • infekcje ogółem, • nieobecności w pracy i szkole, • jakość życia, • zdarzenia niepożądane, • parametry farmakokinetyczne, • hospitalizacje.

Fasth 2007 [93, 94]

Prospektywne badanie jednoramienne, w którym oceniano leczenie SCIg względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali IVIg. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie.

Kryteria włączenia

1) dzieci w wieku 1-18 lat; 2) zdiagnozowane PI; 3) wcześniejsze leczenie z zastosowaniem IVIg; 4) stabilny poziom IgG >5 g/l.

Kryteria wykluczenia

1) Krwawienia wymagające leczenia; 2) drgawki; 3) postępująca choroba z przewidywaną długością życia <24 miesięcy; 4) nadwrażliwość na badany lek lub jakiegokolwiek składnik leku; 5) brak umiejętności samodzielnego wykonywania infuzji SCIg (16%).

POPULACJA	IVIg/SCIg	
Liczba pacjentów	12	
Wiek w latach mediana (zakres)	10,9 (1,7-17,1)	
Odsetek mężczyzn	10/12 (83,3%)	
Odsetek dzieci	12/12 (100%)	
Diagnoza	Hipogammaglobulinemia (33,3%), niedobór podklas IgG/IgG2 (25%), niedobór podklas IgG i IgA (8,3%), CVID (8,3%), zespół hiper IgM sprzężony z chromosomem X (defekt CD40L) (8,3%), DiGeorge syndrome (8,3%), XLA (8,3%)	
Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)	bd	
INTERWENCJA I KOMPparator	IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)	bd	Subcuvia (16%)
Dawka miesięczna mediana (zakres) [mg/kg]	448,5 (81,0-763,0)	109 (56-159) × 4 tyg.

Fasth 2007 [93, 94]		
Częstość infuzji na miesiąc	1	2-8
Okres interwencji	3 lata + 6 tyg. w ramach badania	6 mies.
METODYKA		
IVIg → POCZĄTEK BADANIA → SCiG		
Schemat badania	<p>Pacjenci leczeni standardowo w szpitalu za pomocą IVIg, w momencie rozpoczęcia badania kontynuowali leczenie IVIg przez ok. 6 tygodni a następnie przegrali leczenie IVIg i rozpoczęli terapię w domu za pomocą SCiG (16%), którą kontynuowali przez 6 miesięcy.</p>	
Kierunek obserwacji	Prospektywne-retrospektywne	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A	
Ocena wg kryteriów NICE	5/8 pkt	
Zaprojektowane w celu wykazania	bd	
Metoda analizy wyników	Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedna dawkę leku	
Utrata z badania (%)	0/12 (0%)	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe	
Sponsor badania	Baxter Healthcare	

Parametry oceniane w badaniu

- Parametry fizjologiczne,
- badania hematologiczne i biochemiczne,
- zdarzenia niepożądane,
- ocena jakości życia,
- infekcje ogółem i ciężkie,
- poziom IgG,
- preferencje pacjenta.

Gardulf 2004 [95–97]		
<p>Prospektywne, wielośrodkowe, badanie jednoramienne, w którym oceniano jakość życia oraz satysfakcję z leczenia podczas terapii SCiG w domu, względem okresu wyjściowego podczas którego pacjenci stosowali IVIg w szpitalu. W badaniu 79% pacjentów przed rozpoczęciem badania stosowało terapię IVIg w szpitalu, w analizie klinicznej zostaną przedstawione wyniki wyłącznie dla tej grupy pacjentów. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie.</p>		
Kryteria włączenia		
<p>1) Diagnoza PNP wg kryteriów IUIS 1999; 2) wiek 2–75 lat; 3) terapia IVIg lub SCiG przez ≥ 6 mies.; 4) stabilny poziom IgG (≥ 5 g/l) przed włączeniem do badania; 5) brak innych poważnych przewlekłych chorób; 6) chęć oraz zdolność do wypełnienia kwestionariusza.</p>		
Kryteria wykluczenia		
<p>1) Reakcje anafilaktyczne po podaniu IgG w przeszłości; 2) wirusowe zapalenie wątroby (typu A, B lub C) lub HIV.</p>		
POPULACJA	IVIg/SCiG	
	Dzieci (2-11 lat / < 14 lat)	Dorośli (≥ 12 lat / ≥ 14 lat)
Liczba pacjentów	16 / 15 ^a	44 ^b / 32 ^{c, d}
Mediana wieku w latach (zakres)	7,3 (3–11) / 7 (3–13)	30 (13–74) / 33,5 (14–74)
Odsetek mężczyzn	100%	21/41 (61,4%) / 20/32 (62,5%)
Odsetek dzieci (<12/14 lat)	100%	0%

Gardulf 2004 [95–97]

Diagnoza	CVID (12,5%/20%), niedobór podklas IgG (12,5%/13,3%), inne (75%/66,7%)	CVID (78,1%/75%), niedobór podklas IgG (0%/0%), inne (21,9%/25%)
Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)	10,3 (8,6) lat	
INTERWENCJA I KOMPARATOR	IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)	bd	Vivaglobin (16%)
Średnia dawka miesięczna [mg/kg]	200–600	200–600
Częstość infuzji na miesiąc	1	4
Okres interwencji	≥ 6 mies.	10 mies.

METODYKA

	SCIg lub IVIg → POCZĄTEK BADANIA → SCIg	
Schemat badania	Pacjenci przed rozpoczęciem badania stosowali leczenie IVIg w szpitalu lub SCIg przez ≥ 6 mies., a następnie przez 10 mies. wszyscy stosowali leczenie SCIg w domu.	
Kierunek obserwacji	Prospektywno-retrospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A	
Ocena wg kryteriów NICE	7/8 pkt	
Zaprojektowane w celu wykazania	Nie niższej skuteczności (<i>non-inferiority</i>) terapii SCIg w odniesieniu do poziomu IgG (oddzielnie dla populacji dzieci i dorosłych)	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: w odniesieniu do pacjentów, którzy ukończyli badanie i otrzymali wszystkie 43 dawki; Bezpieczeństwo: w odniesieniu do wszystkich pacjentów	
Utrata z badania (%)	11/58 (19,0%); przyczyny opisane prawidłowo	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Sponsor badania	ZLB Behring GmbH	
Parametry oceniane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Jakość życia, • satysfakcja z leczenia, • preferencje pacjenta, • poziom IgG, • infekcje, • nieobecność w szkole/pracy, • profil bezpieczeństwa. 	

- a) Do badania włączono 17 pacjentów, jednak 2 wykluczono z analizy ze względu na spóźnienie oceny w momencie rozpoczęcia badania (1 pacjent) i po 6 mies. (1 pacjent).
- b) 33 pacjentów (z czego w analizie skuteczności uwzględniono 27) przed rozpoczęciem badania stosowało terapię IVIg, jednak w publikacji nie podano charakterystyki wyjściowej dla tej grupy pacjentów.
- c) Do badania włączono 41 pacjentów, jednak 5 wykluczono z analizy ze względu na spóźnienie oceny w momencie rozpoczęcia badania (1 pacjent) i po 6 mies. (2 pacjentów) oraz po 10 mies. (2 pacjentów), z kolei 3 zakończyło udział w badaniu przed dokonaniem oceny po 6 mies. badania.
- d) 22 pacjentów (69%) przed rozpoczęciem badania stosowało terapię IVIg, jednak w publikacji nie podano charakterystyki wyjściowej dla tej grupy pacjentów.

Gaspar 1998 [98]

Prospektywne badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej, w którym oceniano leczenie SCIg względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali SCIg (ramię A) lub IVIg (ramię B). Wyniki uzyskane dla grupy A nie zostały uwzględnione w opracowaniu, ponieważ nie wchodziły w zakres analizy. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie.

Kryteria włączenia

	bd
--	----

Gaspar 1998 [98]**Kryteria wykluczenia**

bd

POPULACJA**IVIg/SCIg**

Liczba pacjentów

26

Wiek w latach

1,5 mies.-15 lat

Odsetek mężczyzn

17/26 (65,4%)

Odsetek dzieci

26/26 (100%)

Diagnoza

SCID (3,8%); CVID (11,5%), XLA (11,5%), pánhipogammaglobulinemia (27%); niedobór podklas IgG (15,4%); zasocjowany z niedoborem IgA i IgM (19,2%) oraz z enetropią (11,5%)

Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)

bd

INTERWENCJA I KOMPARATOR**IVIg****SCIg**

Produkt leczniczy (stężenie)

bd

Gammaglobulin (16%)

Średnia dawka tygodniowa [mg/kg] (zakres)

bd

160 mg/kg/tydzień (70-260)

Częstość infuzji na miesiąc

bd

3-8

Okres interwencji

bd

bd

METODYKA

IVIg → POCZĄTEK BADANIA → SCIg

Schemat badania

Pacjenci leczeni IVIg lub SCIg. W momencie rozpoczęcia badania otrzymywali SCIg, brak danych nt. długości stosowania SCIg w ramach badania.

Kierunek obserwacji

Prospektywno-retrospektywny

Typ i podtyp badania wg ACNM

Ocena wg kryteriów NICE

4/8 pkt

Zaprojektowane w celu wykazania

bd

Metoda analizy wyników

bd

Utrata z badania (%)

bd

Lokalizacja badania

Jednoośrodkowe

Sponsor badania

bd

Parametry oceniane w badaniu

- Satisfakcja z leczenia,
- poziom immunoglobulin.

Jolles 2011 [99-101]

Prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte badanie jednoramienne fazy III, w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę preparatu Hizentra (SCIg). 59% pacjentów przed włączeniem do badania stosowało terapię IVIg; w analizie klinicznej przedstawiono wyniki wyłącznie dla tej grupy pacjentów. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie.

Kryteria włączenia

Jolles 2011 [99–101]

1) Wiek 2–65 lat lub 16–65 w UK; 2) CVID lub XLA wg kryteriów PAGID (*Pan American Group for Immunodeficiency*) i ESID (*European Society for Immunodeficiency*) lub autosomalna recesywna agammaglobulinemia; 3) IVIg podawana co 3–4 tyg. lub SCIg raz na tydzień przez ≥ 6 mies. w miesięcznej dawce 0,2–0,8 g/kg; 4) poziom IgG ≥ 5 g/l w co najmniej 3 udokumentowanych pomiarach; 5) rentgen lub tomografia komputerowa klatki piersiowej uzyskany w ciągu 1 roku przed włączeniem do badania; 6) ujemny wynik testu ciążyowego; 7) stosowanie antykoncepcji w przypadku kobiet.

Kryteria wykluczenia

1) Brak wcześniejszej terapii substytucyjnej Ig; 2) ciężka infekcja bakteryjna podczas skriningu; 3) nowotwory ukł. limfoidalnego; 4) alergie lub ciężkie reakcje po podaniu Ig i innych produktów krwiopochodnych związane z wysokim stężeniem przeciwciał anti-IgA; 5) hiperprolinemia; 6) hipoalbuminemia; 7) enteropatia z utratą białek; 8) istotny białkomocz; 9) leczenie steroidami (doustne lub pozajelitowe, w dobowej dawce ≥ 15 mg/kg w przeliczeniu na prednizon) lub innymi immunosupresantami układowymi; 10) inne czynniki wpływające na ocenę leku lub przebieg badania; 11) ciąża, karmienie piersią lub planowanie zajścia w ciążę w trakcie badania

POPULACJA	IVIg/SCIg	
Liczba pacjentów	46 ^{a, b}	
Średni wiek w latach (SD) / mediana [zakres]	21,5 (15,6) / 16,5 (3-60)	
Odsetek mężczyzn	31/46 (67,4%)	
Odsetek dzieci (2–15 lat)	22/46 (47,8%)	
Diagnoza	CVID (60,9%), XLA (37,0%), ARAG (2,2%)	
Mediana czasu od zdiagnozowania choroby	CVID: 3,4 lat; XLA: 7,2 lat; ARAG: 4 lata	
INTERWENCJA I KOMPparator	IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)	bd	Hizentra (20%)
Średnia dawka miesięczna [mg/kg]	526 ^c	474,8 ^d
Częstość infuzji na miesiąc	Co 3-4 tyg.	4
Okres interwencji	≥ 6 mies.	12 tyg. (<i>wash-in / wash-out</i>) + 28 tyg. ocena skuteczności
METODYKA		
Schemat badania	SCIg lub IVIg → POCZĄTEK BADANIA → SCIg	
Kierunek obserwacji	Prospektywno-retrospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A	
Ocena wg kryteriów NICE	7/8 pkt.	
Zaprojektowane w celu wykazania	bd	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT (wszyscy pacjenci stosujący preparat Hizentra podczas <i>efficacy period</i>). Bezpieczeństwo: wszyscy pacjenci przyjmujący preparat Hizentra, niezależnie od okresu badania	
Utrata z badania (%)	8/51 (15,7%) ^e ; przyczyny opisane prawidłowo	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Sponsor badania	CSL Behring AB	

Jolles 2011 [99–101]

Parametry oceniane w badaniu

- Farmakokinetyka,
- Poziom IgG
- Infekcje,
- nieobecność w szkole/pracy,
- hospitalizacje,
- satysfakcja z leczenia (TSQM),
- Profil bezpieczeństwa.

- a) 27 (59%) pacjentów przed włączeniem do badania stosowało IVIg, jednak w publikacji nie podano charakterystyki wyjściowej dla tej grupy pacjentów;
- b) Do badania włączono 51 pacjentów (31 uprzednio przyjmujących IVIg) spośród których 46 ukończyło pierwszy okres badania (*wash-in / wash-out*);
- c) Średnia dawka tygodniowa u pacjentów stosujących IVIg przed włączeniem do badania wynosiła 381,5 mg/kg (SD: 50,0);
- d) Średnia dawka tygodniowa wynosiła 116,7 mg/kg (zakres: 117,0–120,7);
- e) W grupie uprzednio stosującej IVIg: 7/31 (22,6%).

Kanegane 2014 [103, 104]

Prospektywne badanie jednoramienne fazy III, w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo, tolerancję oraz farmakokinetykę SCIg (IgPro20) względem IVIg.

Kryteria włączenia

- 1) Mężczyźni i kobiety w wieku ≤ 75 lat z PNO, wymagający leczenia substytucyjnego IgG; 2) co najmniej 3 dawki IVIg podawanej co 3–4 tyg. w stabilnej dawce (dopuszczano odstępstwo $\pm 10\%$); 3) świadoma zgoda na udział w badaniu; 4) by zostać zakwalifikowani do otrzymywania SCIg, poziom IgG w osoczu pacjentów musiał wynosić ≤ 4 g/l w czasie między skринingiem a 3. dawką IVIg.

Kryteria wykluczenia

- 1) Nowo zdiagnozowana PNO (pacjenci niestosujący wcześniej terapii substytucyjnej IgG); 2) ciężka infekcja bakteryjna w trakcie skринingu (zapalenie płuc, bakteremia / posocznica, zapalenie szpiku / septyczne zapalenie stawów, bakteryjne zapalenie opon mózgowych, ropień trzewny); 3) nowotwór złośliwy komórek limfatycznych obecnie lub w wywiadzie (białaczka limfocytowa, chłoniak nieziarnicy, niedobór odporności z grasiczakiem); 4) reakcje alergiczne lub inne poważne reakcje po podaniu Ig lub innych produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 mies.; 5) ciąża lub karmienie piersią, nie stosowanie odpowiedniej antykoncepcji lub ciąża planowana w czasie trwania badania; 6) pozytywny wynik testu na HIV-1, HIV-2, WZW-C lub WZW-B; 7) udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 3 mies.; 8) oddawanie krwi w ciągu ostatniego mies. (200 ml), 3 mies. (400 ml) lub częściej oddania krwi w trakcie trwania badania; 9) hiperoplinenia; 10) hipalbuminemia; 11) enteropatie z utratą białek; 12) białkomocz; 13) udokumentowana hemofilia lub trombocytopenia.

POPULACJA	IVIg/SCIg	
Liczba pacjentów	25 ^a	
Średni wiek w latach (zakres)	19,0 (3–58)	
Odsetek mężczyzn	14/21 (66,7%)	
Odsetek dzieci (≤ 16 lat)	8/21 (38,1%)	
Diagnoza	CVID (42,9%), XLA (52,4%), ARAG (0%), zespół hiper-IgM (4,8%)	
Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)	bd	
INTERWENCJA I KOMPparator	IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)	Hizentra (20%)	
Średnia dawka miesięczna [mg/kg]	77,3	87,8
Częstość infuzji na miesiąc	Co 3–4 tyg.	4
Miejsce prowadzenia terapii	bd	bd
Okres interwencji	9–12 tyg.	12 tyg. (<i>wash-in / wash-out</i>) + 12 tyg. ocena skuteczności
METODYKA		
Schemat badania	POCZĄTEK BADANIA → IVIg → SCIg	

Kanegane 2014 [103, 104]

Pacjenci otrzymali 3 dawki IVIg w odstępach 3–4 tyg., a następnie byli przełączani na SCiG przez okres 24 tyg. (przez pierwsze 12 tyg. faza wash-in / wash-out, następnie 12 tyg. faza oceny skuteczności).

Kierunek obserwacji

Prospektywny

Typ i podtyp badania wg AOTM

IV A

Ocena wg kryteriów NICE

6/8 pkt

Zaprojektowane w celu wykazania

bd

Metoda analizy wyników

Skuteczność:

ITT – wszyscy pacjenci otrzymujący SCiG w okresie oceny skuteczności
 PPS (Per Protocol Set) – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 6 dawek IVIg w 3 do 4 tygodniowych odstępach (przed badaniem i w okresie stosowania IVIg), a następnie SCiG podawany raz w tygodniu, przynajmniej do tygodnia 16, z przynajmniej 1 udokumentowanym poziomem IgG w osoczu w okresie oceny skuteczności.

Bezpieczeństwo:

AT (All treated set) – wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę IgG (IVIg lub SCiG).

Utrata z badania (%)

1/25 (4,0%); opis prawidłowy

Lokalizacja badania

Wieloośrodkowe

Sponsor badania

CSL Behring

Parametry oceniane w badaniu

- Poziom IgG (pierwszorzędowy PK),
- Infekcje,
- Hospitalizacje
- Nieobecność w szkole/pracy,
- Czas antybiotykoterapii,
- Profil bezpieczeństwa.

WZW-B – wirusowe zapalenie wątroby typu B; WZW-C – wirusowe zapalenie wątroby typu C.

a) do badania włączono 25 pacjentów, charakterystykę populacji przedstawiono dla 21 pacjentów wg analizy zgodnej z protokołem (PPS, per protocol set), dla której w dokumencie przedstawiano wyniki dotyczące skuteczności.

Kittner 2006 [102]

Retrospektywne badanie kwestionariuszowe, w którym oceniano nastawienie pacjentów w stosunku do terapii SCiG w domu. Do badania włączano 1) pacjentów aktualnie stosujących SCiG, którzy uprzednio otrzymywali IVIg oraz 2) pacjentów aktualnie stosujących IVIg i potencjalnie zdolnych do podjęcia terapii SCiG w warunkach domowych.

W analizie klinicznej zostaną przedstawione wyniki wyłącznie dla grupy pacjentów mających doświadczenie w stosowaniu zarówno SCiG, jak i IVIg. Grupa druga została wykluczona z analizy, ponieważ obejmowała pacjentów mających doświadczenie w stosowaniu IVIg i wyrażających jedynie swoje hipotetyczne odczucia w odniesieniu do terapii SCiG.

Kryteria włączenia

1) Pacjenci regularnie odwiedzający przychodnię w Hanowerze lub Freiburgu; 2) pacjenci otrzymujący terapię SCiG w domu lub potencjalnie zdolni do takiej terapii; 3) w przypadku pacjentów aktualnie otrzymujących SCiG, warunkiem włączenia do badania było stosowanie uprzednio terapii IVIg.

Kryteria wykluczenia

bd

POPULACJA**IVIg/SCiG**

Liczba pacjentów

33

Średni wiek w latach (SD)

37 (9,1)

Odsetek mężczyzn

17/33 (51,5%)

Odsetek dzieci

bd

Diagnoza^a

CVID (78,7%), izolowany niedobór podklas IgG (1,6%), XLA (3,3%), zespół hiper-IgM (1,6%), bd (14,8%)

Kittner 2006 [102]		
Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)	bd	bd
INTERWENCJA I KOMPARATOR	IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)	bd	bd
Średnia (SD) dawka w ciągu 12 tyg. [g]	bd	76,7 (30,7)
Częstość infuzji na miesiąc	bd	bd
Okres interwencji	82,9 ± 88,4 mies.	11,4 ± 5,2 mies.

METODYKA

IVIg → SCIg → POCZĄTEK BADAŃ	
Schemat badania	Pacjenci stosujący SCIg w chwili otrzymania kwestionariusza, przyjmowali tą terapię przez średnio 11,4 ± 5,2 mies., a wcześniej przez 82,9 ± 88,4 mies. stosowali IVIg.
Kierunek obserwacji	Retrospektywny
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV C
Ocena wg kryteriów NICE	5/8 pkt
Zaprojektowane w celu wykazania	bd
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do wszystkich pacjentów
Utrata z badania (%)	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe
Sponsor badania	Baxter, German Research Council (GR1617/3 oraz SFB620 projekt C2)

Parametry oceniane w badaniu

- Częstość infekcji,
- Nastawienie pacjentów do SCIg,
- Profil bezpieczeństwa.

W odniesieniu do diagnozy przedstawiono dane dla całej populacji uwzględnionej w badaniu; dane dla analizowanego ramienia nie były dostępne.
WZW-B – wirusowe zapalenie wątroby typu B; WZW-C – wirusowe zapalenie wątroby typu C.

Ochs 2006 [105, 106]

Prospektywne, wielośrodkowe, otwarte badanie jednoramienne, w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo oraz tolerancję terapii SCIg względem okresu wyjściowego podczas którego pacjenci stosowali IVIg.

Kryteria włączenia

1) Diagnoza PNP; 2) terapia IVIg przez ≥ 4 mies.; 3) wiek ≥ 2 lat; 4) masa ciała ≥ 10 kg.

Kryteria wykluczenia

1) Wirusowe zapalenie wątroby (typu A, B lub C) lub HIV; 2) zaburzenia krzepnięcia krwi; 3) przyjmowanie leków immunosupresyjnych; 4) nadużywanie alkoholu lub narkotyków w wywiadzie; 5) ciąża, karmienie piersią lub brak antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym.

POPULACJA	IVIg/SCIg
Liczba pacjentów	65 ^a
Średni wiek w latach (SD) (zakres)	33,9 (15,2) (2- >65)
Odsetek mężczyzn	37/65 (57%)
Odsetek dzieci (2-15 lat)	10/65 (15,4%)
Diagnoza	CVID (78%), XLA (22%)

Ochs 2006 [105, 106]

Mediana czasu od zdiagnozowania choroby	bd	
INTERWENCJA I KOMPparator	IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)	bd	Vivaglobin (16%)
Średnia dawka miesięczna [mg/kg]	464,4 ^b	632 ^c
Częstość infuzji na miesiąc	2–4	4
Okres interwencji	3-4 tyg.	12 tyg. (<i>wash-in / wash-out</i>) + 52 tyg. ocena skuteczności

METODYKA

POCZĄTEK BADANIA → IVIg → SCIg

Schemat badania	Pacjenci przed rozpoczęciem badania stosowali leczenie IVIg przez ≥ 4 mies. Badanie składało się z 3 faz: 1) wstępna trwająca 3–4 tyg. podczas której pacjenci stosowali IVIg; 2) SCIg: 12-tyg. faza <i>wash-in / wash-out</i> ; 3) SCIg: ocena skuteczności (52 tyg.).
Kierunek obserwacji	Prospektywny
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A
Ocena wg kryteriów NICE	6/8 pkt
Zaprojektowane w celu wykazania	bd
Metoda analizy wyników	Skuteczność: PP (wszyscy pacjenci, którzy ukończyli 12-mies. fazę oceny skuteczności); Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną infuzję SCIg)
Utrata z badania (%)	17/68 (25%); niejasny opis przyczyn
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	ZLB Behring
Parametry oceniane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Infekcje, • nieobecność w szkole/pracy, • hospitalizacje • profil bezpieczeństwa, • jakość życia, • satysfakcja z leczenia, • preferencje pacjenta.

a) Do badania włączono 68 pacjentów, spośród których 3 nie przyjęło ani jednej dawki SCIg.

b) Średnia dawka tygodniowa przed włączeniem do badania: 116,1 mg/kg (SD: 41,9).

c) Średnia dawka tygodniowa wynosi 158 mg/kg (zakres: 155–165).

Pac 2005 [107]

Prospektywne badanie jednoramienne, w którym oceniano bezpieczeństwo, tolerancję oraz skuteczność SCIg względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali IVIg.

Kryteria włączenia

1) Pacjenci ze stwierdzonym niedoborem odporności.

Kryteria wykluczenia

bd

POPULACJA	IVIg/SCIg
Liczba pacjentów	15
Średni wiek w latach (zakres)	9,7 (3,8–25)

Pac 2005 [107]			
Odsetek mężczyzn	11/15 (73,3%)		
Odsetek dzieci	bd		
Diagnoza	XLA (60%), CVID (20%), NBS (13,3%), THI (6,7%)		
Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)	bd	bd	
INTERWENCJA I KOMPARATOR		IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)	Endobulin, Sandoglobulin, Flebogamma		Beriglobin (16%)
Średnia dawka miesięczna (zakres) mg/kg	400 (300–500)		400 ^a
Częstość infuzji na miesiąc	Co 3–4 tyg.		4
Okres interwencji	12 mies.		13,5 mies. (3–18).
METODYKA			
Schemat badania	POCZĄTEK BADANIA → IVIg → SCiG Pacjenci przez 12 mies. stosowali IVIg, a następnie byli przełączani na terapię SCiG, która trwała średnio 13,5 mies. (3–18).		
Kierunek obserwacji	Prospektywny		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A		
Ocena wg kryteriów NICE	3/8 pkt		
Zaprojektowane w celu wykazania	bd		
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do wszystkich pacjentów		
Utrata z badania (%)	0/15 (0%)		
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe		
Sponsor badania	Badanie finansowane ze źródeł niekomercyjnych (grant europejski: EUROPOLICY-PID SP23-CT-2005-006411 oraz granty krajowe: 2P05E 111 26 i PBZ-KBN-119/P05/04)		
Parametry oceniane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Poziom Ig, • parametry biochemiczne i hematologiczne, • infekcje, • profil bezpieczeństwa. 		
a) Średnia dawka tygodniowa 100 mg/kg (zakres: 69,5–145).			
Shapiro 2010 [108–111]			
Retrospektywne badanie jednoramienne, w którym oceniano dwie formy podania SCiG: za pomocą pompy oraz w szybkim wstrzyknięciu. 43% pacjentów zostało przełączonych z terapii IVIg na SCiG i w analizie przedstawiono wyniki wyłącznie dla tej grupy.			
Kryteria włączenia			
1) Diagnoza PNO; 2) co najmniej 1 dawka SCiG w okresie styczeń 2006 – listopad 2011; 3) pacjenci nie stosujący wcześniej terapii substytucyjnej Ig lub przełączeni z terapii IVIg na SCiG.			
Kryteria wykluczenia			
bd			
POPULACJA	IVIg/SCiG		
	BMI < 30 kg/m ²	BMI ≥ 30 kg/m ²	Ogółem
Liczba pacjentów	133 (57) ^a	40 (17) ^a	173 (74) ^a

Shapiro 2010 [108–111]			
Średni wiek w latach (zakres)	20 (0–67)	40 (3–67)	24,3 (0,1–67)
Odsetek mężczyzn	68/133 (51,1%)	12/40 (30,0%)	80/173 (46,2%)
Odsetek dzieci (0–18 lat)	bd	bd	96/173 (55,5%)
Diagnoza	Hipogammaglobulinemia (48%), CVID (38,2%), wrodzona hipogammaglobulinemia (3,5%), inne (10,4%)		
Mediana czasu od zdiagnozowania choroby	bd		

INTERWENCJA I KOMPARATOR	IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)	Vivaglobin (16%)	Pizentra (16% lub 20%)
Średnia dawka miesięczna [mg/kg]	630 / 540 ^b	570 / 530 ^b
Częstość infuzji	1	4
Okres interwencji	bd	35,2 mies. (0,0-63,0)

METODYKA	
IVIg → SCIg → POCZĄTEK BADANIA	
Schemat badania	Pacjenci otrzymujący terapię IVIg lub nieleczeni rozpoczęli leczenie SCIg. Średni okres obserwacji po przełączeniu pacjentów na SCIg wynosił 35,2 mies. (0,0-63,0).
Kierunek obserwacji	Retrospektywny
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV C
Ocena wg kryteriów NICE	5/8 pkt
Zaprojektowane w celu wykazania	bd
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do pacjentów dla których dostępne były dane
Utrata z badania (%)	10/173 (5,8%); przyczyny opisane prawidłowo.
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe
Sponsor badania	CSL Behring

Parametry oceniane w badaniu

- Poziom IgG,
- Dawka,
- Profil bezpieczeństwa.

a) W nawiasie podano liczbę przełączonych z terapii IVIg na SCIg.
 b) W grupie BMI <30 kg/m² / ≥30 kg/m².

Thépot 2010 [112]	
Prospektywne badanie jednoramienne, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo SCIg w obniżonej dawce względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali IVIg. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie.	
Kryteria włączenia	
1) Zdiagnozowana pierwotna hipogammaglobulinemia; 2) stabilna terapia IVIg przez ≥ 1 rok.	
Kryteria wykluczenia	
bd; 10 pacjentów zostało wyłączonych z badania ze względu na problemy językowe, wiek, niski IQ, problemy logistyczne.	
POPULACJA	IVIg/SCIg
Liczba pacjentów	65
Średni wiek w latach (zakres)	43,8 (15-73)

Thépot 2010 [112]		
Odsetek mężczyzn	bd	
Odsetek dzieci (<15 lat)	0%	
Diagnoza	CVID (81,5%), niedobór podklas Ig (6,2%), zespół Goog'a (4,6%), XLA (4,6%), zespół hiper-IgM typu I (1,5%), zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X (1,5%)	
Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)	bd	
INTERWENCJA I KOMPARATOR	IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (steżenie)	bd	Substytia, Gammanorm, Vivaglobin (16-16,5%)
Średnia dawka miesięczna [mg/kg]	604 ^a	432 ^b
Częstość infuzji na miesiąc	1-2	4
Okres interwencji	≥ 12 mies.	12 mies.
METODYKA		
Schemat badania	IVIg → POCZĄTEK BADANIA → SCiG	
Kierunek obserwacji	Prospektywno-retrospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A	
Ocena wg kryteriów NICE	6/8 pkt	
Zaprojektowane w celu wykazania	bd	
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do pacjentów, którzy ukończyli 12-mies. okres badania	
Utrata z badania (%)	5/65 (7,7%); przyczyny opisane prawidłowo	
Lokalizacja badania	Jednoosrodkowe	
Sponsor badania	bd	
Parametry oceniane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Dawka Ig i poziom IgG, • Profil bezpieczeństwa, • Hospitalizacje. 	

a) Średnia dawka tygodniowa wynosi 151 mg/kg (zakres: 77-454).

b) Średnia dawka tygodniowa wynosi 108 mg/kg (zakres: 62-174).

Wasserman 2010 [113, 114]	
Prospektywne, otwarte badanie jednoramienne, w którym oceniano przydatność współczynnika konwersji dawki dla przejścia z terapii IVIg na SCiG u pacjentów z PNO.	
Kryteria włączenia	
1) Potwierdzona diagnoza PNO trwająca od co najmniej 6 mies.; 2) wiek 13–75 lat; 3) terapia IgG obecnie lub w wywiadzie; 4) poziom IgG ≥ 5 mg/ml w ciągu ostatnich 3 mies. podczas terapii Ig.	
Kryteria wykluczenia	
1) Obecność schorzeń mogących powodować wtórne niedobory odporności (HIV lub chłoniak); 2) stosowanie immunosupresantów, leków immunomodulujących lub kortykosteroidów (> 1 mg/kg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika przez > 30 dni); 3) zaburzenia krzepnięcia krwi w wywiadzie lub choroba skórna z powstawaniem pęcherzy (<i>blistering skin disease</i>).	
POPULACJA	IVIg/SCiG
Liczba pacjentów	32 ^a

Wasserman 2010 [113, 114]		
Mediana wieku w latach (zakres)	44 (13–68)	
Odsetek mężczyzn	22%	
Odsetek dzieci (2–15 lat)	bd	
Diagnoza	PNO	
Mediana czasu od zdiagnozowania choroby	bd	
INTERWENCJA I KOMPARATOR	IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)		Gamunex (10%)
Srednia dawka miesięczna [mg/kg]		bd
Częstość infuzji	co 3–4 tyg.	4
Okres interwencji	4-5 tyg.	24 tyg.
METODYKA		
	POCZĄTEK BADANIA → IVIg → SCiG	
Schemat badania	Pacjenci zostali podzieleni na 3 grupy: 1) stosujący IVIg (Gamunex) w dawce miesięcznej 200–600 mg/kg przed badaniem; 2) stosujący IVIg (inne niż Gamunex) w dawce miesięcznej 200–600 mg/kg przed badaniem; 3) stosujący SCiG, stosujący IVIg w przeszłości lub obecnie ale w dawce innej niż 200–600 mg/kg/mies. Pacjenci z grupy 2 i 3 brali udział w fazie wstępnej badania otrzymując Gamunex i.v. odpowiednio przez 3 lub 4 mies. Następnie wszyscy pacjenci przez 4–5 tyg. stosowali IVIg, a następnie byli przelączeni na terapię SCiG przez okres 24 tyg.	
Kierunek obserwacji	Prospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A	
Ocena wg kryteriów NICE	5/8 pkt	
Zaprojektowane w celu wykazania	Nie niższej skuteczności (<i>non-inferiority</i>) terapii SCiG w odniesieniu do poziomu IgG	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: w odniesieniu do pacjentów, którzy ukończyli badanie i dla których dostępne były pomiary końcowe; Bezpieczeństwo: w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy przyjęli IVIg (Gamunex)	
Utrata z badania (%)	10/35 (28,6%); przyczyny opisane prawidłowo	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe	
Sponsor badania	Talecris Biotherapeutics Center for Science and Education	
Parametry oceniane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Farmakokinetyka, • Poziom IgG, • Infekcje, • Profil bezpieczeństwa. 	

a) Do badania zakwalifikowano 35 pacjentów, jednak 3 nie ukończyło fazy wstępnej badania, w związku z tym do analizy włączono 32 pacjentów w fazie IVIg oraz 26 pacjentów w fazie SCiG.

Wasserman 2011 [115, 116]	
Prospektywne, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie, w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo oraz farmakokinetykę preparatu Gammagard (SCiG) u pacjentów z PNO	
Kryteria włączenia	
1) Dorośli oraz pacjenci pediatryczni (≥ 2 lat); 2) diagnoza PNO wg kryteriów WHO; 3) terapia SCiG lub IVIg przez ≥ 3 mies. w dawce 300–1000 mg/kg/mies.; 4) poziom IgG $> 4,5$ g/l w ostatnim udokumentowanym pomiarze przed włączeniem do badania.	

Wasserman 2011 [115, 116]

Kryteria wykluczenia

bd

POPULACJA

IVIg/SCIg

Liczba pacjentów

49^{a, b}

Średni wiek w latach (zakres)

bd (3–77)

Odsetek mężczyzn

27/49 (55,1%)

Odsetek dzieci (od 2 do <12 lat)

14/49 (28,6%)

Diagnoza

CVID (55,1%), hipogammaglobulinemia (30,6%), XLA (6,1%), mieszane zaburzenia odporności (2,0%), NBS (2,0%), wtórna hipogammaglobulinemia (2,0%)

Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)

bd

bd

INTERWENCJA I KOMPARATOR

IVIg

SCIg

Produkt leczniczy (stężenie)

Gammagard Liquid (USA), Kiovig (Europa) (10%)

Średnia dawka miesięczna [mg/kg]

604^cbd (181,9-190,7)^{d, e}

Częstość infuzji na miesiąc

bd

bd

Okres interwencji

91 dni (84-123)

379 dni (54-477)

METODYKA

IVIg lub SCIg → POCZĄTEK BADANIA → IVIg → SCIg

Schemat badania

Badanie składało się z 4 faz: 1) IVIg przez 12 tyg.; 2) SCIg w dawce stanowiącej 130% dawki IVIg przez ≥ 12 tyg. do momentu aż u 15 pacjentów w wieku ≥ 12 lat dokonano oceny farmakokinetyki; 3) SCIg w dawce stanowiącej 137% dawki IV opartej na ocenie farmakokinetyki po IVIg i SCIg u pierwszych 15 pacjentów przez 6 tyg.; 4) SCIg w końcowej dawce dostosowywanej indywidualnie przez 12 tyg. Dodatkowo pacjenci po zakończeniu etapu 4. mogli kontynuować terapię SCIg (10%) w fazie wydłużonej badania. Przed włączeniem do badania pacjenci stosowali IVIg lub SCIg przez okres 3 mies.^b

Kierunek obserwacji

Prospektywny

Typ i podtyp badania wg AOTM

IV C

Ocena wg kryteriów NICE

7/8 pkt

Zaprojektowane w celu wykazania

bd

Metoda analizy wyników

W odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę SCIg w trakcie badania

Utrata z badania (%)

5/49 (10,2%); przyczyny opisane niejasno

Lokalizacja badania

Wieloośrodkowe

Sponsor badania

bd

Parametry oceniane w badaniu

- Farmakokinetyka,
- Częstość infekcji,
- Profil bezpieczeństwa,
- Poziom IgG,
- Nieobecność w szkole/pracy.

a) 2 pacjentów nie otrzymało ani jednej dawki SCIg.

b) 11 pacjentów przed włączeniem do badania stosowało SCIg.

c) Średnia dawka tygodniowa 151 (67,0) mg/kg.

d) W nawiasie podano zakres.

e) Dla pacjentów w wieku ≥ 12 lat średnia tygodniowa dawka wynosi 133,2 (36,9) mg/kg w grupie IVIg i 182,6 (48,4) w grupie SCIg.

Tabela 74.
Szczegółowa ocena badań nierandomizowanych w skali NICE

Pyt.	IDF 2008	Espanol 2014	Berger 2010	Bezrodnik 2013	Empson 2012	Fasth 2007	Gardulf 2004	Gaspar 1998	Jolles 2011	Kittner 2006	Kanegane 2014	Ochs 2006	Pac 2005	Shapiro 2010	Thépot 2010	Wasserman 2010	Wasserman 2011	Wasserman 2012	160902
1.	1	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1
2.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3.	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1
4.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1
5.	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1
6.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8.	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0
Suma	5	4	5	6	6	5	7	4	7	5	6	6	3	5	6	5	7	6	5

16.5. Definicje infekcji

Tabela 75.
Definicje stosowane w badaniach klinicznych raportujących infekcje

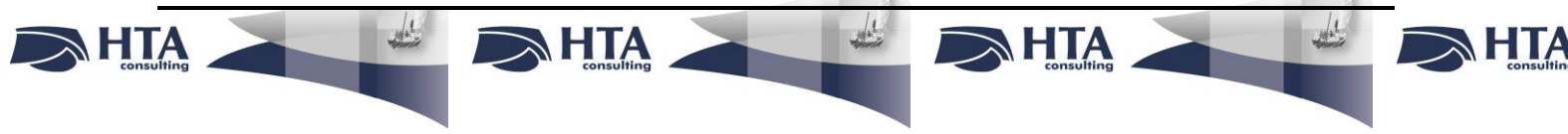
Badanie	Definicja
Chapel 2000	Infekcja zdefiniowana została jako proces chorobowy związany z wystąpieniem 2 spośród następujących czynników: temperatura ciała >37°C, objawy zapalne w miejscu zakażenia, pozytywny wynik testu na obecność szczepów bakteryjnych w miejscu zakażenia, poziom białka C-reaktywnego >50 mg/l.
Desai 2009	Ciężkie infekcje bakteryjne zgodnie z kryteriami diagnostycznymi FDA [65]
Bezrodnik 2013	Ciężkie infekcje bakteryjne , zgodnie z kryteriami diagnostycznymi FDA [65]: zapalenie opon mózgowych, sepsa, zapalenie szpiku, ropień trzewny
Fasth 2007	Infekcja bakteryjna zdefiniowana została jako wystąpienie wszelkich objawów klinicznych towarzyszących infekcji, poparte badaniem poziomu wskaźnika stanu zapalnego (białko C-reaktywne; CRP). Poważna infekcja bakteryjna – infekcja wymagająca leczenia antybiotykami. Ciężka infekcja bakteryjna – infekcja wymagająca hospitalizacji.
Gaspar 1998	Ciężkie infekcje – infekcje zagrażające życiu.
Kittner 2006	Brak definicji
Kanegane 2014	Ciężkie infekcje bakteryjne zgodnie z kryteriami diagnostycznymi FDA [65]
Pac 2005	Infekcje górnych dróg oddechowych klasyfikowano jako łagodne lub umiarkowane. Do infekcji górnych dróg oddechowych zaliczono zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli. Inne infekcje: zapalenie ucha, zapalenie zatok.
Wasserman 2010	Ciężkie infekcje bakteryjne zgodnie z kryteriami diagnostycznymi FDA [65]: bakteriemia, sepsa, bakteryjne zapalenie opon mózgowych, zapalenie szpiku, septyczne zapalenie stawów, zapalenie płuc, ropień trzewny
Wasserman 2011	Ciężkie infekcje bakteryjne zgodnie z kryteriami diagnostycznymi FDA [65]: bakteriemia, sepsa, bakteryjne zapalenie opon mózgowych, zapalenie szpiku, septyczne zapalenie stawów, zapalenie płuc, ropień trzewny
Wasserman 2012	Ciężkie infekcje bakteryjne zgodnie z kryteriami diagnostycznymi FDA [65]

16.6. Skrócona charakterystyka skal oceny jakości życia

Tabela 2.
Skrócona charakterystyka skal oceny jakości życia i satysfakcji z leczenia stosowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Skala / test	Definicja	Poprawę oznacza wynik:
CHQ Child Health Questionare	Skala oceny jakości życia związanej ze zdrowiem dla dzieci i młodzieży w wieku 5-18 lat	rosnący
CHQ – PF50 Child Health Questionare – Parent Form	Skala oceny jakości życia związanej ze zdrowiem – formularz dla rodziców	rosnący
EQ-5D EuroQol 5 Dimensions	Skala oceny zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, zawierająca 5 domen (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort, niepokój/depresja).	rosnący
LQI Quality of Life Index	Skala oceny subiektywnych wskaźników jakości życia	rosnący
SF-36 Short Form (36) Health Survey	Skala oceny ogólnego stanu zdrowia oceniająca osiem aspektów dotyczących zdrowia fizycznego i psychicznego	rosnący

Skala / test	Definicja	Poprawę oznacza wynik:
SF-12 Short Form (12) Health Survey	Skala do oceny ogólnego stanu zdrowia oceniająca 8 domen dotyczących zdrowia fizycznego i psychicznego. Jest skróconą formą kwestionariusza SF-36	rosnący
TSQM Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	Skala oceny poziomu zadowolenia pacjenta z terapii, zawierająca 4 domeny: skuteczność, działania niepożądane, komfort, ogólna satysfakcja	rosnący
VAS Visual Analog Scale	Skala do oceny intensywności lub częstotliwości występowania różnych objawów występujących w trakcie terapii	rosnący



16.7. Badania kliniczne w toku

Tabela 76.
Opis badań w toku zidentyfikowanych w bazach ClinicalTrials.gov i ClinicalTrialsRegister.eu

Identyfikator	Faza	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana liczebność	Schemat badania	Data rozpoczęcia – zakończenia
fSClg							
NCT01485796	II i III	Interwencyjne	Zakończone; brak opublikowanych rezultatów	PNO; dorośli i dzieci ≥ 2 r. ż.	54	SClg, IVIg → fSClg	12.2011 – 01.2013
EudraCT 2012-000481-38	II i III	Interwencyjne	Przedwcześnie zakończone	PNO; dorośli i dzieci	40	SClg, IVIg → fSClg	04.2012 – 06.2013
SClg vs IVIg							
NCT01109810	x	Obserwacyjne, kohortowe (rejestr IDEaL)	Rekrutacja	Wszystkie schorzenia wymagające IVIg lub SClg; dorośli i dzieci	400	IVIg, SClg	08.2010 – 08.2020
NCT01218438	II i III	Interwencyjne; nRCT	W toku	PNO; dorośli i dzieci	86	IVIg → SClg	01.2013 – 03.2015
NCT01412385 EudraCT 2010-019459-23	II i III	Interwencyjne; nRCT	W toku	PNO; dorośli i dzieci	55	1) IVIg → SClg 2) SClg → SClg	08.2011 – 05.2014
NCT01465958	IV	Interwencyjne; nRCT	Zakończone; brak opublikowanych rezultatów	PNO; dzieci	18	IVIg → SClg	11.2011 – 10.2013
NCT01883921 (GOOD-SHEPARD-PI)	x	Obserwacyjne; prospektywne	Rekrutacja	PNO; dorośli i dzieci	1500	Ig (IVIg, SClg)	06.2013 – 06.2018
NCT01884311	III	Interwencyjne; nRCT	Zawieszona rekrutacja	PNO; dorośli i dzieci	35	IVIg → SClg	01.2014–01.2016
NCT01888484	III	Interwencyjne; nRCT	Rekrutacja	PNO; dorośli i dzieci	64	IVIg → SClg	03.2014 – 03.2016
EudraCT 2010-020167-20	II/III	Interwencyjne; nRCT	W toku	PNO; dorośli i dzieci	30	IVIg, SClg → SClg	10.2010 ^a
EudraCT 2013-000620-34	III	Interwencyjne; nRCT	Przedwcześnie zakończone	PNO; dorośli i dzieci	55	IVIg, SClg → SClg	07.2013 ^a – 14.03.2013
NCT01465958	IV	Interwencyjne; nRCT	Zakończone; brak opublikowanych rezultatów	PNO; dzieci	19	IVIg vs SClg	11.2011 – 10.2013
EudraCT 2010-019459-23	II i III	Interwencyjne; nRCT	W toku	PNO; dorośli i dzieci	47	IVIg → SClg	10.2010 ^a – bd
EudraCT 2006-006745-13	III	Interwencyjne	W toku	PNO; dorośli	51	IVIg, SClg → SClg	05.2007 ^a

Identyfikator	Faza	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana liczebność	Schemat badania	Data rozpoczęcia – zakończenia
EudraCT 2013-003877-87	III	Interwencyjne; nRCT	W toku	PNO; dorośli i dzieci	64	IVIg → SCIg	12.2013 ^a

a) Data dodania rekordu do bazy danych.



16.8. Zestawienie badań klinicznych wykluczonych z analizy

Tabela 77.
Badania wykluczone z analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Abghari 2014	[133]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVlg i SCIg)
2.	Baumann 2014	[134]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVlg i SCIg)
3.	Bexon 2013	[135]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)
4.	Borte 2013	[136]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)
5.	Datta 2014	[137]	Populacja	Liczba pacjentów poddawanych analizie <10 (N = 2)
6.	Ducruet 2013	[138]	Typ publikacji	List
7.	Duff 2014a	[139]	Typ publikacji	Badanie ankietowe dotyczące doświadczenia z SCIg
8.	Duff 2014b	[140]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)
9.	Duraisingham 2014	[141]	Metodyka	Brak porównania SCIg vs IVlg
10.	Fadeyi 2013	[142]	Populacja	Liczba pacjentów poddawanych analizie <10 (N = 3)
11.	Gathmann 2014	[143]	Metodyka	Brak porównania SCIg vs IVlg w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych
12.	Gregory 2013	[144]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)
13.	Huang 2013	[145]	Metodyka	Badanie przekrojowe
14.	Igarashi 2014	[146]	Metodyka	Analiza ekonomiczna
15.	Imai 2014	[147]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)
16.	Ito 2014	[148]	Typ publikacji	Abstrakt do badania Wasserman 2012, brak nowych wyników
17.	Jolles 2014	[149]	Metodyka	Badanie dotyczy terapii SCIg; brak porównania SCIg vs IVlg
18.	Kanegane 2014	[150]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)
19.	Kearns 2014a	[151]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVlg i SCIg)
20.	Kearns 2014b	[152]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVlg i SCIg)
21.	Kearns 2013	[153]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVlg i SCIg)
22.	Kobayashi 2012a	[154]	Typ publikacji	Brak wyników
23.	Kobayashi 2012b	[155]	Typ publikacji	Brak wyników
24.	Kabayashi 2013	[156]	Interwencja	Pacjenci przed fSCIg otrzymywali SCIg lub IVlg, wyniki przedstawiono łącznie (publikacja w postaci abstraktu)
25.	Kristofek 2013	[157]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVlg i SCIg)
26.	Krivan 2013	[158]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)
27.	Krivan 2014	[159]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)
28.	Maggina 2013	[160]	Typ publikacji	Edytorial
29.	Malcolmson 2013	[161]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)

Lp.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
30.	Misbah 2009	[162]	Metodyka	Praca pogładowa
31.	Moreau 2013	[163]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)
32.	Moreira 2013	[164]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCIg)
33.	Pac 2013	[165]	Metodyka	Brak porównania SCIg vs IVIg
34.	Patel 2014	[166]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)
35.	Penas 2013	[167]	Populacja	Pacjenci pediatryczni z astmą
36.	Rojavin 2013	[168]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)
37.	Sanford 2014	[169]	Metodyka	Praca pogładowa
38.	Shapiro 2013a	[170]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)
39.	Shapiro 2013b	[171]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)
40.	Shapiro 2013c	[172]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)
41.	Soler-Palacin 2014	[173]	Metodyka	Brak danych porównawczych IVIg vs SCIg w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych
42.	Vasquez 2013	[174]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCIg)
43.	Wasserman 2012c	[175]	Metodyka	Praca pogładowa
44.	Wasserman 2014a	[176]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)
45.	Wasserman 2014b	[177]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)
46.	WSAAI 50th Annual Scientific Session 2013	[178]	Interwencja	Pacjenci przed fSCIg otrzymywali SCIg lub IVIg, wyniki przedstawiono łącznie
47.	Zampelli 2013	[179]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)
48.	Zampelli 2014	[180]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)
49.	Zbrozek 2014	[181]	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCIg)