

## **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**

### **HYQVIA W LECZENIU DZIECI Z PIERWOTNYMI NIEDOBORAMI ODPORNOŚCI**

Wersja 1.0



## 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: 31 maja 2017 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] koordynacja i nadzorowanie prac, formułowanie treści analizy  
[REDACTED] opis wytycznych praktyki klinicznej, finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych, wstępna analiza kliniczna, charakterystyka interwencji i komparatorów  
[REDACTED] opis problemu zdrowotnego

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:

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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:

### Shire plc. / Baxalta Poland Sp. z o.o.

ul. Książęca 4  
00-498 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

## SPIS TREŚCI

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>8</b>
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	8
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>9</b>
2.1. Definicje.....	9
2.1.1. Pierwotne niedobory odporności.....	9
2.1.2. Immunoglobuliny .....	10
2.2. Etiologia i patogenez.....	11
2.3. Epidemiologia.....	12
2.3.1. Dane światowe.....	12
2.3.2. Dane polskie .....	13
2.4. Obraz kliniczny.....	16
2.5. Diagnostyka .....	16
2.6. Powikłania i rokowanie.....	18
2.7. Leczenie.....	19
2.7.1. Podstawowe zasady postępowania medycznego.....	19
2.7.2. Terapia substytucyjna Ig .....	22
2.7.3. Rekombinowana ludzka hialuronidaza.....	23
<b>3. ZALECENIA PRAKTYKI KLINICZNEJ .....</b>	<b>28</b>
3.1. Zalecenia ogólne.....	28
3.2. Zalecenia odnoszące się do populacji pediatrycznej.....	32
3.3. Zalecenia odnoszące się do terapii fSClg.....	33
<b>4. CHARAKTERYSTYKI INTERWENCJI I KOMPparatorÓW .....</b>	<b>35</b>
4.1. Normalna immunoglobulina ludzka.....	35
4.1.1. Normalna immunoglobulina ludzka z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (HyQvia).....	35
4.1.2. Normalna immunoglobulina ludzka podawana podskórnice (SClg).....	39
4.1.3. Normalna immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (IVIg).....	41
<b>5. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH .....</b>	<b>46</b>
5.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce.....	46
5.2. Rekomendacje finansowe .....	48

---

<b>6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA.....</b>	<b>51</b>
6.1. Cel wstępnej analizy klinicznej.....	51
6.2. Dowody naukowe dla fSClg .....	51
6.3. Dowody naukowe dla porównania IVlg vs SClg .....	52
<b>7. DEFINIOWANE PROBLEMU DECYZYJNEGO.....</b>	<b>55</b>
<b>8. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORA.....</b>	<b>56</b>
<b>9. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ .....</b>	<b>57</b>
9.1. Analiza kliniczna.....	57
9.2. Analiza ekonomiczna .....	57
9.3. Analiza wpływu na budżet.....	58
<b>10. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>60</b>
<b>11. SPIS ELEMENTÓW .....</b>	<b>64</b>

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AAAAI</b>	Amerykańskiej Akademii. Alergii, Astmy i Immunologii ( <i>The American Academy of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> )
<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane ( <i>Adverse Event</i> )
<b>AIDS</b>	Zespół nabytego niedoboru odporności ( <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> )
<b>AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APIEG</b>	Azjatycka grupa ekspertów ds. leczenia immunoglobulinami ( <i>Asia Pacific Immunoglobulins in Immunology Expert Group</i> )
<b>AUC</b>	Pole powierzchni pod krzywą ( <i>Area Under The Curve</i> )
<b>AWMF</b>	Niemieckie Stowarzyszenie Towarzystw Medycznych ( <i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CBS</b>	Kanadyjska agencja odpowiadająca za krajowe zasoby krwi ( <i>Canadian Blood Services &amp; Canada's National Advisory Committee on Blood and Blood Products</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>CL</b>	Klirens
<b>C<sub>max</sub></b>	Stężenie maksymalne
<b>C<sub>min</sub></b>	Stężenie minimalne
<b>ECM</b>	Macierz pozakomórkowa ( <i>Extracellular Matrix</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> )

---

<b>ESID</b>	Europejskie Towarzystwo Niedoborów Odporności ( <i>European Society for Immunodeficiencies</i> )
<b>ET</b>	Badanie przedłużone (dotyczy badania Wasserman) ( <i>Extension Trial</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>fSCIg</b>	Immunoglobulina do ułatwionego podania podskórnego (z dodatkiem hialuronidazy) ( <i>Facilitated Subcutaneous Immunoglobulin</i> )
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>High Authority on Health</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IDF</b>	Amerykańska organizacja pacjentów z niedoborami odporności ( <i>Immune Deficiency Foundation</i> )
<b>Ig</b>	Immunoglobuliny
<b>IVIg</b>	Immunoglobulina do podania dożylnego
<b>m.c.</b>	Masa ciała
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>ND</b>	Nie dotyczy
<b>NHS Scotland</b>	Szkocka agencja HTA ( <i>Scottish Medicine Consortium</i> )
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>nRCT</b>	Badanie nierandomizowane ( <i>Non-randomized controlled trial</i> )
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PL</b>	Program Lekowy

---

<b>PLC</b>	Placebo
<b>PNO</b>	Pierwotne Niedobory Odporności
<b>PT</b>	Badanie główne (dotyczy badania Wasserman) <i>Pivotal trial</i>
<b>PWGID</b>	Polska grupa robocza ds. pierwotnych niedoborów odporności <i>(Polish Working Group for Immunodeficiency)</i>
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne <i>(Randomized controlled trial)</i>
<b>rHuPH20</b>	Rekombinowana hialuronidaza ludzka <i>(Recombinant human hyaluronidase)</i>
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane <i>(Serious adverse event)</i>
<b>SBI</b>	Ciężka infekcja bakteryjna <i>(Serious bacterial infection)</i>
<b>SCIg</b>	Immunoglobulina do podania podskórnego
<b>Tmax</b>	Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia
<b>UK-PIN</b>	Brytyjska organizacja ds. Pierwotnych Niedoborów Odporności <i>(UK Primary Immunodeficiency Network)</i>
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia <i>(World Health Organization)</i>

# 1. WSTĘP

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie ułatwionego podania immunoglobuliny ludzkiej normalnej z rekombinowaną hialuronidazą ludzką (fSCIG) – HyQvia – podawaną podskórnie w ramach programu lekowego stosowanej u dzieci (<18 r.ż.) z pierwotnym niedoborem odporności (PNO) wymagających terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin (Ig).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. wstępną ocenę kliniczną fSCIG oraz pozostałych opcji terapeutycznych,
5. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego fSCIG oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
6. analizę rekomendacji dotyczących finansowania fSCIG oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać fSCIG w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
8. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie fSCIG ze środków publicznych.



## 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]

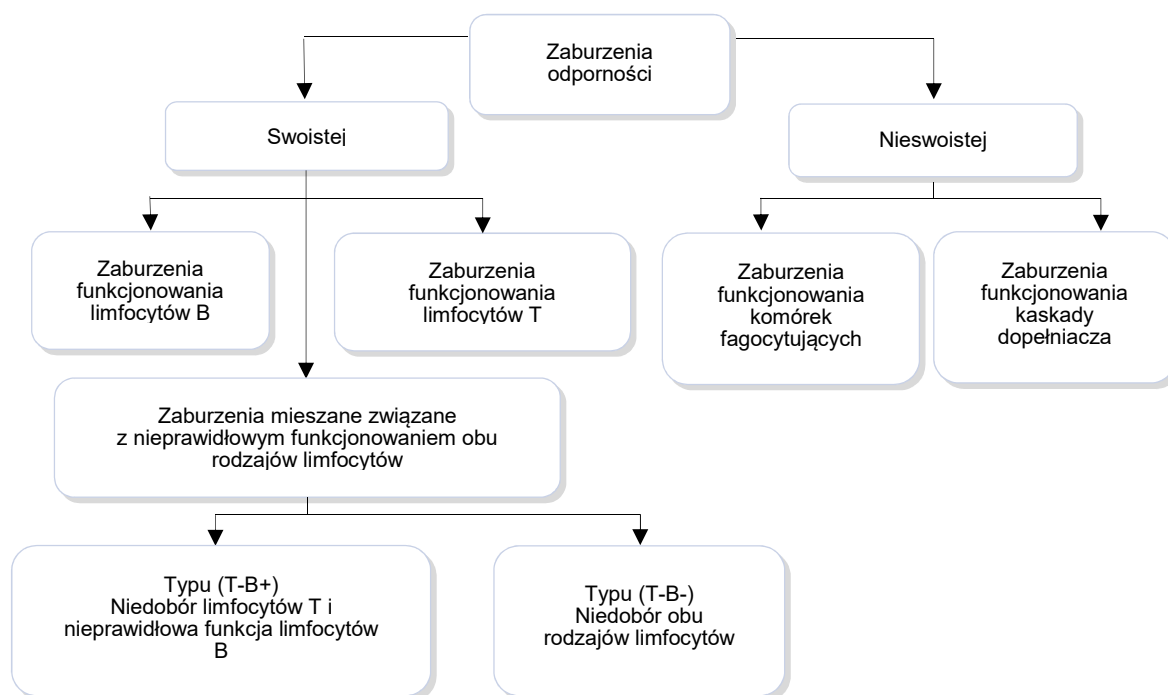
Wśród PNO najliczniejszą grupę stanowią **schorzenia wymagające terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin**, klasyfikowane najczęściej jako:

- 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]

PNO wymagające terapii substytucyjnej, obejmują następujące jednostki chorobowe wg klasyfikacji ICD-10:

- **D80** – zaburzenia z przewagą niedoboru przeciwciał (w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9),
- **D81** – mieszane zaburzenia odporności,
- **D82** – niedobory odporności skojarzone z innymi poważnymi wadami (w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9),
- **D83** – pospolite zmienne niedobory odporności (w tym: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9),
- **D89** – inne zaburzenia przebiegające z udziałem mechanizmów immunologicznych nieswoistych.

**Rysunek 1.**  
**Podział PNO**



### 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: IgA<sub>1</sub>, IgA<sub>2</sub> oraz IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>. 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 2015 r. przez komitet ekspertów ds. PNO Międzynarodowej Unii Towarzystw Immunologicznych – IUIS. [5] Uwzględnia ona ponad 200 schorzeń pogrupowanych w 9 kategoriach w zależności od dominującego mechanizmu patogenezy:

- zaburzenia z przewagą niedoboru przeciwciał,
- niedobory odporności wpływające na odporność komórkową i humoralną,
- złożone niedobory odporności z przewagą zaburzeń limfocytów T,
- choroby związane z dysregulacją odpowiedzi immunologicznej,
- wrodzone zaburzenia związane z komórkami fagocytyującymi,
- zaburzenia związane z odpowiedzią autozapalną,
- fenokopie z PNO,
- zaburzenia układu dopełniacza,
- zaburzenia odporności nieswoistej.

Ze względu na obszerną ilość jednostek chorobowych wchodzących w skład PNO, poniżej ograniczono się do przedstawienia jednostek, których w 2011 roku udział w ogólnej puli PNO był wyższy od 1% (Tabela 2).

**Tabela 2.**  
Procentowy udział jednostek chorobowych w całkowitej liczbie PNO w roku 2011 [6]

Jednostka chorobowa	% PNO
<b>Zaburzenia z przewagą niedoboru przeciwciał</b>	<b>Ogółem 55,20%</b>
Pospolity zmienny niedobór odporności (CVID)	21,01%
Selektywny niedobór IgA	10,39%
Izolowany niedobór podklas IgG	6,47%
Agammaglobulinemie	5,93%
Przem jająca hipogammaglobulinemia niemowląt	3,75%
Zespół zaburzeń przełączenia klas (CSR/HIGM syndromes)	2,17%
<b>Mieszane zaburzenia odporności / zaburzenia z przewagą zaburzeń funkcji limfocytów T</b>	<b>Ogółem 7,78%</b>
Poważne złożone zaburzenia odporności typu T <sup>-</sup> B <sup>-</sup>	2,31%

Jednostka chorobowa	% PNO
Poważne złożone zaburzenia odporności typu T <sup>B</sup> <sup>+</sup>	2,25%
<b>Zaburzenia związane z komórkami fagocytującymi</b>	<b>Ogółem 8,48%</b>
Przewlekła choroba ziarniniakowa (CGD)	4,12%
Ciężka wrodzona neutropenia	1,77%
<b>Zaburzenia układu dopełniacza</b>	<b>Ogółem 4,64%</b>
Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (C1inh)	3,53%
<b>Inne dobrze zdefiniowane zaburzenia odporności</b>	<b>Ogółem 15,60%</b>
Zespół DiGeorge'a	4,45%
Zespół ataksja-teleangiectazja	4,27%
Zespół Wiskotta i Aldricha (WAS)	2,90%
Zespół Hiper-IgE	1,73%
Zespół Nijmegen (NBS1)	1,08%
<b>Choroby związane z dysregulacją odpowiedzi immunologicznej</b>	<b>Ogółem 3,74%</b>
Autoimmunologiczny zespół limfoproliferatywny (ALPS)	1,07%
Rodziny zespół limfohistocytozy z erytrofagocytzą (FHLH)	1,16%
<b>Zaburzenia odpowiedzi autozapalnej</b>	<b>Ogółem 1,95%</b>
<b>Zaburzenia odporności nieswoistej</b>	<b>Ogółem 0,78%</b>
<b>Inne nieklasyfikowane zaburzenia</b>	<b>Ogółem 1,82%</b>

## 2.3. Epidemiologia

### 2.3.1. Dane światowe

Zapadalność na PNO na świecie szacowana jest na ok. 1 przypadek na 10 000 urodzeń [7], 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	[8]
Singapur	1990–2000	39	2,65	[9]
Australia	1990–1994	500	2,82	[9]
Szwecja	1974–1979	174	8,4	[9]
Hiszpania	1980–1995	1069	1,04	[9]

Dane dotyczące epidemiologii PNO w Europie, Egipcie oraz Izraelu zbierane są w ramach rejestru prowadzonego przez Europejskie Towarzystwo Niedoborów Odporności (ESID). Zgodnie ze stanem na dzień 25 czerwca 2014 r. rejestr ESID obejmował łącznie 19 355 chorych, w porównaniu z odpowiednio 18 720 oraz 16 547 chorymi w latach 2013 i 2012. W populacji objętej rejestrem w latach 2011–2014 największy udział we wszystkich zdiagnozowanych PNO miała grupa schorzeń związanych z niedoborem przeciwciał, którą stanowiło 56–57% wszystkich zdiagnozowanych przypadków (Tabela 4).

**Tabela 4.**  
**Udział procentowy poszczególnych typów PNO w całkowitej populacji europejskiej objętej rejestrem ESID [10]**

Grupa schorzeń	2014 <sup>a</sup>	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%
<b>Liczba chorych uwzględnionych w analizie</b>	<b>19 355</b>	<b>18 720</b>	<b>16 547</b>	<b>15 052</b>

a) Stan na czerwiec 2014 r.

Biorąc pod 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%.

Na podstawie danych z lat 2011–2014 zaobserwowano wzrost odsetka chorych otrzymujących terapię substytucyjną za pomocą Ig z 46,23% w 2011 roku do 50,36% w 2014 r. [10]

Analizując powyższe dane, należy mieć na uwadze fakt, że według doniesień literaturowych (Bousfiha 2013) dane pochodzące z rejestrów nie obejmują wszystkich chorych z PNO, a zatem chorobowość oszacowana na podstawie rejestru prawdopodobnie jest zaniżona. [11]

### 2.3.2. Dane polskie

W 2014 roku w rejestrze ESID znajdowały się dane dotyczące 690 polskich pacjentów z PNO, pochodzące z dwóch ośrodków polskich (Oddział Immunologii Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” oraz Oddział Immunologii Klinicznej Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego). Tym

samym rejestr ESID obejmuje jedynie część chorych diagnozowanych w Polsce, dane w nim zgromadzone nie mogą służyć do wiarygodnego oszacowania epidemiologii PNO w Polsce. [12]

W Polsce zbieraniem danych epidemiologicznych PNO od 2005 roku zajmuje się Polska Grupa Robocza ds. Pierwotnych Niedoborów Odporności (PWGID), obejmująca obecnie 15 ośrodków pediatrycznych i 13 ośrodków dla dorosłych. Zebrane dane nt. liczby nowych przypadków PNO w każdym z tych ośrodków są corocznie aktualizowane.

Zgodnie z najaktualniejszymi danymi, w roku 2014, w polskich ośrodkach immunologicznych leczonych było 4099 pacjentów z PNO, co odpowiada współczynnikowi chorobowości wynoszącemu 10,6/100 tys. mieszkańców kraju. Ponad połowę zdiagnozowanych przypadków PNO stanowiły zaburzenia z przewagą niedoboru przeciwciał (55% wszystkich diagnoz, co wskazuje na chorobowość 5,9 / 100 tys. mieszkańców kraju). Dostępne dane nie pozwalają natomiast na określenie liczby pacjentów pediatrycznych z PNO leczonych w Polsce.

W samym 2014 roku zdiagnozowano 731 nowych przypadków PNO (zapadalność 1,9 / 100 tys. mieszkańców), w tym 655 u dzieci (zapadalność: 8,9 / 100 tys. dzieci) i 76 u dorosłych (zapadalność: 0,2 / 100 tys. dorosłych). Raportowana zapadalność jest znacznie niższa w porównaniu z globalnymi oszacowaniami epidemiologicznymi, co może wynikać z niedorozpoznania choroby, niepełnego raportowania przypadków lub nieobjęcia rejestrem PWGID wszystkich ośrodków w Polsce zajmujących się PNO. Zatem nie można wykluczyć, iż rzeczywista zapadalność na PNO w populacji polskiej jest wyższa od raportowanej w cytowanym opracowaniu.

Najczęściej diagnozowaną jednostką chorobową były zaburzenia z przewagą niedoboru przeciwciał, które stanowiły ponad 70% wszystkich przypadków (513 nowych diagnoz). Stanowi to zapadalność na poziomie 1,3 / 100 tys. osób, przy czym zapadalność w przypadku dzieci jest znacząco wyższa niż w przypadku dorosłych i wynosi odpowiednio 6,1 / 100 tys. dzieci i 0,2 / 100 tys. w grupie osób dorosłych. Stosunkowo często diagnozowano również wrodzone zaburzenia związane z komórkami fagocytującymi stanowiącymi 8,5% wszystkich diagnoz PNO oraz schorzenia zaklasyfikowane jako inne, dobrze zdefiniowane PNO stanowiące 7,5% diagnoz PNO. Pozostałe grupy schorzeń rozpoznawano u stosunkowo niewielkiego odsetka pacjentów (<5%; Tabela 5). [12]

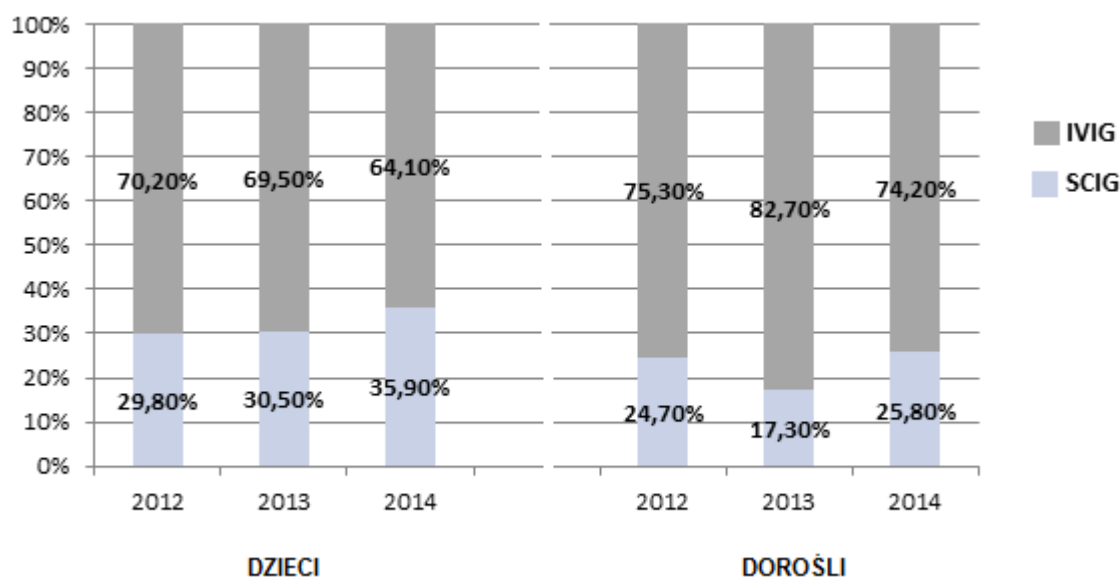
**Tabela 5.**  
Nowo zdiagnozowane przypadki PNO w Polsce w 2014 roku [12]

Jednostka chorobowa	Liczba nowozdiagnozowanych przypadków (% wszystkich PNO)			Zapadalność / 100 tys.	
	ogółem	dzieci	dorośli		
<i>ogółem</i>	513 (70)	449	64	1,3	
<b>Zaburzenia z przewagą niedoboru przeciwciał ogółem</b>	<i>Pospolity zmienny niedobór odporności (CVID)</i>	78 (11)	49	29	0,2
	<i>Agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X (XLA)</i>	5 (1)	5	0	<0,1
	<i>Selektywny niedobór IgA</i>	147 (20)	130	17	0,4

Jednostka chorobowa	Liczba nowozdiagnozowanych przypadków (% wszystkich PNO)			Zapadalność / 100 tys.
	ogółem	dzieci	dorośli	
<i>Izolowany niedobór podklas IgG</i>	52 (7)	43	9	0,1
<i>Pozostałe</i>	231 (32)	222	9	0,6
<b>Niedobory odporności z przewagą zaburzeń limfocytów-T</b>	13 (2)	13	-	<0,1
<b>Wrodzone zaburzenia związane z komórkami fagocytującymi</b>	62 (9)	62	-	0,2
<b>Zaburzenia układu dopełniacza</b>	12 (2)	11	1	<0,1
<b>Zaburzenia związane z odpowiedzią autozapalną</b>	35 (5)	35	-	0,1
<b>Choroby związane z dysregulacją odpowiedzi immunologicznej</b>	1 (<1)	-	1	<0,01
<b>Inne, dobrze zdefiniowane PNO</b>	56 (8)	54	2	0,1
<b>Defekty odporności wrodzonej</b>	8 (1)	-	8	<0,1
<b>Niesklasyfikowane PNO</b>	31 (4)	31	-	0,1
<b>RAZEM</b>	<b>731</b>	<b>655</b>	<b>76</b>	<b>1,9</b>

Biorąc pod uwagę pacjentów z przewagą niedoboru przeciwciał zdiagnozowanych w latach 2012–2014, niemal u jednej trzeciej (29,8%) wymagana była terapia immunoglobulinami. Wśród tych pacjentów, 68% otrzymywało immunoglobuliny drogą dożylną (IVIg), a 32% – podskórną (SCIg). Stosunek ten różnił się nieco u dorosłych i u dzieci w poszczególnych latach (Rysunek 2). [12]

**Rysunek 2.**  
Rozpowszechnienie stosowania immunoglobulin w zależności od drogi podania (IVIg lub SCiG) u pacjentów z przewagą niedoboru przeciwciał w populacji polskiej



## 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 wskazówkę diagnostyczną, ułatwiającą rozpoznanie niektórych PNO, stanowią rzadko występujące objawy przedmiotowe:

- nieproporcjonalnie skrócona sylwetka z wyraźniejszym skróceniem kończyn niż tułowia,
- hipoplazja chrząstek i włosów,
- bielactwo oczno-skórne,
- upośledzenie umysłowe lekkiego stopnia,
- hiperteloryzm,
- nisko osadzone, odstające uszy z bruzdowanym płatkami małżowiny usznej,
- antymongoidalne ustawienie szpar powiekowych,
- niedorozwój żuchwy. [13–15]

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 [15]. Symptomy mogące świadczyć o obecności PNO zestawiono poniżej (Tabela 6).
2. Badanie lekarskie – ocena ogólnego stanu zdrowia i kondycji 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 krwinków skórnych i wybroczyn,
  - e. niski wzrost,
  - f. nieprawidłowa budowa kości. [15]



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 7.
4. Badania laboratoryjne:
- 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,
  - pomiar stężenia immunoglobulin IgG, IgM, IgE i IgA w surowicy – ich brak lub niedobór pozwala stwierdzić upośledzenie w funkcjonowaniu limfocytów B,
  - 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,
  - test proliferacji limfocytów – pozwala na zbadanie aktywności proliferacyjnej limfocytów w odpowiedzi na czynniki stymulujące,
  - testy skórne nadwrażliwości typu późnego – badanie przesiewowe w celu oceny czynności limfocytów T,
  - cytometria przepływowa – pozwala na ocenę liczby poszczególnych typów limfocytów i ich charakterystycznych cech morfologicznych, które mogą wskazywać na defekty ich funkcjonowania,
  - testy biochemiczne badające: stężenie i aktywność poszczególnych białek kaskady dopełniacza, poziom odpowiedzi związanej z cytokinami oraz funkcjonalność neutrofilii. [2, 14]
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, 14]

**Tabela 6.**  
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 prawidłowego wzrostu i masy ciała
6	nawracające owrzodzenia skóry lub narządów
7	przewlekła kandydoza po 1. roku życia

Symptomy niedoboru odporności	
8	konieczność stosowania antybiotyków dożylnie w celu wyleczenia infekcji
9	≥2 ciężkie infekcje tkanek głębokich / rok
10	historia PNO w rodzinie

Tabela 7.  
Zestawianie 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 (T <sup>+</sup> B <sup>+</sup> i T <sup>+</sup> B <sup>-</sup> )	Deficyt odporności związany z komórkami fagocytyującymi	Deficyt odporności związany z kaskadą dopełniacza
<b>Wirusy</b>	Enterowirusy	Wirus Herpes	wszystkie	nd	nd
<b>Mykobakterie</b>	nd	Wszystkie	Wszystkie	Wszystkie	nd
<b>Bakterie</b>	<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>
<b>Grzyby</b>	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
<b>Pierwotniaki</b>	<i>Giardia lamblia</i>	nd	<i>Toxoplasma gondii</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 8). [16]

**Tabela 8.**  
**Najczęstsze powikłania towarzyszące przewlekłym infekcjom w PNO [17]**

Grupa powikłań	Szczegóły
<b>Oddechowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• objawy ze strony układu oddechowego</li> <li>• choroba ziarniniakowa w obrębie układu oddechowego</li> <li>• rozstrzeń oskrzeli</li> <li>• zgrubienie ścian oskrzeli</li> </ul>
<b>Żołądkowo-jelitowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekła biegunka</li> <li>• biegunka infekcyjna</li> <li>• atropia kosmków jelitowych</li> <li>• guzkowaty rozrost tkanki limfatycznej</li> <li>• zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka</li> <li>• niedokrwiistość Addisona-Biermera</li> <li>• choroba ziarniniakowa w obrębie przewodu pokarmowego</li> <li>• choroba zapalna jelit</li> </ul>
<b>Hepatologiczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby</li> <li>• zakaźne zapalenie wątroby</li> <li>• powiększenie wątroby</li> <li>• pierwotna żółciowa marskość wątroby</li> <li>• stwardniające zapalenie dróg żółciowych</li> </ul>
<b>Hematologiczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwotna małopłytkowość immunologiczna</li> <li>• autoimmunologiczna anemia hemolityczna</li> <li>• zespół Evansa;</li> <li>• neutropenia</li> <li>• komplikacje hematologiczne</li> </ul>
<b>Reumatologiczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nieokreślone (niezdefiniowane) zapalenie stawów (ang. <i>not specified arthritis</i>)</li> <li>• infekcje kości i stawów</li> <li>• choroby reumatyczne</li> </ul>
<b>Onkologiczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chłoniaki</li> <li>• nowotwory nabłonkowe</li> </ul>
<b>Skórne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ziarniniaki</li> <li>• infekcje</li> </ul>
<b>Neurologiczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bakteryjne zapalenie opon mózgowych</li> <li>• wirusowe zapalenie opon mózgowych</li> <li>• choroby neurodegeneracyjne o niezdefiniowanej etiologii</li> </ul>

## 2.7. Leczenie

### 2.7.1. Podstawowe zasady postępowania medycznego

Wczesne rozpoznanie PNO i wdrożenie odpowiedniego leczenia pozwala zapobiec wielu powikłaniom, a w niektórych zespołach niedoboru odporności istnieje nawet możliwość całkowitego wyleczenia. [2, 18] Leczenie PNO 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 przeszczepieniu 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. [14, 18]

Zestawienie strategii leczenia w zależności od rodzaju zaburzenia przedstawiono poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.  
Zestawienie strategii leczenia w zależności o typu PNO [2, 18]

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

## 2.7.2. Terapia substytucyjna Ig

Terapia substytucyjna Ig powinna być stosowana dożywotnio, w sposób regularny u wszystkich pacjentów z PNO związanymi z niedoborem IgG i podatnością na infekcje. Głównym celem terapii z zastosowaniem Ig jest zapobieganie infekcjom, w tym ciężkim zakażeniom zagrażającym życiu.

Ig to produkty krwiopochodne, które wytwarza się z osocza ludzkiego pochodzącego od zdrowych dawców. Zawierają mieszanę oczyszczonych i zabezpieczonych przeciwciał w klasie IgG skierowanych przeciwko licznym patogenom. Wykazano, że podawanie Ig wiąże się z obniżeniem zapadalności na bakteryjne zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych, zmniejsza częstotliwości przyjmowania antybiotyków i hospitalizacji oraz przyczynia się do wzrostu jakości życia. [19]

Początkowo Ig w terapii substytucyjnej PNO podawane były domięśniowo, jednakże szybko opracowano preparaty Ig do podania dożylnego (IVIg), co umożliwiło leczenie większymi dawkami preparatu oraz wyeliminowało ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z domięśniowym podaniem Ig. Obecnie w praktyce stosuje się preparaty IG podawane dwoma drogami – dożylną lub podskórną (SCIg). Wybór rodzaju terapii zależy od wielu czynników, jak rodzaj PNO, współistnienie innych schorzeń czy preferencje pacjenta. [20]

Zaletą **IVIg** jest możliwość stosowania dużych dawek Ig (w porównaniu z drogą podskórną), co umożliwia utrzymanie stosunkowo długiego okresu pomiędzy wlewami (co 3, 4 tygodnie). IVIg podaje się zazwyczaj w warunkach szpitalnych, choć w niektórych przypadkach istnieje możliwość podania przez pielęgniarkę w warunkach domowych, aczkolwiek ta praktyka jest rzadko stosowana w Polsce. Wlew trwa średnio od 2 do 4 godzin. Dostępne stężenia Ig w produktach IVIg to 5% lub 10%. [19, 21]

Z kolei podawanie **SCIg** dostosowane jest do warunków domowych. Polega na infuzji preparatu pod skórę ramienia, brzucha, ud lub pośladków za pomocą pompy infuzyjnej lub strzykawki. Każde podanie trwa ok. 1–2 godziny i może być wykonane zarówno przez pielęgniarkę, jak i pacjenta, bądź rodzica po odpowiednim przeszkoleniu. Z uwagi, iż tą drogą można dostarczyć niewielką dawkę Ig, infuzja musi być powtarzana zwykle raz w tygodniu. Dostępne stężenia Ig w produktach SCIg to 16%, 16,5% i 20%. [19, 21]

Zwykle stosowana miesięczna dawka Ig mieści się w zakresie 400–800 mg/kg m.c., którą dzieli się odpowiednio na tygodniowe dawki w przypadku terapii SCIg. FDA w przypadku stosowania terapii SCIg zaleca stosowanie dawki większej w stosunku do dawki IVIg o 37%, co wynika z różnej biodostępności tych dróg podania Ig obserwowanej w badaniach farmakokinetycznych. Takie postępowanie nie jest standardem w krajach europejskich, w których zwykle stosuje się konwersję IVIg na SCIg w miesięcznej dawce 1:1. [20]

W ostatnich latach na rynku pojawił się **fSCIg** – preparat obejmujący Ig w podane podskórną po uprzednim wlewie roztworu hialuronidazy. Podanie hialuronidazy poprzedzające wlew roztworu Ig prowadzi do depolimeryzacji hialuronianu w tkance podskórnej umożliwiając tym samym iniekcję większej objętości roztworu Ig, a w konsekwencji zmniejszenie częstotliwości podania leku i ograniczenie ryzyka działań niepożądanych związanych z iniekcjami. Wykazano, że depolimeryzacja hialuronianu pozwala na podanie do 30-krotnie większych objętości Ig w jednym miejscu oraz przeprowadzenie 10–15 krotnie szybszych infuzji w porównaniu z konwencjonalną SCIg. Preparat dostosowany jest do użytku w warunkach domowych i zawiera Ig o stężeniu 10%. [22–24]

### 2.7.3. 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 protein. 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. [25–28] ECM stanowi również barierę dla większych objętości cieczy jakie mogą być wstrzykiwane w jednym miejscu, dzięki zdolności struktury złożonej z glikozaminoglikanów do wiązania wody, która stanowi podstawę żelowej frakcji ECM. [27, 28]

U ssaków, w tym u człowieka, występują hialuronidazy z grupy endo- $\beta$ -N-acetyloheksosaminidaz, które hydrolizują wiązania  $\beta$ -1,4-glikozydowe w kwasie hialuronowym do kwasu glukoronowego 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. [29] 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. [28]

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) oraz z odmiennej sekwencji aminokwasowej. Preparaty hialuronidazy pochodzenia zwierzęcego nie powinny być stosowane przez dłuższy okres czasu. [26] Jedynie w odniesieniu do rHuPH20, potwierdzono klinicznie efektywność i bezpieczeństwo stosowania w celu ułatwienia dyfuzji leków podawanych drogą podskórną. [26] Rekombinowana hialuronidaza ludzka wykazuje wysoce specyficzne powinowactwo do wiązań  $\beta$ -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. [26]

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

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 10) Jednym z zastosowań rHuPH20 jest ułatwione podanie Ig drogą podskórną u pacjentów z PNO. Wyniki badania oceniającego preferencje pacjentów z PNO odnośnie drogi podania Ig wskazują, że zdecydowana większość chorych preferuje SCIg nad IVIg. [30] 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. [27] W związku z mniejszą biodostępnością SCIg, która wynosi ok 67%, konieczne są częstsze infuzje. [28] 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 stężeniami IgG w osoczu, niż w wypadku podania dożylnego. Osoczonego stężenie Ig po podaniu fSCIg wykazuje zróżnicowanie w zależności od podanej dawki i odstępu pomiędzy infuzjami i mieści się pomiędzy wartościami obserwowanymi dla IVIg i SCIg. Po podaniu fSCIg nie obserwuje się wysokiego skoku stężenia Ig w osoczu, obserwowanego po podaniach IVIg. [28]



**Tabela 10.**  
Zestawienie preparatów rHuPH20 stosowanych w różnych obszarach terapeutycznych [26]

Lek	Nazwa handlowa (producent)	Obszar terapeutyczny	Wskazanie	Rejestracja
rHuPH20	Hylenex (Halozyme Therapeutics)	Różne; endokrynologia	Dostarczanie peptydów, małych cząsteczek	Tak
rHuPH20 + IgG10% <sup>a</sup>	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 (Halozyme Therapeutics)	Endokrynologia	Cukrzyca	Nie <sup>b</sup>
Pegylowana rHuPH20	PEGPH20 (Halozyme Therapeutics)	Onkologia	Guzy lite	Nie <sup>b</sup>

a) składnik Ig to 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 fSCIg 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. [26] 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 (PLC) 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 11). 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. [26]

**Tabela 11.**  
Efekty podania IgG drogą iniekcji podskórnych dla porównania rHuPH20 i PLC

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

Badanie pilotażowe I/II fazy oceniało wpływ podania fSCIg 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  $\geq$  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. [26]

Farmakokinetkę, skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo terapii fSClg u pacjentów z PNO oceniano w badaniu III fazy (Wasserman 2012). [28] Dane dotyczące farmakokinetyki, porównujące fSClg z IVIg oraz SClg, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12). [31] Wykazano, że stężenia maksymalne IgG w osoczu (C<sub>max</sub>) 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 IVIg. 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 /IVIg wynosił 93,3%, a więc mieści się w granicach koniecznych dla wykazania biorównoważności fSClg oraz IVIg (80–125% AUC).

**Tabela 12.**  
Wyniki dla porównania fSClg, IVIg oraz SClg w odniesieniu do punktów końcowych farmakokinetycznych

Punkt końcowy	IVIg		SClg		fSClg	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
Stężenia 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 <sub>max</sub> [g/l]	21	22,8 (11,3–36,1)	21	13,6 (7,3–19,0)	21	15,8 (8,3–23,0)
C <sub>min</sub> [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 <sub>max</sub> [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<sub>min</sub> – stężenie minimalne; C<sub>max</sub> – stężenia maksymalne; CL – klirens; T – czas do osiągnięcia C<sub>max</sub>.

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 niskie miana nieneutralizujących przeciwciał anty-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 stężenia przeciwciał, w odpowiedzi na powtarzające się podania fSClg. [32, 33]

W związku z pojawieniem się przeciwciał anty-rHuPH20 nie odnotowano żadnych reakcji niepożądanych. Dodatkowo porównanie pod kątem występowania neurologicznych i gastroenterologicznych zdarzeń niepożądanych (AE), u pacjentów wykazujących obecność przeciwciał oraz pacjentów, którzy nie wytworzyli przeciwciał anty-rHuPH20, nie wykazało wzrostu częstości działań niepożądanych. Pomędzy grupami nie obserwowano również istotnych statystycznie lub klinicznie różnic w absencji w szkole/pracy, liczbie dni hospitalizacji lub przyjmowania antybiotyku oraz liczbie wizyt lekarskich. [33, 34]

### 3. ZALECENIA PRAKTYKI KLINICZNEJ

W drodze niesystematycznego przeszukania literatury naukowej zidentyfikowano i uznano za aktualne **6 opracowań** zawierających zalecenia dotyczące postępowania w PNO wymagających substytucji Ig u pacjentów dorosłych i dzieci. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji przedstawia Tabela 13.

**Tabela 13.**  
Zestawienie wytycznych dotyczących postępowania w PNO wymagających substytucji Ig

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
<b>AAAAI</b> (The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology)	Diagnostyka i postępowanie terapeutyczne w PNO	2016	[20]
<b>IDF</b> (Immune Deficiency Foundation)	Diagnostyka i postępowanie terapeutyczne w PNO	2015	[35]
<b>AWMF</b> (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften <sup>a)</sup> )	Terapia substytucyjna Ig PNO	2012	[36]
<b>CBS</b> (Canadian Blood Services & Canada's National Advisory Committee on Blood and Blood Products)	Terapia substytucyjna Ig PNO	2010	[37]
<b>UK-PIN</b> (UK Primary Immunodeficiency Network)	Diagnostyka i postępowanie terapeutyczne w PNO	2009	[38]
<b>APIIEG</b> (Asia Pacific Immunoglobulins in Immunology Expert Group)	Terapia substytucyjna Ig PNO	2009	[39]

a) Niemieckie Zrzeszenie Towarzystw Medycznych.

#### 3.1. Zalecenia ogólne

##### Populacja docelowa

Terapia substytucyjna za pomocą Ig jest rekomendowana u pacjentów z PNO z brakiem lub poważnie osłabioną produkcją IgG i podatnością na infekcje (AAAAI 2016, AWMF 2012, CBS 2010, UK-PIN 2009, APIIEG 2009, IDF 2015). 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 2015).

##### Rozpoczęcie leczenia

Diagnostyka (UK-PIN 2009, IDF 2015) i terapia substytucyjna za pomocą Ig powinny odbywać się pod nadzorem specjalisty immunologa (AAAAI 2016, CBS 2010, UK-PIN 2009, APIIEG 2009, IDF 2015).

## Wybór drogi podania

Dożylnie i podskórne podanie immunoglobulin jest uważane za równoważne pod względem skuteczności w zakresie zapobiegania infekcjom (AAAAI 2016, 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).

Decyzja o drodze podania powinna być uzależniona od:

- dostępności produktów leczniczych (APIIEG 2009),
- preferencji pacjenta (CBS 2010, UK-PIN 2009, APIIEG 2009, AAAAI 2016),
- indywidualnych predyspozycji pacjenta i współistniejących schorzeń (AAAAI 2016, APIIEG 2009, IDF 2015),
- kosztów leczenia (APIIEG 2009),
- ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (APIIEG 2009, IDF 2015).

W wytycznych APIIEG 2009 i AAAAI 2016 wymieniono zalety i wady IVIg i SCIg (Tabela 14).

**Tabela 14.**  
Zalety i wady stosowania IVIg oraz SCIg

Droga podania	Zalety	Wady
<b>IVIg</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rzadsze infuzje (co 3–4 tyg.) (APIIEG 2009)</li> <li>• szybkie podniesienie stężenia IgG w surowicy (APIIEG 2009)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zwykle konieczna wizyta w placówce medycznej (APIIEG 2009)</li> <li>• wymagany dostęp żylny (APIIEG 2009)</li> <li>• zwiększone ryzyko wystąpienia nagłych zdarzeń niepożądanych (AAAAI 2016, APIIEG 2009)</li> <li>• „efekt odstawienia” (AAAAI 2016)</li> </ul>
<b>SCIg</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niewymagany dostęp żylny (AAAAI 2016, APIIEG 2009)</li> <li>• możliwość prowadzenia terapii w warunkach domowych (AAAAI 2016, APIIEG 2009)</li> <li>• niskie ryzyko ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych (APIIEG 2009)</li> <li>• większa satysfakcja z leczenia (AAAAI 2016)</li> <li>• mniejsza absencja w szkole / pracy (AAAAI 2016)</li> <li>• lepsza jakość życia pacjenta i rodziny (AAAAI 2016, APIIEG 2009)</li> <li>• redukcja kosztów leczenia – zmniejszenie kosztów leczenia szpitalnego (AAAAI 2016, APIIEG 2009)</li> <li>• prawdopodobny brak wpływu na czynność nerek (AAAAI 2016)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• większa częstotliwość wkluc (AAAAI 2016)</li> <li>• częstość dawkowania zależy od wiekości i objętości pojedynczej dawki, którą pacjent toleruje (APIIEG 2009)</li> <li>• opuchlizna, stwardnienie i stan zapalny w miejscu podania (APIIEG 2009)</li> <li>• konieczność stosowania pomp infuzyjnych (APIIEG 2009)</li> </ul>

Część wytycznych wskazuje, że zastosowanie SCIg zamiast IVIg może być korzystne u osób ze złym dostępem żylnym (AAAAI 2016, IDF 2015, APIIEG 2009), u bardzo małych dzieci (IDF 2015, AAAAI 2016) oraz w przypadku wystąpienia licznych zdarzeń niepożądanych po podaniu IVIg (IDF 2015).

Ponadto wytyczne AAAAI 2016 wskazują na korzyść kliniczną z zamiany terapii IVIg na SCIg, u osób, u których podczas terapii IVIg utrzymywało się suboptymalne stężenie Ig w osoczu. U takich osób terapia SCIg daje możliwość osiągnięcia wyższych stężeń Ig przy mniejszych dawkach Ig. Autorzy podkreślają przy tym, że redukcja dawki Ig powinno być przeprowadzone z zachowaniem ostrożności.

Dodatkowo w dokumencie AAAAI 2016 wspomniano o istnieniu „efektu odstawienia” w przypadku terapii IVIg, który może wystąpić u niektórych pacjentów w ostatnim tygodniu przed kolejną infuzją, wynikający z obniżenia stężenia Ig i objawiający się obniżeniem nastroju i symptomami infekcji. Efekt ten jest ograniczony w przypadku terapii SCIg, podczas której stężenie Ig pozostaje na stałym poziomie.

### **Wybór produktu leczniczego**

Aktualnie dostępne produkty lecznicze Ig o tej samej drodze podania 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 2015). 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 anti-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 z podaniem 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 2015),
- możliwość wykonania i kontroli procesu podania IgG w warunkach domowych (AWMF 2012).
- charakterystykę kliniczną pacjenta (AAAAI 2016)

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 i AAAAI 2016 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 stężenia IgG w surowicy krwi. Wskazywane przez wytyczne minimalne stężenie Ig oznaczane przed kolejnym podaniem przedstawia Tabela 15.

**Tabela 15.**  
**Minimalne stężenie Ig (oznaczane przed kolejnym podaniem) wg wskazań wytycznych**

	AWMF 2012	CBS 2010	UK-PIN 2009	APIIEG 2009	IDF 2015	AAAAI 2016
<b>Minimalne stężenie Ig</b>	IVIg: 4 g/l SCIg: 7 g/l	7 g/l <sup>a</sup>	bd	dzieci: 5 g/l dorośli: bd	bd	>5 g/l <sup>b</sup>

a) W przypadku pacjentów, którzy osiągnęli minimalne stężenie Ig  $\geq 5$  g/l i prezentują dobry obraz kliniczny, podnoszenie dawki może nie być konieczne ani korzystne.

b) Wytyczne wskazują na użyteczność stosowania pomiarów stężenia Ig, aczkolwiek podkreślają, że wynik nie powinien stanowić kryterium w dostępie do terapii substytucyjnej Ig.

W niektórych przypadkach może być konieczne utrzymywanie wyższego stężenia IgG w surowicy krwi. Wytyczne APIIEG 2009, IDF 2015 i AAAI 2016 wskazują, że stężenie przeciwciał  $>8$  g/l<sup>1</sup> redukuje liczbę niektórych infekcji (w szczególności infekcji płucnych) oraz ryzyko wystąpienia zapalenia opon mózgowych. Wytyczne AAAI 2016 podkreślają ponadto, że oznaczanie minimalnego stężenia Ig nie powinno być traktowane jako warunek dostępu do terapii Ig. Zalecany przez wytyczne schemat dawkowania Ig przedstawia Tabela 16.

**Tabela 16.**  
**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
AAAAI 2016	IVIg	0,4–0,6	bd <sup>a</sup>	bd <sup>a</sup>
	SCIg	0,1–0,2/tydz.	elastyczna	bd
AWMF 2012	IVIg	0,5 /mies.	3–4 tyg.	bd
	SCIg	0,5 /mies.	bd	0,1-0,15 1 tydz.
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
APIIEG 2009	IVIg	1 / jednorazowo lub w kilku dawkach podzielonych na przestrzeni kilku dni	bd	0,4-0,6 0,6 u dorosłych z XLA i CVID 0,8 u dzieci z XLA i CVID
	SCIg	bd	bd	bd 3–7 dni
	IVIg	bd	bd	0,4-0,6 /mies. 2–4 tyg.
IDF 2015	IVIg	bd	bd	0,4-0,6 /mies. 1–14 dni lub 3–4 tyg.
	SCIg	bd	bd	0,4-0,6 /mies.

CVID – pospolity zmienny niedobór odporności; m.c. – masa ciała; XLA – agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X

a) Dawka i częstotliwość infuzji powinny być ustalane indywidualnie

<sup>1</sup> W dokumencie AAAI 2016 podana wartość  $>800$   $\mu$ g/l (w przeliczeniu 0,8 g/l) wynika prawdopodobnie z błędnego przeliczenia jednostek przez autorów publikacji, czego potwierdzeniem jest podawana w tekście wartość  $>800$  mg/dl (w przeliczeniu 8 g/l).

W wytycznych AAAI 2016 podkreślono również, że w razie zmiany terapii z IVIg na SCIg, konieczne jest odpowiednie dostosowanie dawki Ig. W tym celu dawka miesięczna SCIg powinna być pomnożona przez współczynnik konwersji, który dla preparatów 16% wynosi 1,37, a dla preparatów 20% – 1,53, co wynika z różnej biodostępności poszczególnych preparatów obserwowanej w badaniach farmakokinetycznych.

### Monitorowanie leczenia

Konieczne jest regularne monitorowanie terapii Ig (AAAAI 2016, AWFM 2012, CBS 2010, UK-PIN 2009, APIIEG 2009, IDF 2015). 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. Rekomendacje odnośnie częstości przeprowadzania badań laboratoryjnych i obrazowych podczas terapii substytucyjnej Ig zostały przedstawione poniżej (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
Częstość monitorowania podczas terapii substytucyjnej Ig wg wytycznych praktyki klinicznej

Wytyczne	Częstość monitorowania	Badanie
<b>AAAAI 2016</b>	12 mies. <sup>a</sup>	Stężenie Ig przed kolejnym podaniem
<b>AWFM 2012</b>	≤3 mies. – pierwszy rok leczenia	Stężenie Ig przed kolejnym podaniem
	≤6 mies. – kolejne lata leczenia	
<b>CBS 2010</b>	3–6 mies. – dzieci	Stężenie Ig przed kolejnym podaniem
	6–12 mies. – dorośli	
<b>UK-PIN 2009</b>	bd	Obecność infekcji
<b>APIIEG 2009</b>	každorazowo	Ciśnienie krwi, wzrost i masa ciała u dzieci
	3–6 mies.	Stężenie Ig przed kolejnym podaniem, testy wątrobowe, morfologia krwi, kreatynina
	6 mies.	Wzrost i masa ciała u osób dorosłych
	12 mies.	Spirometria
<b>IDF 2015</b>	6–12 mies.	Testy wątrobowe, kreatynina, spirometria – w przypadku nasilenia choroby
	12 mies.	Stężenie Ig przed kolejnym podaniem
	W przypadku wystąpienia powikłań	Monitorowanie stanu zatok, RTG klatki piersiowej

a) Dzieci w okresie wzrostu należy częściej monitorować z uwagi na zmieniającą się w czasie masę ciała.

### 3.2. Zalecenia odnoszące się do populacji pediatrycznej

Większość zaleceń odnalezionych w wytycznych praktyki klinicznej dotyczyła populacji ogólnej chorych na PNO i jedynie w kilku dokumentach wyodrębniono zalecenia odnoszące się do stosowania Ig w populacji pediatrycznej.



U dzieci terapia z zastosowaniem SCIg może być preferowana nad IVIg z uwagi na:

- zmniejszenie częstości przeprowadzania procedur (APIIEG 2009),
- poprawę jakości życia, zmniejszenie liczby dni nieobecności w szkole (CBS 2010),
- utrudniony dostęp żylny u bardzo małych dzieci (IDF 2015).

Z drugiej strony, jak podkreślają autorzy wytycznych AAAI 2016, część dzieci może preferować terapię IVIg z uwagi na mniejszą częstotliwość wkluć.

W dokumencie AAAAI 2015 zaznaczono, że częstotliwość monitorowania dzieci otrzymujących Ig powinna być większa niż u dorosłych. Ponadto zaleca się regularne dostosowywanie dawki Ig do aktualnej masy ciała dziecka (AAAAI 2016, APIIEG 2009 oraz IDF 2015).

### 3.3. Zalecenia odnoszące się do terapii fSCIg

W najnowszych wytycznych (AAAAI 2016) wspomniano o możliwości leczenia pacjentów z PNO za pomocą immunoglobuliny o ułatwionym podaniu podskórnym – z dodatkiem ludzkiej rekombinowanej hialuronidazy (fSCIg). Takie połączenie pozwala na zmniejszenie czasu infuzji i częstotliwości wstrzyknięć (nawet do miesiąca).

#### Podsumowanie

Zestawienie najistotniejszych z punktu widzenia przedmiotowej analizy zaleceń sformułowanych w wytycznych praktyki klinicznej przedstawia Tabela 18.

Tabela 18.  
Podsumowanie wytycznych

Zalecenia	AWMF 2012	CBS 2010	UK-PIN 2009	APIIEG 2009	IDF 2015	AAAAI 2016
Terapia substytucyjna Ig <b>jest zalecana</b> 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 <sup>a</sup>	bd	dzieci: 5 g/l dorośli: bd	bd	5 g/l

Zalecenia	AWMF 2012	CBS 2010	UK-PIN 2009	APIIEG 2009	IDF 201 5	AAAAI 2016
<b>Schemat dawkowania powinien zostać indywidualnie dostosowany do potrzeb pacjenta</b>	✓	✓		✓		✓
<b>Konieczne jest regularne monitorowanie leczenia</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>U dzieci terapia z zastosowaniem SCIg może być preferowana w stosunku do IVIg</b>		✓		✓	✓	

a) W przypadku pacjentów, którzy osiągnęli minimalne stężenie Ig  $\geq 5$  g/l i prezentują dobry obraz kliniczny, podnoszenie dawki może nie być konieczne ani korzystne.

## 4. CHARAKTERYSTYKI INTERWENCJI I KOMPARATORÓW

### 4.1. Normalna immunoglobulina ludzka

Normalna immunoglobulina ludzka zawiera przede wszystkim nienaruszoną czynnościowo immunoglobulinę G (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. [40–42]

Mechanizm działania polega na substytucji pozwalającej na uzyskanie prawidłowego stężenia IgG. W przypadku podania leku ze wskazań innych niż leczenie substytucyjne mechanizm działania nie został w pełni wyjaśniony, lecz wiadomo, że obejmuje efekty immunomodulacyjne. [40–42]

#### 4.1.1. Normalna immunoglobulina ludzka z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (HyQvia)

##### Grupa farmakoterapeutyczna

Surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny, normalne ludzkie (kod ATC: J06BA). [22]

##### Skład jakościowy i ilościowy

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  $\geq 98\%$  IgG<sup>2</sup>.

Przybliżona zawartość poszczególnych podklas IgG: IgG<sub>1</sub>:  $\geq 56,9\%$ , IgG<sub>2</sub>:  $\geq 26,6\%$ , IgG<sub>3</sub>:  $\geq 3,4\%$ , IgG<sub>4</sub>:  $\geq 1,7\%$ . Maksymalna zawartość IgA wynosi 140 mcg/ml. [22]

##### Mechanizm działania

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 hialuronianu, który występuje w macierzy

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

międzykomórkowej w tkance łącznej. Rekombinowana hialuronidaza ludzka przyspiesza rozkład hialuronianu, powodując tymczasowy wzrost przepuszczalności macierzy śródmiąższowej, co przyspiesza rozprzestrzenianie 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. [22, 26]

### Wskazania do stosowania

- Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku 0–18 lat) z:
  - zespołami pierwotnego niedoboru odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał,
  - hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których profilaktyczne leczenie antybiotykami jest nieskuteczne lub przeciwwskazane,
  - hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów ze szpiczakiem mnogim,
  - hipogammaglobulinemią u pacjentów w okresie przed przeszczepem i po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych. [22]

### Przeciwwskazania

- 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. [22]

### Dawkowanie i sposób podawania w PNO

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 19. [22]

**Tabela 19.**  
Schemat podawania produktu leczniczego HyQvia [22]

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

Rekombinowana hialuronidaza ludzka	Normalna immunoglobulina ludzka 10%	
2,5	5	50
5	10	100
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 stacjonarnego 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 podskórną (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  $\geq 40$  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. [22]

### Zdarzenia niepożądane

**Występujące bardzo często / często:** dyskomfort/ból w miejscu podania, rumień / obrzęk / świąd w miejscu infuzji, ból głowy, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, gorączka, stany osłabienia, wymioty, nudności, ból brzucha,

- **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, rozprzestrzeniania się miejscowych zakażeń oraz interakcji z testami serologicznymi. 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. [22]

### Status rejestracyjny

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 Amerykańską agencję ds. żywności i leków (FDA) HyQvia uzyskała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie USA.<sup>3</sup> [43]

### Status refundacyjny

Aktualnie finansowanie produktu leczniczego HyQvia w terapii PNO u dorosłych jest możliwe w ramach programu lekowego (PL) B.78.: Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u pacjentów dorosłych z zastosowaniem immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną

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

hialuronidazą ludzką. W Polsce produkt HyQvia nie jest finansowany ze środków publicznych w populacji pediatrycznej.

#### 4.1.2. Normalna immunoglobulina ludzka podawana podskórnie (SCIg)

##### Grupa farmakoterapeutyczna

Normalne immunoglobuliny ludzkie do podawania pozanaczyniowego (kod ATC: J06BA01). [41, 44, 45]

##### Skład jakościowy i ilościowy

Skład ilościowy i jakościowy preparatów SClg finansowanych w leczeniu dzieci z PNO przedstawiono poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.  
Skład ilościowy i jakościowy preparatów SClg [41, 44, 45]

Preparat	Postać farmaceutyczna	Min. zawartość IgG	Przybliżona zawartość poszczególnych podklas IgG	Maksymalna zawartość IgA
Hizentra	Roztwór do wstrzykiwań	98%	IgG <sub>1</sub> 62–74%, IgG <sub>2</sub> 22–34%, IgG <sub>3</sub> 2–5%, IgG <sub>4</sub> 1–3%	50 µg/ml
Subcuvia	Roztwór do wstrzykiwań	95%	IgG <sub>1</sub> 45–75%, IgG <sub>2</sub> 20–45%, IgG <sub>3</sub> 3–10%, IgG <sub>4</sub> 2–8%.	4800 µg/ml
Gammanorm	Roztwór do wstrzykiwań	95%	IgG <sub>1</sub> ≥59%, IgG <sub>2</sub> ≥36%, IgG <sub>3</sub> ≥4,9%, IgG <sub>4</sub> ≥0,5%	82,5 µg/ml

##### Wskazania do stosowania

- 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. [41, 44, 45]

##### Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników produktu [41, 44, 45]
- Preparatów nie należy podawać donaczyniowo [41, 44, 45]

- Preparatów nie należy podawać domięśniowo w przypadkach ciężkiej małopłytkowości oraz innych zaburzeń hemostazy [41, 45]
- Hiperprolinemia [44]

### Dawkowanie i sposób podawania PNO

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 stężenie krążących IgG w granicach co najmniej 4–6 g/l,
- schemat dawkowania powinien umożliwić osiągnięcie stałego stężenia IgG (mierzonego przed następną infuzją),
- pacjent może wymagać podania dawki nasycającej, wynoszącej wg charakterystyki produktu leczniczego (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, [37]
- po osiągnięciu stałego stężenia 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. [41]

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 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. [41, 44, 45]

### Zdarzenia niepożądane

- **Występujące bardzo często / często:** obrzęk, miejscowy ból, [41], reakcje w miejscu podania [44, 45], ból głowy [44].
- **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** istnieje ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej lub anafilaktycznej, niskiego, lecz niemożliwego do całkowitego wykluczenia, przeniesienia czynników zakaźnych [41, 44, 45], zdarzeń zakrzepowo-zatorowych [45] oraz interakcji z testami serologicznymi [44].



## Status rejestracyjny

Dane nt. daty rejestracji produktów leczniczych SCIg, dopuszczonych aktualnie do obrotu na terytorium Polski przedstawia Tabela 21.

## Status refundacyjny

Aktualnie w Polsce w leczeniu dzieci z PNO finansowane ze środków publicznych są 3 preparaty ramach PL: Gammanorm, Hizentra i Subcuvia. Refundacja obejmuje zarówno populację pediatryczną jak i pacjentów dorosłych, a preparaty wydawane są pacjentom bez dodatkowej odpłatności. Dane na temat aktualnego statusu refundacyjnego produktów leczniczych SCIg w Polsce przedstawia Tabela 21. [46, 47]

**Tabela 21.**  
Preparaty SCIg dopuszczone do obrotu na terytorium Polski zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych z dnia 31 marca 2017 [46–49]

Produkt leczniczy	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski	Finansowanie w PL	
		Dzieci	Dorośli
Cuvitru	14 września 2016 r.	x	x
Gammanorm	8 czerwca 2006 r.	PL (B.17)	PL (B.62)
Hizentra	14 kwietnia 2011 r.	PL (B.17)	PL (B.62)
Subcuvia	2 listopada 2005 r.	PL (B.17)	PL (B.62)

PL – refundacja w ramach programu lekowego.

### 4.1.3. Normalna immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (IVIg)

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Normalne immunoglobuliny ludzkie do podawania dożylnego (kod ATC: J06BA02). [40, 42, 50–54]

#### Skład jakościowy i ilościowy

Skład ilościowy i jakościowy preparatów IVIg finansowanych w leczeniu dzieci z PNO w ramach PL przedstawiono poniżej (Tabela 22).

**Tabela 22.**  
Skład ilościowy i jakościowy preparatów IVIg [40, 42, 50–55]

Preparat	Postać farmaceutyczna	Min. zawartość IgG	Przybliżona zawartość poszczególnych podklas IgG	Maksymalna zawartość IgA
Ig Vena	Roztwór do infuzji	95%	IgG <sub>1</sub> ≥62,1%, IgG <sub>2</sub> ≥34,8%, IgG <sub>3</sub> ≥2,5%, IgG <sub>4</sub> ≥0,6%	50 µg/ml

Preparat	Postać farmaceutyczna	Min. zawartość IgG	Przybliżona zawartość poszczególnych podklas IgG	Maksymalna zawartość IgA
<b>Gammagard</b>	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	90%	IgG <sub>1</sub> ≥56,9%, IgG <sub>2</sub> ≥16%, IgG <sub>3</sub> ≥3,3%, IgG <sub>4</sub> ≥0,3%.	3 µg/ml
<b>Flebogamma DIF</b>	Roztwór do infuzji	97%	IgG <sub>1</sub> ≥66,6%, IgG <sub>2</sub> ≥28,5%, IgG <sub>3</sub> ≥2,7%, IgG <sub>4</sub> ≥2,2%	50 µg/ml
<b>Kiovig</b>	Roztwór do infuzji	98%	IgG <sub>1</sub> ≥56,9%, IgG <sub>2</sub> ≥26,6%, IgG <sub>3</sub> ≥3,4%, IgG <sub>4</sub> ≥1,7%.	140 µg/ml
<b>Panzyga</b>	Roztwór do infuzji	95%	IgG <sub>1</sub> ≥65%, IgG <sub>2</sub> ≥28%, IgG <sub>3</sub> ≥3%, IgG <sub>4</sub> ≥4%.	300 µg/ml
<b>Privigen</b>	Roztwór do infuzji	98%	IgG <sub>1</sub> ≥67,8%, IgG <sub>2</sub> ≥28,7%, IgG <sub>3</sub> ≥2,3%, IgG <sub>4</sub> ≥1,2%.	25 µg/ml
<b>Octagam</b>	Roztwór do infuzji	95%	IgG <sub>1</sub> ≥60%, IgG <sub>2</sub> ≥32%, IgG <sub>3</sub> ≥7%, IgG <sub>4</sub> ≥1%.	200 µg/ml
<b>Nanogy 5%</b>	Roztwór do infuzji	95%	IgG <sub>1</sub> ≥61%, IgG <sub>2</sub> ≥33%, IgG <sub>3</sub> ≥2,5%, IgG <sub>4</sub> ≥2%.	22 µg/ml

## Wskazania do stosowania

Produkty lecznicze IVIg zarejestrowane są w następujących wskazaniach:

### 1. Leczenie substytucyjne u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (0–18 lat):

- 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 plateau 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. Modulacja odpowiedzi immunologicznej:

- pierwotna małopłytkowość immunologiczna u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi,
- zespół Guillain-Barré'a,
- choroba Kawasaki.

Ponadto produkty lecznicze Ig Vena oraz Privigen zarejestrowane są w leczeniu przewlekłej demielinizacyjnej polineuropatii zapalnej, a produkt Privigen dodatkowo w leczeniu wielogniskowej neuropatii ruchowej

Produkt leczniczy Gammagard zarejestrowany jest ponadto do stosowania u wcześniaków z niską masą urodzeniową i w allogenicznym przeszczepie szpiku.

## Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [40, 42, 50, 51, 51–54],
- nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie, szczególnie u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA [40, 42, 50–54],
- hiperprolinemia [52],
- nietolerancja fruktozy [51].

## Dawkowanie i sposób podawania w PNO

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 wlewnym dożylnym) o wartości co najmniej 5–6 g/l
- 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
- 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. [40, 42, 50–54]

## Zdarzenia niepożądane

- **Występujące bardzo często / często:** Ból głowy [42, 51–54], gorączka [40, 42, 51, 52, 54], zmęczenie / osłabienie, nudności [40, 42, 52, 53], odczyny miejscowe [40, 51–53], wymioty [40, 42, 52, 54], dreszcze [40, 42, 54], nadciśnienie tętnicze [40, 52, 54], zaczerwienienie twarzy [40, 42, 52], nadwrażliwość [52, 53], zawroty głowy, kołatanie serca / tachykardia, biegunka, świąd, wysypka, pokrzywka, bóle mięśni, dolegliwości grypopodobne, niedokrwistość, duszności, ból brzucha [40, 52], zapalenie oskrzeli, zapalenie jamy nosowej i gardła, migrena, tachykardia, kaszel, wydzielina z nosa, bóle pleców, bóle kończyn, limfadenopatia, zmniejszony apetyt, bezsenność, lęk, parestezje, zaburzenia czucia skórno, zapalenie spojówek, astma, przekrwienie śluzówki jamy nosowej, bóle jamy ustnej i gardła, niestrawność, skłonność do siniaków, zapalenie skóry, rumień, bóle stawów, kurcze mięśni, osłabienie mięśni, obrzęk, dyskomfort w klatce piersiowej, złe samopoczucie, stężenie mięśni [40], lekki odwracalny wzrost poziomu kreatyniny w surowicy bez wpływu na obraz kliniczny [54], leukopenia, hemoliza, niedociśnienie, hiperbilirubinemia, ból, dodatni odczyn Coombsa, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności

dehydrogenazy mleczanowej we krwi zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej [52].

- **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** istnieje ryzyko wystąpienia: reakcji nadwrażliwości (reakcji anafilaktycznej), reakcji zakrzepowo-zatorowej, ostrej niewydolności nerek, zespołu aseptycznego zapalenia opon mózgowych, niedokrwistości hemolitycznej, interakcji z testami serologicznymi, niskiego, lecz niemożliwego do całkowitego wykluczenia ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych [40, 42, 50–54], wystąpienia objawów u osób z nietolerancją fruktozy [51], wystąpienia ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc [40, 42], hiperproteinemii i zwiększonej lepkości surowicy. [42] Leczenie nie jest wskazane u osób z selektywnym niedoborem IgA, u których niedobór IgA stanowi jedyną nieprawidłowość. Leczenie należy stosować ostrożnie u pacjentów na diecie niskosodowej [42].

### Status rejestracyjny

Dane nt. daty rejestracji produktów leczniczych IVIg dopuszczonych aktualnie do obrotu na terytorium Polski przedstawia Tabela 23.

### Status refundacyjny

Aktualnie w Polsce finansowane ze środków publicznych w leczeniu zarówno dorosłych, jak i dzieci z PNO w ramach PL są preparaty: Flebogamma DIF, Gammagard S/D, Ig Vena, Kiovig oraz Privigen, Octagam, Panzyga oraz Nanogy 5%. Ponadto w populacji dorosłych finansowany jest również preparat Sandoglobulin P. Wszystkie preparaty wydawane są pacjentom bez dodatkowej odpłatności. Dane na temat aktualnego statusu refundacyjnego produktów leczniczych IVIg w Polsce przedstawia Tabela 23. [47]

Tabela 23.

Preparaty IVIg dopuszczone do obrotu na terytorium Polski zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych z dnia 31 marca 2017 r. [40, 42, 50–54, 56–60]

Produkt leczniczy	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski	Finansowanie w PL	
		Dzieci	Dorośli
<b>Flebogamma DIF</b>	23 sierpnia 2007 r.	PL (B.17)	PL (B.62)
<b>Gammagard S/D</b>	22 marca 1988 r.	PL (B.17)	PL (B.62)
<b>Gamunex 10%</b>	5 kwietnia 2007 r.	x	x
<b>Ig Vena</b>	11 maja 2007 r.	PL (B.17)	PL (B.62)
<b>Intratect</b>	15 lutego 2006 r.	x	x
<b>Kiovig</b>	19 stycznia 2006 r.	PL (B.17)	PL (B.62)
<b>Octagam</b>	27 marca 1998 r.	PL (B.17)	PL (B.62)
<b>Pentaglobin</b>	15 grudnia 1998 r.	x	x
<b>Panzyga</b>	05 kwietnia 2016	PL (B.17)	PL (B.62)
<b>Privigen</b>	25 kwietnia 2008 r.	PL (B.17)	PL (B.62)
<b>Sandoglobulin P</b>	31 stycznia 1995 r.	x	PL (B.62)
<b>Nanogy 5%</b>	10 stycznia 2014 r.	PL (B.17)	PL (B.62)

PL – refundacja w ramach programu lekowego.

## 5. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

### 5.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Ludzkie immunoglobuliny w terapii PNO finansowane są w Polsce ze środków publicznych, a pacjenci nie ponoszą kosztów leczenia. Obecnie finansowana jest immunoglobulina ludzka w podaniu podskórnym lub dożylnym zarówno u dorosłych jak i w populacji pediatrycznej. Dodatkowo u pacjentów dorosłych z PNO finansowana jest ludzka immunoglobulina z rekombinowaną hialuronidazą. Refundacja odbywa się w ramach następujących programów lekowych:

- w przypadku dzieci w ramach PL B.17.: „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci” [47],
- w przypadku dorosłych w ramach PL B.62.: „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u pacjentów dorosłych” lub B.78.: „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u pacjentów dorosłych z zastosowaniem immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną hialuronidazą ludzką” [47].

Szczegółowe informacje dotyczące kryteriów włączenia i wykluczenia z PL dotyczącego leczenia PNO u dzieci, czasu trwania leczenia oraz dawkowania przedstawiono poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.  
Opis PL dotyczącego leczenia PNO u dzieci

Kategoria	Opis PL
<b>Nazwa programu</b>	<b>B.17</b> Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10: D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 w całości; D82, w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)
<b>Kryteria włączenia<sup>a</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznanie pierwotnych zaburzeń odporności według definicji WHO (na podstawie klasyfikacji IUIS: Frontiers in Immunology, 2011; 2: 54)</li> <li>• wykluczenie innych przyczyn zaburzeń odporności</li> <li>• stężenie IgG poniżej dolnej granicy normy dla wieku (z wyjątkiem D80.3 i D80.6) jest wskazaniem do rozpoczęcia terapii i substytucyjnej</li> </ul>
<b>Kryteria wyłączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie uogólnione reakcje nadwrażliwości na immunoglobuliny lub inny składnik preparatu</li> <li>• towarzyszący niedoborowi IgG niedobór IgA z występowaniem przeciwciał przeciwko IgA wymaga leczenia w ośrodku z oddziałem intensywnej terapii</li> </ul>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas leczenia określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu</li> </ul>
<b>Dawkowanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>pierwsze podanie immunoglobulin</b> w dawce 0,6–0,8 g/kg m.c. we wlewie iv. w celu znormalizowania poziomu stężenia IgG w surowicy (dawka może być podzielona na dwa wlewy w odstępie 24 godzin).</li> <li>• <b>kontynuacja leczenia IVIg:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dawka do 0,6 g/kg m.c. w odstępach 3 do 5 tygodni, w szczególnych przypadkach dawkę można zwiększyć do 0,8 g/kg m.c.)</li> <li>○ modyfikacja dawki powinna być przeprowadzona odpowiednio do udokumentowanego, osiągniętego ochronnego poziomu IgG w surowicy i stanu klinicznego pacjenta</li> <li>○ ewentualne dodatkowe przetoczenia mogą być konieczne przy ciężkich infekcjach.</li> </ul> </li> <li>• <b>terapia SCIg:</b></li> </ul>

Kategoria	Opis PL
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ preparat powinien umożliwić osiągnięcie stałego poziomu IgG</li> <li>○ świadczenioborca może wymagać podania dawki nasycającej co najmniej 0,2 do 0,5 g/kg m.c. w okresie tygodnia (0,1 do 0,15 g/kg m.c. w okresie jednego dnia)</li> <li>○ po osiągnięciu stałego poziomu skumulowanej dawki miesięcznej rzędu 0,4 do 0,8 g/kg m.c. należy oznaczyć stężenia minimalne w celu dostosowania dawek i odstępu pomiędzy dawkami</li> <li>○ podskórne preparaty gammaglobulin wydawane są przez szpital (Poradnia Immunologii lub Oddział Immunologii) do domu</li> <li>○ świadczenioborca samodzielnie lub z pomocą podaje SCIg przez pompę infuzyjną nie częściej niż 1 raz w tygodniu</li> <li>○ zależnie od stanu pacjenta i poziomu IgG w surowicy system podawania może być modyfikowany w ten sposób, że podanie leku następuje 1 raz na 7–14 dni</li> <li>○ sumaryczna miesięczna dawka odpowiada dawkom preparatów dożylnych.</li> </ul>

a) Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

W ramach programów lekowych Ig mogą być podawane przez wlew dożylny (IVIg) w warunkach szpitalnych bądź w formie podskórnej (SCIg) zarówno w warunkach szpitalnych, jak i domowych.

W przypadku pacjentów niezakwalifikowanych do wyżej wymienionych PL istnieje możliwość otrzymania terapii Ig finansowanej w zakresie lecznictwa szpitalnego w ramach świadczenia „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin”, którego szczegóły określa Załącznik 3 zarządzenia nr. 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 r. [61]

Zestawienie produktów leczniczych Ig dopuszczonych do obrotu na terytorium Polski zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych z dn. 30 marca 2017 r. wraz ze wskazaniem preparatów finansowanych w ramach PL przedstawiono poniżej (Tabela 25). [46]

**Tabela 25.**  
Status refundacyjny w Polsce opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie [46, 47]

Produkt leczniczy	Producent	Kategoria dostępności	Dostępność w ramach PL	
			Dzieci	Dorośli
<b>IVIg</b>				
Kiovig	Baxter	Rp	✓	✓
Flebogamma DIF	Grifols	Rpz	✓	✓
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%		Lz	✓	x
Panzyga	Octapharma	Lz	✓	✓
Pentaglobin	Biotest Pharma	Rp	x	x
Privigen	CSL Behring	Rpz	✓	✓
Sandoglobulin P	Imed Poland	Rp	x	✓
Nanogy 5%	Biomed	Lz	✓	✓

Produkt leczniczy	Producent	Kategoria dostępności	Dostępność w ramach PL	
			Dzieci	Dorośli
<b>SClg</b>				
<b>Cuvitru</b>	Baxalta Poland	Rp	x	x
<b>Subcuvia</b>	Baxter	Rp	✓	✓
<b>Gammanorm</b>	Octapharma	Rp	✓	✓
<b>Hizentra</b>	CSL Behring	Rpz	✓	✓
<b>fSClg</b>				
<b>HyQvia</b>	Baxter	Rpz	x	✓

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

## 5.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje agencji HTA w Polsce i na świecie, dotyczące finansowania preparatów fSClg, SClg oraz IVlg.

Poszukiwano rekomendacji wydanych przez polską Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz stanowisk agencji zagranicznych z: Wielkiej Brytanii (NICE, NHS Scotland), Kanady (CADTH), Australii (PBAC) oraz Francji (HAS).

### Rekomendacje finansowe dotyczące fSClg

W toku przeszukań stron agencji HTA odnaleziono 2 dokumenty przedstawiające rekomendacje dotyczące finansowania fSClg ze środków publicznych, wydane przez AOTMiT i HAS. Oba dokumenty pozytywnie odnoszą się do finansowania preparatu HyQvia u pacjentów dorosłych z PNO.

AOTMiT rekomenduje finansowanie produktu leczniczego HyQvia w ramach PL („Leczenie pierwotnych niedoborów odporności 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) wydawanego nieodpłatnie dla pacjenta, pod warunkiem zrównania kosztów terapii z innymi dostępnymi immunoglobulinami. Prezes Agencji podkreśla, że stosowanie fSCIG nie wymaga pobytu w szpitalu, co przyczynia się do normalnego funkcjonowania pacjenta w życiu prywatnym i zawodowym. Zarówno AOTMiT jak i HAS podkreślają brak różnic w skuteczności pomiędzy preparatem fSClg, a innymi immunoglobulinami dostępnymi w tym wskazaniu. [62, 63]

Nie odnaleziono żadnych opinii agencji HTA dotyczących refundacji fSClg w populacji pediatrycznej.



## Rekomendacje finansowe dotyczące SCIg / IVIg

Zidentyfikowano 2 rekomendacje wydane przez AOTMiT odnośnie do populacji pacjentów dorosłych oraz 3 rekomendacje francuskiej agencji HAS – 2 dotyczące populacji ogólnej i 1 odnoszącą się do populacji pediatrycznej.

Prezes AOTMiT wydał pozytywną opinię w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających IVIg (Kiovig, Gammagard S/D) oraz SCIg (Subcuvia) w ramach PL „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 AOTMiT 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 AOTMiT podkreśla, iż na podstawie dostępnych dowodów naukowych nie jest możliwe wykazanie przewagi jednej formy podania nad drugą. [62]

Na stronie internetowej AOTMiT 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 AOTMiT 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. [64]

Zidentyfikowano trzy dokumenty wydane przez francuską agencję HAS dotyczące finansowania preparatów zawierających immunoglobuliny u pacjentów z PNO. Agencja rekomenduje włączenie produktów leczniczych Nanogam i Octagam (IVIg) na listę leków stosowanych w szpitalach i innych placówkach publicznych zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym w populacji ogólnej. Ponadto inna rekomendacja dotyczyła rozszerzenia wskazania dla preparatu Subcuvia (SCIg) obejmującego również dzieci poniżej 12. roku życia. Agencja pozytywnie odnosi się do finansowania preparatu we wskazanej populacji, podkreślając, że podskórne podanie immunoglobuliny u dzieci charakteryzuje się wysokim poziomem skuteczności i bezpieczeństwa, a dodatkowo umożliwia leczenie

pozaszpitalne. Jednakże z uwagi na brak dostępnych badań porównawczych, nie można wnioskować o wyższości SCIg nad innymi preparatami Ig. [65–67]

Pozostałe agencje działające w Wielkiej Brytanii (NICE, NHS Scotland), Australii (PBAC) i Kanadzie (CADTH) nie przedstawiły swojego stanowiska w odniesieniu do finansowania Ig w omawianym wskazaniu (Tabela 26).

**Tabela 26.**  
**Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie**

Lek	AOTM	NICE	NHS Scotland	HAS	CADTH	PBAC
<b>fSCIg</b>	R* [62]	BR	BR	R* [63]	BR	BR
<b>IVIg</b>	R* [68]	BR	BR	R [65, 66]	BR	BR
<b>SCIg</b>	R* [68]	BR	BR	R [67]	BR	BR

R – rekomenduje, BR – brak rekomendacji.

\* rekomendacje odnoszą się wyłącznie do populacji pacjentów dorosłych

## 6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

### 6.1. Cel wstępnej analizy klinicznej

Celem wstępnej analizy klinicznej jest określenie ilości i jakości dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej preparatu HyQvia w terapii substytucyjnej PNO oraz możliwości porównania go z potencjalnymi komparatorami (ludzkie immunoglobuliny podawane dożylnie bądź podskórnie), co umożliwi określenie zakresu dalszych analiz HTA.

### 6.2. Dowody naukowe dla fSClg

W toku niesystematycznego przeszukania źródeł informacji naukowej odnaleziono 2 nierandomizowane, prospektywne badania kliniczne (Wasserman 2012 i Wasserman 2016) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii fSClg u pacjentów z PNO. Oba badania zostały zaprojektowane jako jednoramienne próby kliniczne typu „przed-po”. Badanie główne – *pivotal trial* (PT) opisane w publikacji Wasserman 2012 zawierało ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii fSClg względem wcześniej stosowanej terapii IVlg, z kolei badanie przedłużone – *extension trial* (ET; Wasserman 2016a) miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii fSClg w perspektywie długoletniej (Tabela 27).

Tabela 27.  
Charakterystyka odnalezionych dowodów naukowych dla fSClg

Akronim	Metodyka	N pacjentów	Populacja	Schemat badania	% pacjentów pediatrycznych
<b>badanie główne (Wasserman 2012) [24]</b>	nRCT, prospektywne, otwartej próby	87	Pacjenci PNO wymagający terapii IG, $\geq 2$ r.ż.	IVlg $\rightarrow$ fSClg	29,2 %
<b>badanie przedłużone (Wasserman 2016) [23]</b>	nRCT, prospektywne, otwartej próby	66	Pacjenci PNO wymagający terapii IG, $\geq 2$ r.ż.	fSClg* $\rightarrow$ SClg lub IVlg	22,7 %

\*3 pacjentów otrzymywało IVlg

Do badania PT kwalifikowano pacjentów z PNO  $\geq 2$  r.ż., wymagających terapii substytucyjnej Ig, którzy dotychczas leczeni byli Ig przez okres minimum 3 miesięcy w dawce  $\geq 300$  mg/kg/mies. Finalnie do badania włączonych zostało 89 pacjentów (w tym 26 pacjentów pediatrycznych), przy czym w analizie wyników uwzględniono 87 pacjentów. Spośród 87 analizowanych pacjentów, 31 uczestniczyło we wcześniejszym badaniu (Wasserman 2011), w trakcie którego otrzymywali oni IVlg oraz SClg.

Badanie złożone było z dwóch części, w pierwszej pacjenci otrzymywali 3-miesięczną terapię IVlg 10% w takiej samej dawce, jaką otrzymywali przed przystąpieniem do badania, po tym okresie chorzy przechodzili do drugiej fazy, w której stosowano infuzję fSClg. Pacjenci, którzy otrzymywali IVlg

w ramach wcześniejszego badania (Wasserman 2011), zostali kwalifikowani od razu do części drugiej.

Druga część badania była poprzedzona fazą adaptacyjną (tzw. *ramp-up*), w której fSClg podawano początkowo raz w tygodniu, stopniowo zwiększając odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami, aż do uzyskania 3–4 tygodniowych przerw. Infuzje fSClg co 3–4 tygodnie kontynuowano przez 14–18 miesięcy. Otrzymane wyniki zestawiono z rezultatami wcześniejszej terapii IVIg.

Po zakończeniu badania PT pacjenci mogli kontynuować terapię fSClg w ramach badania ET (Wasserman 2016), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii w długoletnim okresie obserwacji. Ogółem 66 pacjentów zakwalifikowanych do fazy kontynuacji otrzymywało fSClg co 3–4 tygodnie przez pierwsze 3 infuzje (po tym czasie chorzy mieli możliwość kontynuacji leczenia z częstotliwością podania co 2 tygodnie przez maksymalnie 4 miesiące), w ostatnim etapie badania (*safety follow-up*) pacjenci stosowali IVIg lub SClg bez hialuronidazy aż do ukończenia badania. Łączny czas ekspozycji na rHuPH20 w badaniach PT i ET wynosił 187,7 pacjentolat.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach była częstość ostrych, ciężkich infekcji bakteryjnych (SBI). Pozostałe punkty końcowe obejmowały m.in.: częstość infekcji ogółem, absencja w szkole/pracy, czas przyjmowania antybiotyków, liczbę hospitalizacji i liczbę nieplanowanych wizyt lekarskich.

W obu badaniach uczestniczyli zarówno dorośli, jak i dzieci powyżej 2 r.ż., wyniki dla podgrupy pacjentów pediatrycznych (n = 26) zostały przedstawione w ramach osobnej publikacji (Wasserman 2016b).

### 6.3. Dowody naukowe dla porównania IVIg vs SClg

W toku wstępnego przeszukania baz danych nie odnaleziono dowodów naukowych pozwalających na bezpośrednie porównanie fSClg i SClg. W związku z tym, w dalszej kolejności poszukiwano dowodów naukowych pod kątem możliwości przeprowadzenia takiego porównania w sposób pośredni.

Odnaleziono 4 przeglądy systematyczne dotyczące porównania terapii IVIg z terapią SClg w populacji pacjentów z PNO (Tabela 28).

**Tabela 28.**  
Charakterystyka odnalezionych przeglądów systematycznych

Akronim	Metodyka przeglądu	Metodyka włączonych badań	Porównanie	Populacja	N pacjentów	N badań (w tym N badań dla populacji pediatrycznej)
Shabaninejad 2016 [69]	Badanie ilościowe	Kliniczno-kontrolne, kohortowe	SClg vs IVIg	Pacjenci z PNO	945	24 (4*)

Akronim	Metodyka przeglądu	Metodyka włączonych badań	Porównanie	Populacja	N pacjentów	N badań (w tym N badań dla populacji pediatrycznej)
Lingman-Framme 2013 [70]	Badanie jakościowe	RCT, obserwacyjne	SClg vs IVlg	Pacjenci z PNO oraz z wtórnymi niedoborami odporności	bd	25 (bd)
Abolhassani 2012 [71]	Badanie ilościowe i jakościowe	RCT, kohortowe	SClg vs IVlg	Pacjenci z PNO	1 484	47 (5)
CADTH 2008 [72]	Badanie jakościowe	RCT, obserwacyjne, badania ekonomiczne	SClg vs IVlg	Pacjenci z PNO	>500	9 (4)

\*do metaanalizy włączono tylko pacjentów  $\geq 12$  r.ż.

Łącznie na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych zidentyfikowano 58 badań pierwotnych, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii IVlg oraz SClg u pacjentów z PNO. Wśród nich 2 prace stanowiły badania RCT, a pozostałe zaprojektowane były jako eksperymentalne próby kliniczne (9) lub prospektywne / retrospektywne badania obserwacyjne (47). Łącznie 7 prac obejmowało wyłącznie populację pediatryczną, 10 dotyczyło populacji pacjentów dorosłych, natomiast pozostałe badania odnosiły się do populacji ogólnej (dorosłych i dzieci). Najczęściej raportowane punkty końcowe w odnalezionych badaniach stanowiły:

- stężenie IgG,
- SBI,
- częstość infekcji ogółem w ciągu roku,
- średnia liczba dni hospitalizacji / rok,
- nieobecność w szkole / pracy,
- jakość życia i satysfakcja z leczenia,
- AE (ogółem, SAE, układowe, miejscowe).

Poszczególne badania różniły się znacząco pomiędzy sobą w obszarach związanych z metodyką (badania nierandomizowane z grupą kontrolną, badania RCT, badania typu „przed-po”), populacją docelową (m.in. różnym wiekiem chorych) oraz sposobem raportowania wyników, zatem przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną (IVlg) z dużym prawdopodobieństwem nie będzie możliwe. Wnioskowanie pośrednie o względnej skuteczności i bezpieczeństwie terapii fSClg i SClg będzie możliwe wyłącznie na drodze tabelarycznego zestawienia wyników uzyskanych dla porównania fSClg vs IVlg oraz SClg vs IVlg.

Ze względu na niewielką liczbę badań odnoszących się wyłącznie do populacji pediatrycznej, jak również brak takiego badania dla terapii fSClg, dowody naukowe w ramach analizy klinicznej przedstawione będą dla populacji ogólnej. Takie podejście wydaje się być zasadne, z uwagi na fakt, iż zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (EMA) [73, 74] większość badań

przeprowadzana jest w populacjach mieszanych, obejmujących zarówno dzieci jak i dorosłych. Wiek pacjentów nie będzie zatem stanowił kryterium kwalifikacji badań do analizy.

## 7. DEFINIOWANE PROBLEMU DECYZYJNEGO

### Populacja docelowa

Dzieci (<18 r.ż.) z pierwotnym niedoborem odporności (PNO) wymagający terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin (Ig).

### Interwencja

Ułatwione podanie immunoglobuliny ludzkiej normalnej z rekombinowaną hialuronidazą ludzką (fSCIg) podawaną podskórnie, zgodnie z rejestracyjnym schematem dawkowania.

### Komparator

- immunoglobulina ludzka normalna podawana podskórnie (SCIg) w ramach programu lekowego,
- immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (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,
- stężenie Ig we krwi pacjenta.

## 8. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORA

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim terapie, które w praktyce klinicznej będą stanowić opcje konkurencyjne dla ocenianej interwencji i będą przez nią zastępowane w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT w pierwszej kolejności jako komparatory rozważyć należy technologie stosowane powszechnie w praktyce klinicznej i refundowane ze środków publicznych w Polsce. [75]

Standardem postępowania terapeutycznego w przypadku chorych z PNO, związanym z niedoborem lub dysfunkcją IgG, jest terapia substytucyjna, która polega na uzupełnianiu ilościowych lub jakościowych niedoborów przeciwciał 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 dożylnego oraz podskórnej drogi podania, natomiast preparaty IMIg nie są aktualnie zalecane, z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa. [36–39] Wybór pomiędzy IVIg a SCIg uzależniony jest od decyzji lekarza. Zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTMiT na podstawie dostępnych dowodów naukowych nie jest możliwe wykazanie przewagi jednej formy podania nad drugą. [76] Preparaty IVIg oraz SCIg finansowane są ze środków publicznych w Polsce w ramach istniejących PL, zarówno w populacji osób dorosłych, jak i u pacjentów pediatrycznych. Obecnie w obu populacjach około 70% pacjentów leczonych jest za pomocą IVIg, aczkolwiek wyniki badań klinicznych wskazują, że pacjenci zwykle preferują terapię SCIg, głównie z uwagi na możliwość prowadzenia terapii w warunkach domowych. [12, 30] Chorzy kwalifikujący się do tego rodzaju terapii nie ponoszą dodatkowych kosztów związanych z podaniem leku.

Zgodnie z ChPL produkt HyQvia podawany jest drogą podskórną i może być stosowany w ramach leczenia domowego, jest on obecnie finansowany w ramach PL wyłącznie w populacji osób dorosłych z PNO. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji, odnośnie finansowania preparatu HyQvia w leczeniu dzieci z PNO w ramach PL, będzie on stanowił alternatywę dla obecnie refundowanych SCIg i IVIg w ramach, a zatem zarówno SCIg, jak i IVIg stanowić będą komparatory dla ocenianej interwencji w ramach analiz HTA.



## 9. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

### 9.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie poprzedzona systematycznym przeglądem literatury medycznej, obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w aktualnych wytycznych AOTMiT. [75]

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa ułatwionego podskórnego podania immunoglobuliny ludzkiej normalnej z rekombinowaną hialuronidazą ludzką (fSClg), względem terapii IVlg oraz SClg. Populację docelową będą stanowili pacjenci pediatryczni w wieku <18 lat ze zdiagnozowanym PNO wymagający terapii substytucyjnej Ig.

Wstępna analiza kliniczna wykazała, że dostępne są dowody naukowe oceniające w sposób bezpośredni skuteczność i bezpieczeństwo fSClg względem terapii IVlg. Z kolei nie odnaleziono dowodów bezpośrednio porównujących fSClg ze SClg, zatem wnioskowanie o ich względnej skuteczności i bezpieczeństwie będzie przeprowadzone w sposób pośredni. Wstępna analiza kliniczna wskazuje na możliwość takiego porównania wyłącznie na drodze tabelarycznego zestawienia wyników dla porównania fSClg i SClg względem wspólnej grupy referencyjnej IVlg. Z uwagi na niewielką liczbę badań odnoszących się wyłącznie do populacji pediatrycznej, brak takiego badania dla terapii fSClg, oraz spójny efekt kliniczny ocenianej interwencji zarówno w populacji osób dorosłych, jak i u pacjentów pediatrycznych, dowody naukowe w ramach analizy klinicznej przedstawione będą dla populacji ogólnej oraz z wyszczególnieniem danych odnoszących się do populacji pediatrycznej.

W analizie klinicznej przeprowadzona zostanie również poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych, dla analizy podstawowej, przedstawia poniższa tabela.

### 9.2. Analiza ekonomiczna

Ocena opłacalności finansowania terapii fSClg (produkt leczniczy HyQvia®) w leczeniu PNO u dzieci w ramach proponowanego programu lekowego opracowana zostanie w formie analizy minimalizacji kosztów (*cost minimization analysis*, CMA).

Analiza przeprowadzona zostanie w rocznym horyzoncie czasowym, oddzielnie dla pierwszego roku leczenia immunoglobulinami i kolejnych lat trwania terapii. Modelowanie zostanie przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na sposób finansowania preparatów immunoglobulin (w ramach programu lekowego oraz leczenia szpitalnego), w szczególności brak partycypacji pacjentów w kosztach terapii, koszty ponoszone przez płatnika publicznego oraz przez płatnika publicznego i pacjentów będą takie same, stąd wyniki analizy dla obu perspektyw będą tożsame.

Uwzględnione zostaną następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty kwalifikacji pacjentów do leczenia z zastosowaniem Ig, koszty monitorowania terapii Ig, koszty edukacji pacjentów lub opiekunów w przypadku terapii SCIg w warunkach domowych. Obliczenia przeprowadzone zostaną przy uwzględnieniu oficjalnych cen poszczególnych preparatów immunoglobulin zaczerpniętych z Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień zakończenia prac nad analizą oraz przy uwzględnieniu rzeczywistych kosztów tych preparatów określonych na podstawie danych z komunikatów DGL oraz przekazanych przez Producenta.

Dawkowanie Ig w zależności od masy ciała pacjenta zostanie określone na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej.

W ramach analizy wrażliwości opracowane zostaną: analiza deterministyczna i probabilistyczna, mające na celu oszacowanie niepewności związanej z przyjętymi założeniami. Założenia cechujące się najwyższą niepewnością zostaną wykorzystane do zbudowania scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości, w której przetestowane zostanie ich wpływ na wyniki analizy deterministycznej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analizy oceny technologii medycznych i rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

### **9.3. Analiza wpływu na budżet**

Celem analizy wpływu na budżet będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych fSCIg (produkt leczniczy HyQvia®) w leczeniu PNO u dzieci w ramach proponowanego programu lekowego.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Z uwagi na sposób finansowania immunoglobulin w populacji docelowej (w ramach programu

lekowego oraz leczenia szpitalnego) wydatki w obu perspektywach będą jednakowe, a zatem wyniki analizy dla rozważanych perspektyw będą tożsame.

Zgodnie z wymogami wytycznych AOTMiT horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres co najmniej 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. W związku z powyższym analiza wpływu budżet opracowana zostanie w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że terapia fSCiG będzie finansowana w ramach proponowanego programu lekowego ze środków publicznych.

W ramach analizy wpływu na budżet określona zostanie liczebność populacji docelowej oraz przewidywane zastępowanie dostępnych obecnie opcji terapeutycznych przez interwencję ocenianą.

W analizie, ze względu na wybór perspektywy, uwzględnione zostaną bezpośrednio koszty medyczne: koszty leków, koszty podania leków, koszty kwalifikacji do programu, koszty monitorowania terapii oraz koszty edukacji pacjentów lub opiekunów w przypadku terapii SCiG w warunkach domowych. Koszty w analizie BIA będą przyjęte zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej.

Dawkowanie Ig w rozważanym wskazaniu przyjęte zostanie na podstawie danych z badań włączonych do analizy klinicznej.

W ramach analizy BIA wyznaczone zostaną wydatki płatnika publicznego (NFZ), jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania stanu aktualnego, tj. braku finansowania preparatu HyQvia w leczeniu PNO u dzieci oraz wydatki, które będą ponoszone w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tego preparatu w populacji pediatrycznej. W scenariuszu nowym założone zostanie, że preparat HyQvia dostępny będzie w ramach proponowanego programu lekowego.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Eales L-J. (2003) Immunology for Life Scientist. Wiley Dostęp: [http://faculty.mu.edu.sa/public/uploads/1357903433.5485Eales\[1\].Immunology.For.Life.Scientists.pdf](http://faculty.mu.edu.sa/public/uploads/1357903433.5485Eales[1].Immunology.For.Life.Scientists.pdf).
2. McCusker C, Warrington R. (2011) Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 7 Suppl 1:S11.
3. Lydyard P, Whelan A, Fanger M. *Immunologia. Krótkie wykłady*. 2009.
4. Kumar A, Teuber SS, Gershwin ME. (2006) Current perspectives on primary immunodeficiency diseases. *Clin. Dev. Immunol.* 13(2–4):223–259.
5. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, Ailal F, Casanova J-L, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Gaspar HB, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, i in. (2015) The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J. Clin. Immunol.* 35(8):727–738.
6. Gathmann B, Binder N, Ehl S, Kindle G, ESID Registry Working Party. (2012) The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin. Exp. Immunol.* 167(3):479–491.
7. Smith, Ochs, Puck. Genetically Determined Immunodeficiency Diseases: A Perspective *Primary Immunodeficiency Diseases* 2007.
8. Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, St Sauver JL, Boyce TG. (2009) Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study. *Mayo Clin. Proc.* 84(1):16–22.
9. Lim DL, Thong BY, Ho SY, Shek LPC, Lou J, Leong KP, Chng HH, Lee BW. (2003) Primary immunodeficiency diseases in Singapore—the last 11 years. *Singapore Med J* 44(11):579–586.
10. European Society for Immunodeficiencies. (2014) Registry ESID Database Statistics. Dostęp: <http://esid.org/Working-Parties/Registry/ESID-Database-Statistics>.
11. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova J-L, Abel L. (2013) Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J. Clin. Immunol.* 33(1):1–7.
12. Pac M. (2016) Comprehensive activities to increase recognition of primary immunodeficiency and access to immunoglobulin replacement therapy in Poland. *Eur J Pediatr* (175):1099–1105.
13. Wood P, Stanworth S, Burton J, Jones A, Peckham DG, Green T, Hyde C, Chapel H, UK Primary Immunodeficiency Network. (2007) Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin. Exp. Immunol.* 149(3):410–423.
14. Kowalczyk D. (2000) Diagnostyka niedoborów odporności. Dostęp: <http://www.mp.pl/artykuly/14181>.
15. Lindegren ML, Kobrynski L, Rasmussen SA, Moore CA, Grosse SD, Vanderford ML, Spira TJ, McDougal JS, Vogt RF, Hannon WH, Kalman LV, Chen B, Mattson M, Baker TG, Khoury M. (2004) Applying public health strategies to primary immunodeficiency diseases: a potential approach to genetic disorders. *MMWR Recomm Rep* 53(RR-1):1–29.
16. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova J-L, Chapel H, Conley ME, Fischer A, Hammarström L, Nonoyama S, Ochs HD, Puck JM, Roifman C, Seger R, Wedgwood J, International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. (2007) Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J. Allergy Clin. Immunol.* 120(4):776–794.
17. Wood P, UK Primary Immunodeficiency Network. (2009) Primary antibody deficiencies: recognition, clinical diagnosis and referral of patients. *Clin Med (Lond)* 9(6):595–599.
18. Stiehm E, Chapel H. Conventional Therapy of Primary Immunodeficiency Diseases *Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach* 2007.
19. Grywalska, Roliński. (2014) Leczenie substytucyjne immunoglobulinami. *Alergia Astma Immunologia* 19(4):210–223.
20. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, El-Gamal Y, Harville TO, Hossny E, Mazer B, Nelson R, Secord E, Jordan SC, Stiehm ER, Vo AA, i in. (2017) Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 139(3S):S1–S46.
21. International Patient Organisation for Primary Organisation. (2013) Osoczopochodne produkty lecznicze. Dostęp: <http://www.ipopi.org/uploads/Plasma-derived%20therapies%20PL.pdf>.
22. European Medicines Agency. (2016) Charakterystyka produktu leczniczego - HyQvia 100 mg/ml. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002491/WC500143851.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002491/WC500143851.pdf) (5.11.2017).
23. Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, Engl W, Sharkhawy M, Leibl H, Puck J, Rubinstein A, Kobrynski L, Gupta S, Grant AJ, Ratnayake A, Richmond WG, Church J, Yel L, i in. (2016) Long-Term Tolerability, Safety,

- and Efficacy of Recombinant Human Hyaluronidase-Facilitated Subcutaneous Infusion of Human Immunoglobulin for Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 36:571–582.
24. Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, Gupta S, Puck J, Engl W, Leibl H, McCoy B, Empson VG, Belmont D, Schiff RI, IGSC, 10% with rHuPH20 Study Group. (2012) Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 130(4):951–957.e11.
  25. Substancja pozakomórkowa - charakterystyka i rola w biomedycynie. Dostęp: <http://biulpol.net/grygorczyk.pdf>.
  26. Wasserman RL. (2014) Overview of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of IgG in primary immunodeficiencies. *Immunotherapy* 6(5):553–567.
  27. Frost G. (2007) Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration. *Expert Opinion on Drug Delivery* 4(4):427–440.
  28. Jolles S. (2013) Hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin in primary immunodeficiency. *ImmunoTargets and Therapy* (2):125–133.
  29. Matysiak J, Klupczyńska A, Kokot Z. (2013) Znaczenie hialuronidaz we współczesnej medycynie. *Nowiny Lekarskie* 82(2):156–162.
  30. Espanol T, Prevot J, Drabwell J, Sondhi S, Olding L. (2014) Improving current immunoglobulin therapy for patients with primary immunodeficiency: quality of life and views on treatment. *Patient Prefer Adherence* 8:621–629.
  31. Wasserman R, Melamed I, Stein M. (2011) 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 (PID). *J Clin Immunol.* 31(Suppl 1):S17.
  32. FDA. Review Final Product Memo, Hyqvia. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM418544.pdf>.
  33. Rosengren S, Souratha J, Conway D. (2014) Prevalence of pre-existing antibodies reactive to rHuPH20 in the normal adult population: an interim analysis of an ongoing survey study. *J Clin Immunol.* 34:379.
  34. FDA. Addendum to Review of Baxter Response to FDA Complete Response letter, Hyqvia. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM418540.pdf>.
  35. IDF. (2015) Wytyczne IDF: Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases.
  36. AWMF. (2012) Wytyczne AWMF: Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen. Dostęp: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/027-052l\\_S3\\_Therapie\\_prim%C3%A4rer\\_Antik%C3%B6rpermangelkrankungen\\_2012-12\\_verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-052l_S3_Therapie_prim%C3%A4rer_Antik%C3%B6rpermangelkrankungen_2012-12_verlaengert.pdf).
  37. Shehata N, Palda V, Bowen T, Haddad E, Issekutz TB, Mazer B, Schellenberg R, Warrington R, Easton D, Anderson D, Hume H. (2010) Wytyczne CBS: The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence-based practice guideline. *Transfus Med Rev* 24 Suppl 1:S28-50.
  38. UK Primary Immunodeficiency Network. (2009) Wytyczne UK-PIN: Primary antibody deficiencies: recognition, clinical diagnosis and referral of patients.
  39. APIIEG. (2009) Wytyczne APIIEG, Consensus Recommendations for the use of Immunoglobulin Replacement Therapy in Immune Deficiency. Dostęp: <http://www.apiieg.org/files/1/APIIEG%20Consensus%20Recommendations%20Edition%201%20June%202008.pdf>.
  40. ChPL Kiovig (IVIg). Dostęp: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160602135156/anx\\_135156\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160602135156/anx_135156_pl.pdf).
  41. ChPL Subcuvia (SCIg). Dostęp: <http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/BioScience/Subcuvia.pdf>.
  42. ChPL Gammagard S/D (IVIg). Dostęp: [http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/BioScience/Gammagard\\_S\\_D.pdf](http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/BioScience/Gammagard_S_D.pdf).
  43. FDA. Fractionated Plasma Products > September 12, 2014 Approval Letter - HYQVIA. Dostęp: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm414148.htm>.
  44. ChPL Hizentra (SCIg). Dostęp: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20110414100614/anx\\_100614\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20110414100614/anx_100614_pl.pdf).
  45. ChPL Gammanorm (SCIg). Dostęp: <https://lekomanprod.blob.core.windows.net/product-documents/doc23265/gammanorm-dokument.pdf>.
  46. URPL. (2017) Obwieszczenie prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 30 marca 2017 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

47. Minister Zdrowia. (2017) Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM\\_MZ/2017/17/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2017/17/akt.pdf).
48. Minister Zdrowia. (2016) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 14 kwietnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego.
49. (2016) Pozwolenie nr 23416 na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Cuvitru. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABkAGUAYwB5AHoAagBhAF8AMgAzADQAMQA2AF8AMgAwADEANgAwADkAMQA0AF8AMQA5ADUAMAA1ADUALgBwAGQAZgA=>.
50. ChPL Ig VENA (IVlg). Dostęp: [http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:f4-KA3wGjmcJ:pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx%3Fpath%3DYwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABVAGwAbwB0AGsAYQAtADEANwA2ADgAOAAAtADIAMAAxADYAMAA2ADAANgAwADAAMAAwADAAMAAAtADEANAA4AF8ATwBMAEKALQAYADAAMQA2ADAANgAyADAAMAAwADAAMwAyADcALgBwAGQAZgA%3D+&cd=1&hl=pl&ct=clnk&gl=pl&lr=lang\\_cs%7Clang\\_en&client=firefox-b](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:f4-KA3wGjmcJ:pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx%3Fpath%3DYwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABVAGwAbwB0AGsAYQAtADEANwA2ADgAOAAAtADIAMAAxADYAMAA2ADAANgAwADAAMAAwADAAMAAAtADEANAA4AF8ATwBMAEKALQAYADAAMQA2ADAANgAyADAAMAAwADAAMwAyADcALgBwAGQAZgA%3D+&cd=1&hl=pl&ct=clnk&gl=pl&lr=lang_cs%7Clang_en&client=firefox-b).
51. ChPL Flebogamma DIF (IVlg). Dostęp: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161212136677/anx\\_136677\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161212136677/anx_136677_pl.pdf).
52. ChPL Privigen (IVlg). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000831/WC500043077.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000831/WC500043077.pdf).
53. ChPL Octagam (IVlg). Dostęp: <https://lekomanprod.blob.core.windows.net/product-documents/doc13771/octagam-dokument.pdf>.
54. ChPL Nanogy 5%. Dostęp: [http://biomed.lublin.pl/index.php?option=com\\_content&view=article&id=219%3Ananogy-5&catid=40%3Aleki-na-recepte&Itemid=121](http://biomed.lublin.pl/index.php?option=com_content&view=article&id=219%3Ananogy-5&catid=40%3Aleki-na-recepte&Itemid=121).
55. ChPL Panzyga (IVlg). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMANAAzADcAMQAtADIAMAAxADYAMAA0ADAANQAwADAAMAAwADAAMAAAtADEAMwAwAF8ATwBMAEKALQAYADAAMQA2ADAANgAwADcAMAA1ADEAOAA1ADMALgBwAGQAZgA=>.
56. ChPL Gamunex 10% (IVlg). Dostęp: [http://chpl.com.pl/data\\_files/2011-12-19\\_2011-10-20\\_gamunex\\_smcp\\_clean.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2011-12-19_2011-10-20_gamunex_smcp_clean.pdf).
57. ChPL Intratect (IVlg). Dostęp: [http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl\\_intratect50\\_0.pdf](http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_intratect50_0.pdf).
58. ChPL Pentaglobin (IVlg). Dostęp: <https://lekomanprod.blob.core.windows.net/product-documents/doc31828/pentaglobin-dokument.pdf>.
59. ChPL Sandoglobulin P (IVlg). Dostęp: <http://www.imed.com.pl/images/pdf/SandoglobulinPSPCzdata24.01.2012.pdf>.
60. Pozwolenie nr 23068 na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczenia Panzyga. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABkAGUAYwB5AHoAagBhAF8AMgAzADAANgA4AF8AMgAwADEANgAwADQAMAA1AF8AMQA4ADkAOAA3ADQALgBwAGQAZgA=>.
61. NFZ. (2016) Zarządzenie nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.
62. AOTM. (2015) Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu HyQvia. Dostęp: [http://onkologia-online.pl/upload/12/191/RP\\_97\\_2015\\_HyQvia.pdf](http://onkologia-online.pl/upload/12/191/RP_97_2015_HyQvia.pdf).
63. HAS. (2015) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu HyQvia. Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/hyqvia\\_summary\\_ct14312.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/hyqvia_summary_ct14312.pdf).
64. AOTM. (2012) Opinia Rady Przejrzystości o utworzeniu odrębnych grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną: immunoglobulinum ze względu na drogę podania. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/040/ORP/ORP\\_98\\_2012\\_gr\\_limit\\_immunoglobuliny.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/040/ORP/ORP_98_2012_gr_limit_immunoglobuliny.pdf).
65. HAS. (2006) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Nanogam. Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/ct\\_2277\\_nanogam\\_ang\\_2008-07-23\\_09-37-22\\_785.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/ct_2277_nanogam_ang_2008-07-23_09-37-22_785.pdf).
66. HAS. (2011) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Octagam. Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/octagam\\_ct\\_10822.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/octagam_ct_10822.pdf).
67. HAS. (2009) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Subcuvia. Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/subcuvia\\_ct\\_6963.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/subcuvia_ct_6963.pdf).
68. AOTM. (2014) Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatów Kiovig, Gammgard, Subcuvia. Dostęp: [http://onkologia-online.pl/upload/12/161/RP\\_169\\_2014\\_immunoglobuliny.pdf](http://onkologia-online.pl/upload/12/161/RP_169_2014_immunoglobuliny.pdf).



69. Shabaninejad H, Asgharzadeh A, Rezaei N, Rezapoor A. (2016) A Comparative Study of Intravenous Immunoglobulin and Subcutaneous Immunoglobulin in Adult Patients with Primary Immunodeficiency Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Rev Clin Immunol* 12(5):595–602.
70. Lingman-Framme J, Fasth A. (2013) Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: an evidence-based review. *Drugs* 73(12):1307–1319.
71. Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. (2012) Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. *J. Clin. Immunol.* 32(6):1180–1192.
72. CADTH. (2008) Overview of Subcutaneous Versus Intravenous Immunoglobulin for Primary Immunodeficiencies: Systematic Review and Economic Analysis.
73. EMA. (2015) EMA/CHMP/BPWP/410415/2011 rev 1. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and/or intramuscular administration. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/07/WC500190211.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/07/WC500190211.pdf).
74. EMA. (2016) EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 3. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). Draft. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/12/WC500219039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/12/WC500219039.pdf).
75. AOTM. (2016) Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
76. Rekomendacja nr 169/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Kiovig w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych”. Dostęp: [http://onkologia-online.pl/upload/12/161/RP\\_169\\_2014\\_immunoglobuliny.pdf](http://onkologia-online.pl/upload/12/161/RP_169_2014_immunoglobuliny.pdf).

## 11. SPIS ELEMENTÓW

Tabela 1.	Główne funkcje poszczególnych klas przeciwciał [3].....	10
Tabela 2.	Procentowy udział jednostek chorobowych w całkowitej liczbie PNO w roku 2011 [6].....	11
Tabela 3.	Zapadalność na PNO na świecie .....	12
Tabela 4.	Udział procentowy poszczególnych typów PNO w całkowitej populacji europejskiej objętej rejestrem ESID [10].....	13
Tabela 5.	Nowo zdiagnozowane przypadki PNO w Polsce w 2014 roku [12].....	14
Tabela 6.	Dziesięć symptomów niedoboru odporności według założeń The Jeffrey Model Foundation .....	17
Tabela 7.	Zestawianie patologicznych mikroorganizmów, których infekcje związane są z poszczególnymi kategoriami PNO [4] .....	18
Tabela 8.	Najczęstsze powikłania towarzyszące przewlekłym infekcjom w PNO [17].....	19
Tabela 9.	Zestawienie strategii leczenia w zależności o typu PNO [2, 18].....	21
Tabela 10.	Zestawienie preparatów rHuPH20 stosowanych w różnych obszarach terapeutycznych [26].....	25
Tabela 11.	Efekty podania IgG drogą iniekcji podskórnych dla porównania rHuPH20 i PLC .....	25
Tabela 12.	Wyniki dla porównania fSCIg, IVIg oraz SCIg w odniesieniu do punktów końcowych farmakokinetycznych.....	26
Tabela 13.	Zestawienie wytycznych dotyczących postępowania w PNO wymagających substytucji Ig .....	28
Tabela 14.	Zalety i wady stosowania IVIg oraz SCIg .....	29
Tabela 15.	Minimalne stężenie Ig (oznaczane przed kolejnym podaniem) wg wskazań wytycznych.....	31
Tabela 16.	Dawkowanie IgG w PNO wymagających substytucji IgG wg wskazań wytycznych .....	31
Tabela 17.	Częstość monitorowania podczas terapii substytucyjnej Ig wg wytycznych praktyki klinicznej.....	32
Tabela 18.	Podsumowanie wytycznych.....	33
Tabela 19.	Schemat podawania produktu leczniczego HyQvia [22].....	36
Tabela 20.	Skład ilościowy i jakościowy preparatów SCIg [41, 44, 45] .....	39
Tabela 21.	Preparaty SCIg dopuszczone do obrotu na terytorium Polski zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych z dnia 31 marca 2017 [46–49].....	41
Tabela 22.	Skład ilościowy i jakościowy preparatów IVIg [40, 42, 50–55].....	41
Tabela 23.	Preparaty IVIg dopuszczone do obrotu na terytorium Polski zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych z dnia 31 marca 2017 r. [40, 42, 50–54, 56–60].....	45
Tabela 24.	Opis PL dotyczącego leczenia PNO u dzieci.....	46
Tabela 25.	Status refundacyjny w Polsce opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie [46, 47] .....	47
Tabela 26.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie .....	50
Tabela 27.	Charakterystyka odnalezionych dowodów naukowych dla fSCIg.....	51
Tabela 28.	Charakterystyka odnalezionych przeglądów systematycznych .....	52