

## **ANALIZA KLINICZNA**

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

Wersja 1.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## SPIS TREŚCI

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>12</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>19</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	19
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego .....	19
<b>2. METODYKA .....</b>	<b>20</b>
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej .....	20
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	20
2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej .....	20
2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	22
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	22
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	22
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej .....	23
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	23
2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	24
2.5. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	25
2.6. Analiza statystyczna wyników.....	25
2.6.1. Analiza homogeniczności badań klinicznych .....	26
2.6.2. Porównanie pośrednie .....	26
<b>3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>27</b>
3.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....	27
3.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej .....	30
3.2.1. Badania dla fSClg .....	30
3.2.2. Badania dla SClg vs IVlg .....	34
<b>4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>39</b>
4.1. fSClg vs IVlg .....	39
4.1.1. Ciężkie infekcje bakteryjne (SBI) .....	39
4.1.2. Infekcje ogółem.....	40
4.1.3. Stężenie IgG .....	41
4.1.4. Hospitalizacje.....	42
4.1.5. Nieobecność w szkole lub pracy .....	42
4.1.6. Preferencje pacjentów i satysfakcja z leczenia .....	43

4.1.7.	Bezpieczeństwo .....	47
4.1.8.	Wyniki w podgrupie pacjentów z badania Wasserman 2011 – porównanie fSClg, IVlg oraz SClg .....	53
4.2.	SClg vs IVlg .....	55
4.2.1.	Ciężkie infekcje .....	55
4.2.2.	Infekcje ogółem .....	56
4.2.3.	Stężenie IgG .....	60
4.2.4.	Nieobecność w szkole lub pracy .....	64
4.2.5.	Hospitalizacje .....	66
4.2.6.	Stopień kontroli objawów choroby .....	67
4.2.7.	Preferencje pacjentów .....	68
4.2.8.	Satysfakcja z terapii .....	69
4.2.9.	Jakość życia .....	76
4.2.10.	Bezpieczeństwo .....	90
4.3.	Porównanie pośrednie fSClg vs SClg .....	93
<b>5.</b>	<b>POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>96</b>
5.1.	Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa fSClg .....	96
5.2.	Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa IVlg i SClg .....	96
<b>6.</b>	<b>WYNIKI ODNALEZIONYCH PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH .....</b>	<b>98</b>
<b>7.</b>	<b>WNIOSKI KOŃCOWE .....</b>	<b>100</b>
<b>8.</b>	<b>OGRANICZENIA .....</b>	<b>102</b>
<b>9.</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>103</b>
<b>10.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>107</b>
<b>11.</b>	<b>SPIS TABEL .....</b>	<b>113</b>
<b>ANEKS A</b>	<b>.....</b>	<b>115</b>
A.1.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznej .....	115
A.2.	Charakterystyka badań klinicznych .....	120
A.2.1.	Porównanie fSClg vs IVlg .....	120
A.2.2.	Porównanie SClg vs IVlg .....	125
A.3.	Ocena wiarygodności badań RCT (Cochrane Handbook) .....	159
A.4.	Ocena wiarygodności badań nRCT (skala NICE) .....	161
A.5.	Szczegółowe wyniki analizy klinicznej .....	162
A.6.	Definicje infekcji .....	164
A.7.	Skrócona charakterystyka skal oceny jakości życia .....	166

A.8. Badania kliniczne w toku.....	168
A.9. Zestawienie badań klinicznych wykluczonych z analizy .....	169
A.10. Formularze oceny wiarygodności badań / przeglądów systematycznych .....	177
A.11. Formularze do ekstrakcji danych z badań .....	181

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AAAAI</b>	A amerykańska Akademia Alergii, Astmy i Immunologii ( <i>The American Academy of Allergy Asthma and Immunology</i> )
<b>AAI</b>	A amerykańskie Stowarzyszenie Immunologów ( <i>The American Association of Immunologists</i> )
<b>ACAAI</b>	A amerykańskie Kolegium ds. Alergii, Astmy i Immunologii ( <i>The American College of Allergy, Asthma, and Immunology</i> )
<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane ( <i>Adverse Event</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>AMS</b>	Zespołu aseptycznego zapalenia opon mózgowych ( <i>Aseptic Meningitis Syndrome</i> )
<b>AMSTAR</b>	Narzędzie Pomiarowe do Oceny Przeglądów Systematycznych ( <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> )
<b>ANC</b>	Bezwzględna liczba neutrofilii ( <i>Absolute Neutrophil Count</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
<b>APIEG</b>	Zrzeszenie Ekspertów Azji i Pacyfiku w Dziedzinie Wykorzystania Immunoglobulin w Immunologii ( <i>Asia Pacific Immunoglobulins in Immunology Expert Group</i> )
<b>ARAG</b>	Agammaglobulinemia dziedziczna autosomalnie recesywnie ( <i>Autosomal Recessive Agammaglobulinemia</i> )
<b>AWMF</b>	Niemieckie Zrzeszenie Towarzystw Medycznych ( <i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</i> )
<b>BAS</b>	Jednoramienne badanie kliniczne typu „przed-po” ( <i>Before-After Study</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała ( <i>Body Mass Index</i> )
<b>BSI</b>	Brytyjskie Stowarzyszenie Hematologiczne ( <i>British Society for Immunology</i> )

---

<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Medycznych ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CBS</b>	Kanadyjska Narodowa Organizacja Bankowania Krwi i Narodowy Komitet Doradczy ds. Krwi i Produktów Krwiopochodnych ( <i>Canadian Blood Services &amp; Canada's National Advisory Committee on Blood and Blood Products</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CHQ</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia dziecka ( <i>Child Health Questionnaire</i> )
<b>CHQ-PF</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia dziecka wypełniany przez rodzica ( <i>Child Health Questionnaire – Parent Form</i> )
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>CID</b>	Złożony niedobór odporności ( <i>Combined Immune Deficiency</i> )
<b>CRD</b>	Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania ( <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> )
<b>CRP</b>	Białko C-reaktywne ( <i>C Reactive Protein</i> )
<b>CVID</b>	Pospolity zmienny niedobór odporności ( <i>Common Variable Immunodeficiency</i> )
<b>EAACI</b>	Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej ( <i>European Academy of Allergology and Clinical Immunology</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESID</b>	Europejskie Towarzystwo Niedoborów Odporności ( <i>European Society for Immunodeficiencies</i> )
<b>ET</b>	Badanie przedłużone ( <i>Extension Study</i> )
<b>FAS</b>	Populacja objęta analizą ( <i>Full Analysis Set</i> )
<b>FDA</b>	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FOCiS</b>	Federacja Stowarzyszeń Klinicznej Immunologii ( <i>Federation of Clinical Immunology Societies</i> )

<b>fSCIg</b>	Ułatwione podane immunoglobuliny z rekombinowaną ludzką hialuronidazą ( <i>facilitated SCIg</i> )	ludzkiej normalnej drogą podskórną,
<b>GDO</b>	Górne Drogi Oddechowe	
<b>H2H</b>	Porównanie bezpośrednie ( <i>Head-to-Head</i> )	
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>Haute Autorité de Santé</i> )	
<b>HCV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu C ( <i>Hepatitis C Virus</i> )	
<b>HIV</b>	Ludzki wirus niedoboru odporności ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )	
<b>HRQoL</b>	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia ( <i>Health-Related Quality of Life</i> )	
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )	
<b>IDF</b>	Fundacja Niedoborów Odporności ( <i>Immune Deficiency Foundation</i> )	
<b>IgG</b>	Normalna immunoglobulina ludzka	
<b>IMIg</b>	Normalna immunoglobulina ludzka podawana domięśniowo ( <i>Intramuscular Immunoglobulin</i> )	
<b>IQR</b>	Rozstęp międzykwartyłowy ( <i>Interquartile Range</i> )	
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention to Treat</i> )	
<b>IUIS</b>	Międzynarodowa Unia Towarzystw Immunologicznych ( <i>International Union of Immunological Societies</i> )	
<b>IVIg</b>	Normalna immunoglobulina ludzka podawana dożylnie ( <i>Intravenous Immunoglobulin</i> )	
<b>LQI</b>	Wskaźnik jakości życia ( <i>Life Quality Index</i> )	
<b>M</b>	Średnia ( <i>Mean</i> )	
<b>MD</b>	Średnia różnica ( <i>Mean Difference</i> )	



<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych ( <i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i> )
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified Intention to Treat</i> )
<b>N</b>	Liczebność grupy / liczba infuzji
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy / liczba infuzji, podczas których wystąpił dany punkt końcowy
<b>NBS</b>	Zespół Nijmegen ( <i>Nijmegen Breakage Syndrome</i> )
<b>n/d</b>	Nie dotyczy
<b>NHS Scotland</b>	Szkocka agencja HTA ( <i>National Health Service Scotland</i> )
<b>NICE</b>	Agencja HTA w Anglii i Walii ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>nRCT</b>	Nierandomizowane badanie kliniczne ( <i>Non-Randomized Controlled Trial</i> )
<b>NS</b>	Wynik/różnica nieistotna statystycznie ( <i>Not Significant</i> )
<b>OI</b>	Okres interwencji
<b>p</b>	wartość p, czyli miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd $\alpha$ ) ( <i>p value</i> )
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PEDS-QL</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia dzieci i młodzieży ( <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> )
<b>PK</b>	Punkt Końcowy
<b>PNO</b>	Pierwotne Niedobory Odporności
<b>PNP</b>	Pierwotne Niedobory Przeciwciał
<b>POChP</b>	Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per Protocol</i> )
<b>PT</b>	Badanie główne (dot. badania Wasserman 2012) ( <i>Pivotal Study</i> )

---

<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>rHuPH20</b>	Rekombinowana hialuronidaza ludzka
<b>SAD</b>	Selektywne niedobory przeciwciał ( <i>Specific Antibody Deficiency</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie działanie niepożądane ( <i>Serious Adverse Event</i> )
<b>SBI</b>	Ciężka infekcja bakteryjna ( <i>Serious Bacterial Infection</i> )
<b>s.c.</b>	Podskórna droga podania ( <i>subcutaneous</i> )
<b>SCID</b>	Ciężki złożony niedobór odporności ( <i>Severe Combined Immunodeficiency Disease</i> )
<b>SCIg</b>	Normalna immunoglobulina ludzka podawana podskórną ( <i>Subcutaneous Immunoglobulin</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy ( <i>Standard Error</i> )
<b>SF-36</b>	Skrócona forma kwestionariusza oceny jakości życia składająca się z 36 elementów ( <i>36-item Short-Form</i> )
<b>TEAE</b>	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ( <i>Treatment Emergent Adverse Events</i> )
<b>THI</b>	Przejściowa hipogammaglobulinemia niemowląt ( <i>Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy</i> )
<b>TRALI</b>	Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc ( <i>Transfusion Related Acute Lung Injury</i> )
<b>TSQM</b>	Kwestionariusz oceny satysfakcji z terapii ( <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> )
<b>UK-PIN</b>	Brytyjska Organizacja ds. Pierwotnych Niedoborów Odporności ( <i>UK Primary Immunodeficiency Network</i> )
<b>ULN</b>	Górna granica normy ( <i>Upper Limit of Normal</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w Polsce

<b>VAS</b>	Wizualna skala analogowa ( <i>Visual Analog Scale</i> )
<b>XLA</b>	Agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X ( <i>X-Linked Agammaglobulinemia</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )
<b>WNO</b>	Wrodzone Niedobory Odporności
<b>WZW B</b>	Wirusowe Zapalenie Wątroby typu B
<b>WZW C</b>	Wirusowe Zapalenie Wątroby typu C

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (fSClg) w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów pediatrycznych (< 18 r.ż)

### ■ Metodyka

Analiza kliniczna przeprowadzona została w oparciu o wyniki badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). W celu odnalezienia odpowiednich doniesień naukowych przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i in.). Poszukiwano badań klinicznych dotyczących porównania fSClg względem immunoglobulin podawanych drogą podskórną (SClg) oraz dożylną (IVlg) u pacjentów z PNO. Populację docelową w raporcie oceny technologii medycznej stanowią pacjenci pediatryczni, jednakże ze względu na ograniczoną dostępność dowodową w tej grupie chorych, jak również specyfikę prowadzenia badań w przedmiotowym problemie zdrowotnym oraz wstępne wyniki wskazujące na brak interakcji pomiędzy wiekiem oraz uzyskiwanym efektem klinicznym, w ramach niniejszej analizy klinicznej uwzględniano wszystkie dowody naukowe, niezależnie od wieku badanych. Selekcja odnalezionych prac dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków.

### ■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 3108 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 224 pozycje. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło łącznie 30 badań (55 pozycji bibliograficznych), w tym: 2 nierandomizowane badania kliniczne typu „przed-po” (BAS) dla terapii fSClg (z których 1 badanie porównywało terapię fSClg z IVlg) oraz dla porównania SClg vs IVlg; 2 randomizowane badania kliniczne typu cross-over (RCT), 3 nierandomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (nRCT), 1 badanie oceniające IVlg i SClg stosowane w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz 22 badania jednoramienne typu BAS. Dane dotyczące efektywności klinicznej fSClg w populacji pediatrycznej pochodziły z analizy warstwowej badania Wasserman 2012 obejmującej 24 pacjentów w wieku do 18 r.ż. Z kolei spośród badań dla technologii alternatywnych 7 prac obejmowało wyłącznie populację pediatryczną (Knutsen 2015, Bal 2015, Bezrodnik 2013, Fasth 2007, Gaspar 1998, Heilmall 2016, Patel 2015), natomiast w 6 kolejnych rekrutowano populację mieszaną z wyszczególnieniem wyników dla subpopulacji dziecięcej (Borte 2017, Gardulf 2004, Jolles 2011, Shapiro 2010, Berger 2010, NCT01218438). Ze względu na wysoką heterogeniczność metodyki włączonych badań nie było możliwe przeprowadzenie kumulacji ilościowej.

## ■ Wyniki analizy skuteczności

### Porównanie fSClg vs IVlg

Zarówno w populacji ogólnej, jak i w subpopulacji pediatrycznej, fSClg umożliwiło osiągnięcie celu terapeutycznego, tj. roczną **częstością infekcji ciężkich** < 1 w przeliczeniu na pacjenta. Roczna częstość **infekcji ogółem** w przeliczeniu na pacjenta była niższa w trakcie stosowania fSClg niż w okresie stosowania IVlg (2,97 vs 4,51; różnica = -1,54). Nie podano jednak informacji na temat istotności statystycznej zaobserwowanych różnic. Roczna częstość infekcji ogółem w trakcie stosowania terapii fSClg była zbliżona w poszczególnych etapach włączonych badań i w populacji ogólnej wynosiła od 2,45 do 2,99 w przeliczeniu na pacjenta. Podobną częstość infekcji raportowano w populacji pediatrycznej (3,02 na pacjenta/rok). W kolejnych latach przyjmowania fSClg zaobserwowano sukcesywną redukcję częstości infekcji z 3,25 w pierwszym roku do 2,33 w trzecim roku w populacji ogólnej oraz z 3,39 do 1,71 w populacji pediatrycznej.

W badaniu Wasserman 2012 mediana **stężenia IgG** była porównywalna w grupie fSClg i IVlg, zarówno w podgrupie pacjentów w wieku <12 lat (mediana fSClg vs IVlg: 9,95 g/l vs 9,63 g/l), jak i u chorych ≥12 lat (mediana fSClg vs IVlg: 10,7 g/l vs 10,4 g/l), przy czym w badaniu nie podano wyników porównania statystycznego zaobserwowanych różnic. Analizując wyniki uzyskane podczas stosowania terapii fSClg w dłuższym okresie obserwacji, stężenie IgG w zależności od częstości infuzji utrzymywało się na poziomie od 9,83 do 11,95 g/l w populacji ogólnej oraz od 10,09 do 16,60 g/l w populacji pediatrycznej. W badaniu 161101 mediana stężenia IgG na koniec terapii fSClg wynosiła 10,53 g/l.

W badaniu Wasserman 2012 83% pacjentów **preferowało kontynuację leczenia fSClg** nad IVlg lub SClg. W dłuższym okresie obserwacji uzyskano podobne rezultaty. Pacjenci preferujący fSClg wskazywali na ogólną wygodę leczenia (86%), możliwość dostosowania leczenia do planu dnia (83%) oraz korzystną częstotliwość podawania (77%).

Zaobserwowana w badaniu Wasserman 2012 średnia **liczba dni hospitalizacji** w ciągu roku w przeliczeniu na pacjenta była numerycznie niższa w grupie fSClg niż w trakcie terapii IVlg (0,02 vs 0,06), nie podano jednak wyników analizy statystycznej dla porównania obu interwencji. Podczas 12-miesięcznego okresu oceny skuteczności fSClg nie odnotowano **hospitalizacji z powodu infekcji**, aczkolwiek w okresie wstępnym (faza *ramp-up*) u jednego pacjenta zaszła konieczność hospitalizacji z powodu zapalenia płuc wywołanego zakażeniem przez gronkowca. W trakcie terapii IVlg średnia liczba dni hospitalizacji z powodu infekcji w przeliczeniu na rok wynosiła 0,03. W około 3-letnim okresie obserwacji, podczas stosowania terapii fSClg, odnotowano 0,12 hospitalizacji w ciągu roku, a średnia liczba dni hospitalizacji na rok wynosiła 0,61. **Liczba dni nieobecności w szkole lub w pracy** – oceniana niezależnie od tego, czy była ona związana z infekcją – w przeliczeniu na rok w badaniu Wasserman 2012 wynosiła 0,28 w trakcie terapii fSClg oraz 0,23 podczas stosowania IVlg. W około 3-letnim okresie obserwacji średnia liczba dni nieobecności w szkole lub pracy wśród pacjentów stosujących fSClg wynosiła 5,75 w skali roku. Z kolei w badaniu 161101 nieobecność w szkole lub pracy lub niezdolność do prowadzenia normalnej aktywności raportowano z częstością mniejszą niż 1 dzień w miesiącu.

### Porównanie SClg vs IVlg

Dane nt. **ciężkich infekcji** bakteryjnych dla porównania SClg vs IVlg raportowano w 2 badaniach RCT oraz w 9 badaniach typu BAS. We wszystkich pracach, zarówno w przypadku stosowania SClg jak i IVlg, osiągnięto rekomendowany przez wytyczne EMA oraz FDA cel terapeutyczny, tj. roczną częstość infekcji ciężkich <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta. W odniesieniu do **infekcji ogółem** wyniki badań RCT były

niejednoznaczne i nie umożliwiły wskazania technologii o wyższej korzyści. Natomiast w większości badań nierandomizowanych częstość infekcji, zarówno w populacji ogólnej, jak i pediatrycznej, była mniejsza podczas terapii SCIg w porównaniu z okresem poprzedzającym, w którym chorzy otrzymywali IVIg. W trzech badaniach, w których przeprowadzono analizę statystyczną, wykazano istotną statystycznie przewagę SCIg nad IVIg w odniesieniu do redukcji częstości infekcji górnych dróg oddechowych (1 BAS populacja ogólna) oraz częstości infekcji ogółem (2 BAS w populacji pediatrycznej).

Dane nt. **stężenia IgG** mierzonego przed podaniem kolejnej dawki IgG dla porównania SCIg vs IVIg w populacji ogólnej raportowano w 2 badaniach RCT, w których stosowano ekwiwalentne dawki IgG (1:1) oraz w 15 badaniach typu BAS, w których stosunek dawek IgG wynosił 1:1 lub 1:1,37. Wyniki dotyczące stężenia IgG w populacji pediatrycznej pochodziły z 9 badań typu BAS. W jednym badaniu RCT, w grupie SCIg w porównaniu z IVIg stwierdzono istotnie statystycznie wyższy przyrost stężenia IgG we krwi pacjentów w porównaniu z wartościami początkowymi (MD = 12,5%;  $p < 0,05$ ). W drugim badaniu RCT stężenie IgG było również numerycznie wyższe w ramieniu SCIg niż IVIg, przy czym nie podano wyników analizy statystycznej dla zaobserwowanych różnic. W większości badań nierandomizowanych odnotowano wzrost stężenia IgG podczas terapii SCIg w porównaniu z wartościami z okresu, w którym pacjenci otrzymywali IVIg. Dotyczyło to zarówno badań, w których stosowano ekwiwalentne dawki IVIg i SCIg, jak i takich, w których pacjentów przełączano w stosunku dawek 1:1,37. Różnica procentowego przyrostu stężenia IgG pomiędzy grupami w populacji ogólnej wynosiła od 3,5% do 49%, a w populacji pediatrycznej od 2,1% do 37,2%. W badaniach, w których przeprowadzono analizę statystyczną, wykazano:

- istotną statystycznie przewagę SCIg nad IVIg: populacja ogólna – 2 BAS; populacja pediatryczna – 2 BAS,
- *non-inferiority* SCIg względem IVIg: populacja ogólna i pediatryczna – 1 BAS,
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami: populacja ogólna – 1 BAS; populacja pediatryczna – 2 BAS,
- brak istotnych statystycznie różnic przy istotnej statystycznie redukcji dawki IgG: populacja ogólna – 1 BAS.

Dane nt. **satysfakcji z terapii** raportowano w 7 badaniach dla populacji ogólnej oraz w 2 badaniach przeprowadzonych w populacji pediatrycznej. W populacji ogólnej we wszystkich pracach odnotowano wzrost zadowolenia pacjentów po zamianie formy terapii z IVIg na podanie domowe SCIg w zakresie: wpływu terapii na codzienną aktywność (4 BAS), problemów związanych z terapią (1 BAS), warunków prowadzenia terapii (5 BAS), kosztów związanych z terapią (2 BAS) oraz ogólnego wskaźnika satysfakcji (2 BAS). Dodatkowo w jednym z badań 78% uczestników deklaroowało bardzo duże zadowolenie ze stosowanego leczenia, niezależnie od drogi podania. W pracy Gaspar 1998, w której uczestniczyły wyłącznie dzieci, ponad 80% pacjentów wcześniej stosujących IVIg, po zmianie terapii na SCIg deklaroowało redukcję niedogodności oraz dyskomfortu związanych z terapią, 64% rodziców wskazało na zmniejszenie wydatków po zmianie terapii z IVIg na SCIg.

Dane nt. **jakości życia** raportowano w 1 nierandomizowanym badaniu klinicznym i w 7 badaniach typu BAS, z czego w 3 przeprowadzono osobną analizę dla pacjentów dorosłych i pediatrycznych. Wśród dorosłych oraz w populacji mieszanej pod względem wieku po zmianie terapii z IVIg na SCIg obserwowano istotną statystycznie poprawę jakości życia (skala SF-36) w odniesieniu do: funkcjonowania społecznego (1 BAS), zdrowia psychicznego (2 BAS), witalności (3 BAS), ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (1 BAS), ogólnego poczucia zdrowia (2 BAS) oraz zmian percepcji zdrowia (1 BAS). Z kolei w populacji pediatrycznej po zmianie terapii na SCIg raportowano istotną statystycznie poprawę jakości życia (skala CHQ) w odniesieniu do: aktywności rodzinnych (2 BAS), ogólnego stanu zdrowia (3 BAS), zmiany stanu zdrowia (1 BAS), emocjonalnego

zaangażowania rodziców (1 BAS) i zaangażowania rodziców w aspekcie czasu (1 BAS), ograniczeń w zakresie funkcjonowania emocjonalnego (2 BAS) oraz zdrowia psychicznego (1 BAS).

W 6 badaniach typu BAS raportowano dane nt. **hospitalizacji**, które występowały rzadko, a ich częstość była porównywalna dla IVIg i SCIg. W 1 badaniu RCT oraz w 5 pracach typu BAS analizowano **nieobecności w szkole lub w pracy**. W populacji pediatrycznej po zmianie terapii z IVIg na SCIg odnotowano redukcję nieobecności w szkole/pracy (ogółem lub z powodu infekcji), w tym w 1 badaniu różnica była istotna statystycznie. W populacji ogólnej nie obserwowano różnic pomiędzy IVIg a SCIg w odniesieniu do absencji związanych z infekcjami, z wyjątkiem 1 badania (wzrost częstości nieobecności w szkole/pracy z powodu choroby/infekcji w grupie stosującej SCIg). **Ocena preferencji** pacjentów przeprowadzona w 2 badaniach RCT i 10 badaniach typu BAS sugeruje, że chorzy skłaniają się częściej ku terapii domowej, możliwej w przypadku wyboru podskórnej drogi podania. We wszystkich badaniach nRCT zdecydowana większość uczestników (73%–100%) preferowała SCIg nad IVIg. W 1 badaniu podano przyczyny preferencji SCIg, do których należały: poczucie większego komfortu w domu, brak problemów z transportem, oszczędność czasu, wygodę oraz możliwość otrzymania wsparcia edukacyjnego od pielęgniarek dotyczącego aplikacji terapii IgG.

#### **Porównanie fSCIg vs SCIg vs IVIg**

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

**Stężenie IgG** było wyższe podczas stosowania SCIg w porównaniu z okresem, w którym pacjenci stosowali fSCIg lub IVIg. Jednocześnie należy podkreślić, iż w trakcie terapii SCIg stosowano wyższą dawkę IgG (SCIg – 137% dawki IVIg, fSCIg – 108% dawki IVIg), co przekłada się na wyższy poziom IgG i uniemożliwia bezpośrednie porównanie.

#### **Porównanie pośrednie fSCIg vs SCIg**

Zarówno w badaniach dla fSCIg, jak i SCIg, osiągnięto rekomendowany cel terapeutyczny, tj. roczną częstość infekcji ciężkich <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta oraz obserwowano redukcję częstości infekcji ogółem podczas terapii fSCIg / SCIg w porównaniu z IVIg. Ocena preferencji pacjentów sugeruje, że chorzy skłaniają się częściej ku terapii domowej, możliwej w przypadku wyboru podskórnej drogi podania. Aż 83% pacjentów preferowało kontynuację leczenia fSCIg, wskazując jako zalety tej formy terapii: ogólną wygodę leczenia, możliwość dostosowania leczenia do planu dnia oraz korzystną częstotliwość podawania.

Wyniki dla obu technologii uzyskane w subpopulacji pacjentów pediatrycznych są spójne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej i wskazują na ich wysoką efektywność kliniczną. FSCIg wydaje się być opcją szczególnie preferowaną w populacji pediatrycznej z uwagi na możliwość domowego podania oraz ograniczenia liczby wkłuc i wydłużenia odstępu pomiędzy iniekcjami.

## ■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

### *Profil bezpieczeństwa fSClg*

Częstość zdarzeń niepożądanych podczas stosowania **fSClg** w badaniu Wasserman 2012 wynosiła 340/1000 infuzji, z czego przeważająca większość epizodów miała charakter łagodny (69%), umiarkowany (30%) a jedynie 1,2% zdarzeń stanowiły przypadki poważne. Do poważnych działań niepożądanych należały: reakcje miejscowe (ból w miejscu podania, opuchlizna w miejscu podania leku, obrzęk genitaliów związany z rozprzestrzenianiem fSClg w tkance podskórnej) oraz uogólnione (migrena, ból jamy ustnej).

W żadnym z badań, podczas terapii fSClg, nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

W badaniu Wasserman 2012 czasowo związane z leczeniem układowe działania niepożądane ogółem występowały znacząco rzadziej w trakcie terapii **fSClg w porównaniu z IVlg** (2,62 vs 4,11 /pacjenta/rok). Najczęściej raportowane AE o charakterze układowym obejmowały (fSClg vs IVlg):

- ból głowy (0,59 vs 1,85 / pacjenta / rok),
- zmęczenie (0,28 vs 0,45 / pacjenta / rok),
- nudności (0,39 vs 0,45 / pacjenta / rok),
- gorączka (0,22 vs 0,27 / pacjenta / rok),
- wymioty (0,20 vs 0,27 / pacjenta / rok)
- dreszcze (3 vs 48 zdarzenia / 1000 infuzji).

Nie podano informacji odnośnie istotności statystycznej obserwowanych wyników. Podczas stosowania fSClg obserwowano także reakcje miejscowe na podanie leku, takie jak dyskomfort/ból, rumień, opuchlizna/obrzęk oraz świąd. Częstość działań niepożądanych ulegała sukcesywnej redukcji w kolejnych latach terapii fSClg. Najczęściej raportowane AE w całym okresie obserwacji badania Wasserman 2012 uwzględniającym fazę przedłużoną, występujące z częstością powyżej 0,3 na pacjenta w skali roku obejmowały: nudności, ból w miejscu podania, rumień w miejscu podania, zapalenie zatok, infekcja górnych dróg oddechowych, ból głowy i astma.

W badaniu Wasserman 2011 w trakcie terapii fSClg obserwowano więcej miejscowych zdarzeń niepożądanych niż podczas stosowania IVlg czy SClg, aczkolwiek większość z nich miała charakter łagodny. Roczna częstość układowych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w przeliczeniu na pacjenta była najniższa w trakcie terapii fSClg, a najwyższa podczas stosowania IVlg. W trakcie terapii fSClg obserwowano 2 przypadki poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, natomiast w trakcie terapii IVlg i SClg, odpowiednio 2 i 1 epizody.

Terapia fSClg jest dobrze tolerowana w populacji pediatrycznej, w której zdarzenia niepożądane raportowano na ogół rzadziej niż w populacji ogólnej, zarówno w odniesieniu do epizodów o charakterze miejscowym (1,42 vs 2,65/pacjenta/rok), jak i zdarzeń układowych (6,31 vs 8,03/pacjenta/rok). Roczna częstość SAE w populacji pediatrycznej w przeliczeniu na pacjenta wynosiła 0,1 i była porównywalna względem populacji ogólnej (0,12/pacjenta/rok).



### Profil bezpieczeństwa SCIg

Dane nt. zdarzeń niepożądanych przedstawione jako częstość zdarzeń na pacjenta / rok dla porównania **SCIg vs IVIg** raportowano w 2 badaniach jednoramiennych typu BAS. W badaniu Wasserman 2010 AE ogółem raportowano niemal 8-krotnie częściej w grupie stosującej terapię SCIg niż IVIg, przy czym większość zdarzeń podczas terapii SCIg miała charakter miejscowy. U 1 pacjenta przyjmującego SCIg wystąpiło SAE, które zostało uznane za niezwiązane z przyjmowaną terapią. W badaniu Borte 2017 częstość AE (większość o charakterze łagodnym lub umiarkowanym) była zbliżona w grupach otrzymujących IVIg i SCIg 20% oraz numerycznie niższa w grupie stosującej SCIg 16% (odpowiednio 11,8 vs 11,5 vs 9,5 zdarzeń na pacjenta / rok). AE związane z leczeniem występowały częściej w grupie przyjmującej SCIg 20% niż IVIg, przy czym prawie 70% z nich miało charakter miejscowy. Układowe AE związane z leczeniem raportowano częściej w grupie leczonej IVIg niż SCIg 20%. SAE raportowano numerycznie rzadziej w grupie SCIg 20% niż w grupie IVIg czy SCIg 16%. Najczęstsze AE występujące w miejscu podania u pacjentów stosujących SCIg i nieobserwowane w grupie IVIg to: rumień, ból, opuchlizna, wynaczynienie, świąd, zasinienie, krwotok i obrzęk. Rzadziej raportowane w grupie SCIg niż IVIg, układowe AE to: infekcje górnych dróg oddechowych, biegunka, zawroty głowy i ból zęba, a częściej zapalenie zatok, ból głowy, zmęczenie i nudności.

### ■ Wnioski końcowe

Preparat fSCIg, podobnie jak pozostałe technologie mające na celu suplementację IgG, stanowi opcję skuteczną w zakresie kontroli infekcji u pacjentów z PNO i umożliwia średnią redukcję rocznej częstości infekcji ciężkich do poziomu znacznie poniżej 1 w przeliczeniu na jednego pacjenta, co jest zgodne z celem terapeutycznym rekomendowanym przez EMA i FDA. Dostępne dowody naukowe wskazują, iż efektywność fSCIg nie zależy od wieku, a efekty kliniczne uzyskiwane u pacjentów pediatrycznych są porównywalne do skuteczności leku w populacji ogólnej.

Dzięki zastosowaniu rekombinowanej ludzkiej hialuronidazy fSCIg w porównaniu ze SCIg posiada zwiększoną biodostępność, a także może być podawany w znacznie większych objętościach podczas pojedynczego wkłucia, co umożliwia znaczną redukcję przeciętnej liczby wkłuć niezbędnych do wykonania wlewu oraz znacznego wydłużenia okresu pomiędzy wlewami. Redukcja częstości infuzji IgG jest jednym z głównych czynników wpływających na preferencje pacjentów odnośnie drogi podania IgG. Preparat fSCIg łączy więc zalety zarówno preparatów SCIg, gdyż umożliwia rezygnację z dostępu żylnego oraz przeprowadzenie wlewu w warunkach domowych, jak i korzyści charakterystycznych dla IVIG, gdyż może być podawanych nawet raz w miesiącu u większości chorych.

Terapia fSCIg wiąże się z mniejszą liczbą układowych działań niepożądanych w porównaniu z IVIg. Podanie podskórne powoduje jednak więcej efektów niepożądanych o charakterze miejscowym, choć zdarzenia te mają najczęściej łagodny i przemijający charakter. W badaniu długoterminowym wykazano, iż stosowanie fSCIg przez dłuższy okres czasu (3 lata) jest dobrze tolerowane i bezpieczne, a częstość miejscowych oraz układowych zdarzeń niepożądanych ulegała redukcji. Terapia z zastosowaniem fSCIg jest dobrze tolerowana w populacji pediatrycznej, w której obserwuje się na ogół niższą częstość zdarzeń niepożądanych niż w populacji ogólnej, zarówno w odniesieniu do epizodów o charakterze miejscowym, jak i zdarzeń układowych.

Preparat fSCIg jako opcja:

- wysoce skuteczna w kontroli infekcji,

- umożliwiającą przeprowadzenie wlewów w warunkach domowych, nawet przy pojedynczym wkłuciu i podaniu w odstępach miesięcznych,
- o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza w populacji pediatrycznej,

wydaje się być opcją szczególnie korzystną w leczeniu pacjentów pediatrycznych.

# 1. WSTĘP

## 1.1. Cel analizy klinicznej

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

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**.

## 1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

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

### Populacja

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

### Interwencja

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

### Komparatory

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

### Punkty końcowe

- Infekcje,
- Jakość życia,
- Satysfakcja z leczenia,
- Hospitalizacje,
- Nieobecność w szkole/pracy,
- Stężenie Ig we krwi pacjenta,
- Zdarzenia niepożądane.

## 2. METODYKA

### 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

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

### 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

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

#### 2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

##### Populacja

Pacjenci pediatryczni do ukończenia 18 r.ż. z PNO wymagający terapii substytucyjnej za pomocą immunoglobulin (IgG).

Mając na uwadze, iż większość badań u chorych z PNO przeprowadzona została – zgodnie z wytycznymi EMA, dotyczącymi prowadzenia badań w PNO – w populacjach mieszanych obejmujących zarówno dorosłych, jak i dzieci, w ramach analizy klinicznej przeprowadzono całościową ocenę wszystkich dostępnych dowodów naukowych z uwzględnieniem badań rekrutujących chorych bez względu na wiek. [1, 2] Podejście takie wydaje się zasadne z uwagi na brak jednoznacznych

dowodów wskazujących na związek pomiędzy wiekiem pacjentów, a uzyskiwanymi przez nich korzyściami klinicznymi.

### **Interwencja**

Ułatwione podanie immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej podskórną z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (fSClg), zgodnie z rejestracyjnym schematem dawkowania.

### **Komparator**

Immunoglobulina ludzka normalna podawana:

- podskórną (SClg) niezależnie od miejsca infuzji (szpital/dom) w ramach programu lekowego,
- dożylną (IVIg) w warunkach szpitalnych w ramach programu lekowego.

### **Punkty końcowe**

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

### **Metodyka badań klinicznych**

Zgodnie z wytycznymi EMA [1, 2] w przedmiotowym problemie zdrowotnym nie jest wymagane przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych. W związku z tym, w niniejszej analizie, zostaną uwzględnione badania o charakterze porównawczym, zarówno z najwyższego, jak i z niższego poziomu wiarygodności, tj.:

- randomizowane badania kliniczne,
- nierandomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną,
- nierandomizowane badania kliniczne typu BAS, w których przedstawiono dane dla porównania okresów różniących się rodzajem podawanej IgG lub drogi podania IgG.

### **Pozostałe kryteria włączenia**

- Badania, w których ramię badane lub kontrolne uwzględniało populację mieszaną pod względem typu stosowanej interwencji, pod warunkiem, że odsetek pacjentów otrzymujących interwencję będącą przedmiotem zainteresowania wynosił  $\geq 90\%$ ,
- badania, w których analiza wyników objęła  $\geq 10$  pacjentów,

- badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów lub wiarygodnych rejestrów z badań, a w przypadku badań dla fSClg również w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych.

### 2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

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

## 2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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

### 2.3.1. Strategia wyszukiwania

W celu wyszukania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji, komparatorów oraz populacji odpowiadających kryteriom włączenia do analizy. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów w celu ograniczenia ilości odnalezionych danych.

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

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (AW i EŁ). Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (AW). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez

drugiego analityka (EŁ). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

### **2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej**

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [3] Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

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

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

Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 7. marca 2017 roku. Szczegółowe informacje nt. przeszukanych źródeł informacji medycznej oraz użytych słów kluczowych, wraz z wynikami wyszukiwania, przedstawiono w Aneksie A.1. Przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzone 30 maja 2017 r. wskazało na 1 nowe badanie spełniające kryteria włączenia do analizy.

### **2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji**

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (AW i EŁ). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z analityków. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień,

ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy niezależnego analityka (PW). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

## 2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach RCT przeprowadzono na podstawie narzędzia zaproponowanego przez Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook, wersja 5.1.0 2011).

Narzędzie zaproponowane przez Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT w następujących obszarach:

- selekcji pacjentów (*selection bias*) – ocenie podlega proces randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- przeprowadzania badania (*performance bias*) – oceniane na podstawie informacji o zaślepieniu uczestników i personelu medycznego (jeśli ma ono wpływ na raportowane wyniki),
- detekcji (*detection bias*) – oceniane na podstawie informacji o zaślepieniu osób oceniających wyniki (jeśli ma ono wpływ na raportowane wyniki),
- utraty z badania (*attrition bias*) – oceniane na podstawie kompletności danych uzyskanych w badaniu,
- raportowania wyników (*reporting bias*) – oceniane na podstawie uzyskanych informacji o selektywnym raportowaniu wyników,
- innych obszarach, które mogą mieć wpływ na wiarygodność badania.

Ocena ryzyka polega na przyporządkowaniu jednego z trzech poziomów ryzyka: niskiego, wysokiego, nieznanego/niejasnego dla każdego z rozpatrywanych obszarów. Szczegółowe kryteria oceny błędu systematycznego zgodnie z Cochrane Handbook przedstawiono w Aneksie A.10 (Tabela 53). [4]

Wiarygodność badań nierandomizowanych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE). [5] Na podstawie domen ocenianych w formularzu, współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wieloośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel, kryteria włączenia i wykluczenia, definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktacje w tej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie na jej podstawie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych przedstawiono w Aneksie A.10 (Tabela 54).

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia z badania,
- charakterystyki populacji (liczebność, wiek, płeć, odsetek dzieci, rodzaj schorzenia, średni czas od zdiagnozowania choroby),



- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, rodzaj produktu leczniczego i jego stężenie, dawka, częstość dawkowania, miejsce prowadzenia terapii),
- okresu interwencji i obserwacji,
- metodyki badania (schemat badania, rodzaj testowanej hipotezy badawczej, obecność grupy kontrolnej, przeprowadzenie randomizacji i ukrycie kodu alokacji, zastosowanie zaślepienia i opis utraty z badania),
- analizy wyników (ITT, PP),
- typu i podtypu badania (zgodnie z wytycznymi AOTMiT). [6]

Ocenę wiarygodności przeglądów systematycznych przeprowadzono przy pomocy kwestionariusza AMSTAR (*ang. A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Składa się on z 11 pytań dotyczących najważniejszych aspektów metodologicznych danego opracowania, w tym:

- określenia kryteriów włączenia i wykluczenia „*a priori*”,
- przeszukania literatury,
- doboru badań do przeglądu oraz ekstrakcji wyników,
- umieszczenia w treści pracy istotnych informacji takich jak: lista badań włączonych i wykluczonych, charakterystyki włączonych prac, informacji o konflikcie interesów,
- oceny włączonych badań pod kątem jakościowym,
- oceny homogeniczności badań w przypadku kumulacji wyników,
- odpowiedniego sformułowania wniosków.

Wynik oceny za pomocą skali AMSTAR przyjmuje wartości w zakresie od 0 do 11 pkt, przy czym wartość większa lub równa 9 pkt oznacza przegląd o wysokiej jakości, wartość od 5 do 8 pkt oznacza przegląd o umiarkowanej jakości, natomiast wynik poniżej 5 pkt wskazuje na słabą jakość przeglądu. [7] Formularz do oceny skalą AMSTAR przedstawiono w Aneksie A.10 (Tabela 55).

## 2.5. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego z dwóch analityków (MWA, AW). Następnie poprawność ekstrakcji została poddana weryfikacji przez niezależnego analityka (SS, ARS lub PNS). Ekstrahowano wyłącznie dane umożliwiające analizę porównawczą, tj. takie, które dostępne były zarówno dla grupy badanej, jak i kontrolnej, lub wyrażały zmianę w porównaniu do okresu stosowania alternatywnej interwencji.

## 2.6. Analiza statystyczna wyników

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

Z uwagi na różne okresy interwencji w poszczególnych badaniach, jak również różne odstępy pomiędzy infuzjami w zależności od sposobu podania IgG (zwykle wynoszące 3–4 tyg. przy podaniu IVIg oraz 1–2 tyg. przy podaniu SCIg), w analizie bezpieczeństwa wyniki odnoszące się do częstości raportowanych zdarzeń niepożądanych przedstawiano wyłącznie w przeliczeniu na pacjenta na rok. Takie podejście umożliwia najbardziej wiarygodne porównanie interwencji różniących się częstością stosowanych infuzji. Z kolei w przypadku porównania terapii fSCiG i IVIg, z uwagi na ograniczone dane umożliwiające przedstawienie wyników w przeliczeniu na pacjentolata, wyniki zaprezentowano również w postaci częstości AE w przeliczeniu na 1000 infuzji. W tym przypadku takie podejście należy uzasadnić tym, iż obie interwencje stosowane były z porównywalną częstością.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2010 lub 2013.

### **2.6.1. Analiza homogeniczności badań klinicznych**

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

### **2.6.2. Porównanie pośrednie**

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

### 3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

#### 3.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron rejestrów badań, strony producenta preparatu HyQvia oraz stron towarzystw naukowych zidentyfikowano łącznie 3108 pozycji, w tym powtarzające się tytuły. Po usunięciu powtarzających się tytułów do dalszej analizy włączono 2883 publikacje. Na podstawie wstępnej selekcji przeprowadzonej w oparciu o informacje zamieszczone w tytułach i abstraktach, do dalszej analizy zakwalifikowano 224 publikacje. W oparciu o pełne teksty zidentyfikowano 54 pozycji bibliograficznych (29 badań), spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, w tym 2 postery z konferencji Europejskiego Towarzystwa Niedoborów Odporności (ESID) oraz raport Baxter z badania nr 161101, znalezione w sieci Internet. Dodatkowo w dniu 30 maja 2017 r. przeprowadzono doszukiwanie aktualizacyjne, w wyniku którego zidentyfikowano 1 dodatkowe badanie obserwacyjne spełniające kryteria włączenia do analizy.

Podsumowując, do niniejszej analizy klinicznej włączono **30** badań (55 pozycji bibliograficznych), w tym:

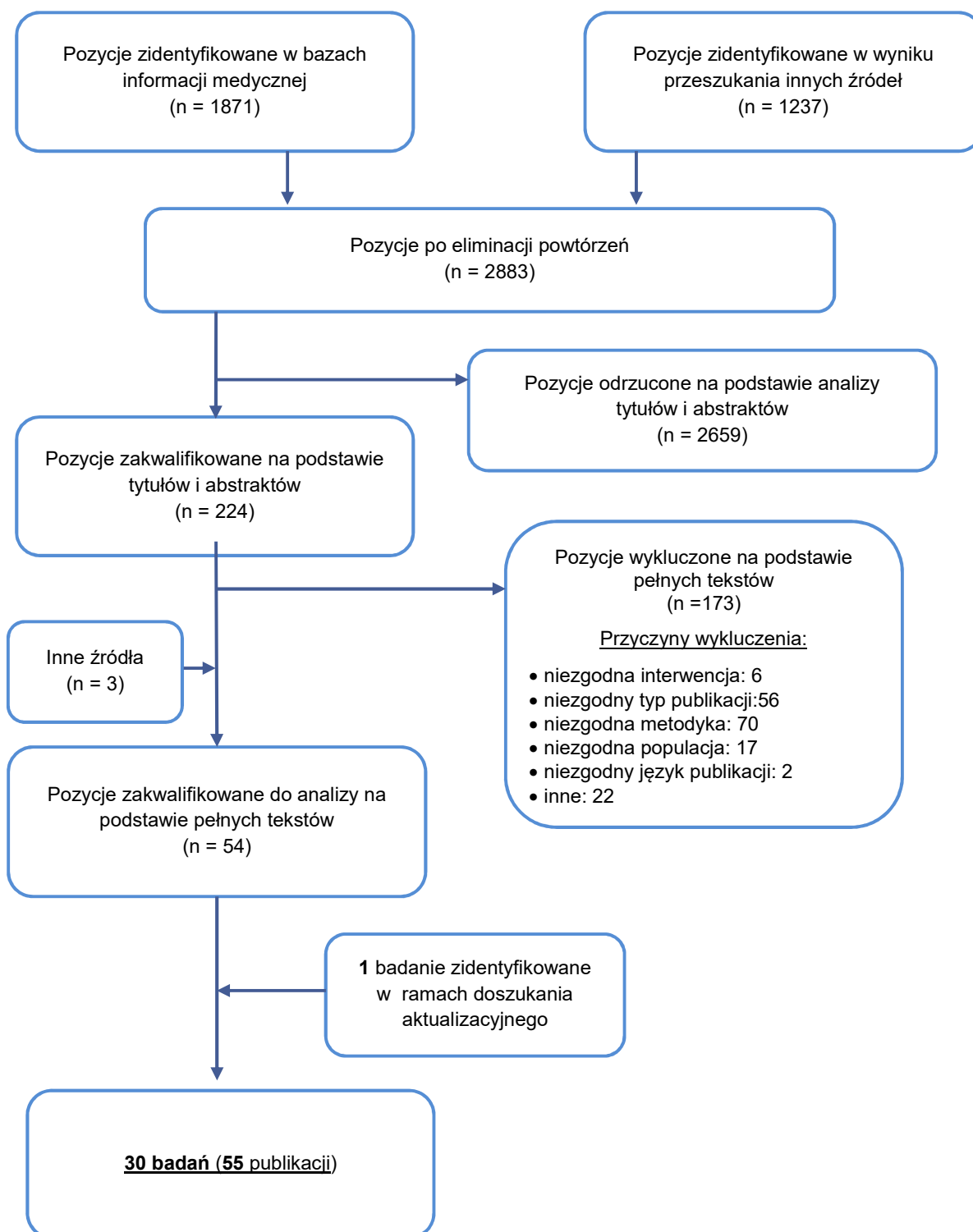
- Dla porównania fSClg vs IVlg:
  - **2** badania jednoramienne typu „przed-po” (BAS),
- dla porównania SClg vs IVlg:
  - **2** randomizowane badania kliniczne typu *cross-over* (RCT),
  - **3** nierandomizowane badania kliniczne (nRCT),
  - **1** badanie oceniające IVlg i SClg stosowane w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (BAS),
  - **22** badania jednoramienne typu „przed-po” (BAS).

Do analizy klinicznej zakwalifikowano dwa badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo fSClg o złożonej, wieloetapowej strukturze. W fazie początkowej jednego z badań ocenę terapii fSClg prowadzono względem IVlg, a dla części pacjentów dostępne były też wyniki dla porównania ze SClg (bez hialuronidazy). W fazie przedłużonej tego samego badania wyniki dostępne były wyłącznie dla terapii fSClg, z wyjątkiem częstości SAE, które odnoszą się również do leczenia IVlg/SClg. Podobnie w drugim badaniu wyniki dostępne są dla terapii fSClg, a jedynie bezpieczeństwo związane z podaniem IgG przedstawiono także dla terapii IVlg/SClg. Pozostałe badania dotyczyły porównania SClg vs IVlg u pacjentów z PNO. Wszystkie badania zostały uwzględnione w analizie jakościowej. Ze względu na ich metodykę (*cross-over* RCT, nRCT, BAS) przeprowadzenie kumulacji ilościowej nie było możliwe. Proces selekcji publikacji prezentuje diagram PRISMA (Rysunek 1). Zestawienie włączonych badań przedstawia Tabela 1.

**Tabela 1.**  
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Metodyka	Schemat badania	Liczba publikacji	Referencje
1.	Wasserman 2012 (PT)	BAS	IVIg → fSClg	6	[8–13]
	Wasserman 2016 (ET)	<i>extension study</i>	fSClg	5	[14–18]
2.	161101	BAS	fSClg	1	[19]
1.	Chapel 2000	<i>cross-over RCT</i>	IVIg/SClg vs SClg/IVIg	1	[20]
2.	Desai 2009	<i>cross-over RCT</i>	IVIg/SClg vs SClg/IVIg	1	[21]
1.	IDF 2008	nRCT	IVIg vs SClg	1	[22]
2.	Biennu 2016	nRCT	IVIg vs SClg	1	[23]
3.	Rider 2017	nRCT	IVIg vs SClg	1	[24]
4.	Bal 2015	BAS	IVIg → SClg	1	[25]
5.	Knutsen 2015	BAS	IVIg/SClg	1	[26]
6.	Borte 2017	BAS	IVIg/SClg → SClg	1	[27, 28]
7.	Berger 2010	BAS	IVIg → SClg	1	[29]
8.	Bezrodn k 2013	BAS	IVIg → SClg	1	[30]
9.	Empson 2012	BAS	IVIg → SClg	1	[31]
10.	Fasth 2007	BAS	IVIg → SClg	2	[32, 33]
11.	Gardulf 2004	BAS	IVIg → SClg	3	[34–36]
12.	Gardulf 1995	BAS	IVIg/IgG domięśniowo → SClg	1	[37]
13.	Gaspar 1998	BAS	IVIg → SClg	1	[38]
14.	Heilmall 2016	BAS	IVIg → SClg	2	[39, 40]
15.	Jolles 2011	BAS	IVIg → SClg	3	[27, 41–43]
16.	Karakoc Aydiner 2016	BAS	IVIg → SClg	1	[44]
17.	Kittner 2006	BAS	IVIg → SClg	1	[45]
18.	Kanegane 2014	BAS	IVIg → SClg	2	[46–48]
19.	NCT01218438	BAS	IVIg → SClg	1	[49]
20.	Ochs 2006	BAS	IVIg → SClg	2	[50, 51]
21.	Pac 2005	BAS	IVIg → SClg	1	[52]
22.	Patel 2015	BAS	IVIg/SClg/brak terapii → SClg	1	[53]
23.	Shapiro 2010	BAS	IVIg → SClg	4	[54–57]
24.	Thépot 2010	BAS	IVIg → SClg	1	[58]
25.	Wasserman 2010	BAS	IVIg → SClg	2	[59, 60]
26.	Wasserman 2011	BAS	IVIg → SClg	2	[61, 62]

**Rysunek 1.**  
**Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA**



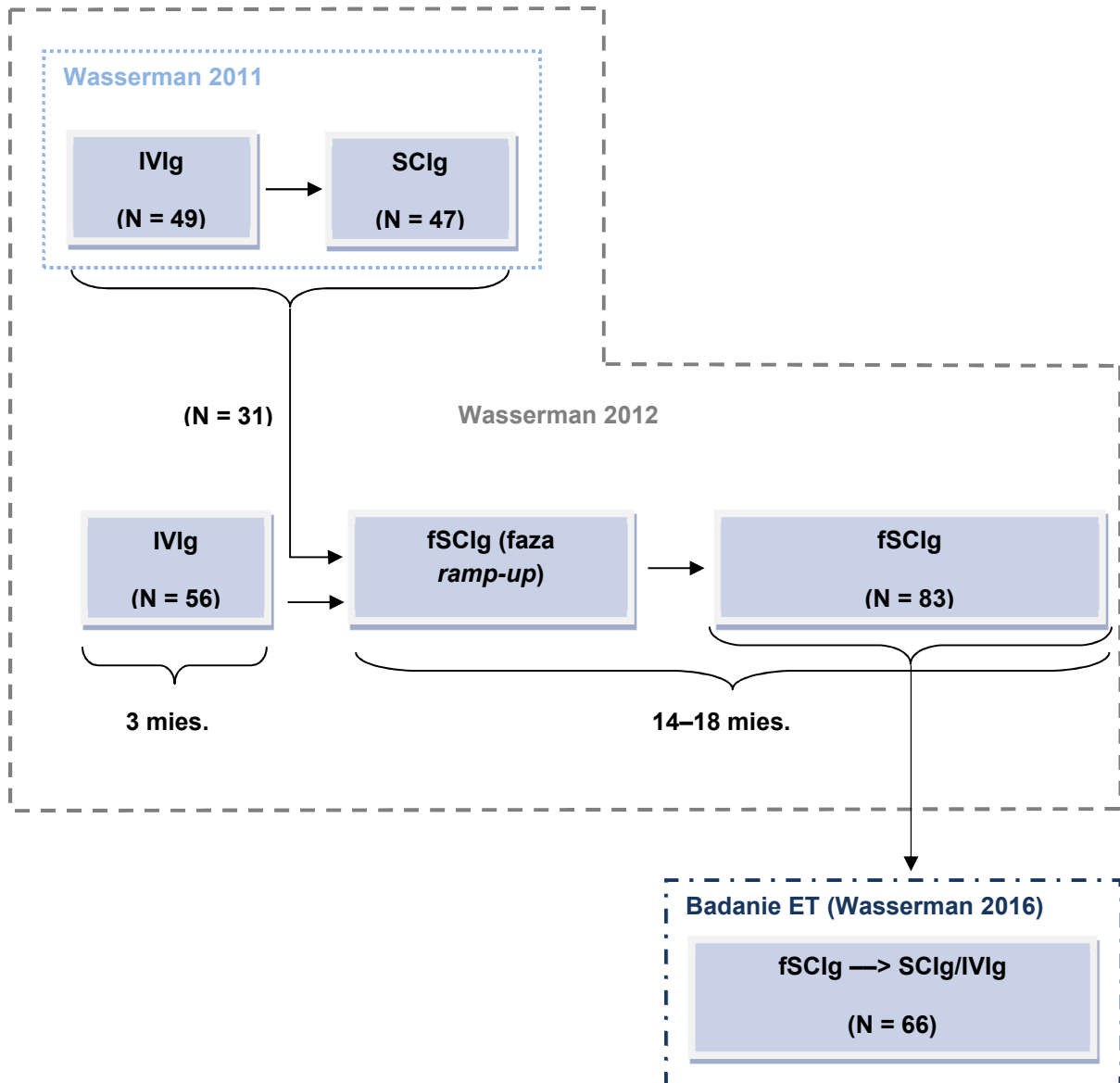
## 3.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

### 3.2.1. Badania dla fSClg

Odnaleziono 2 nierandomizowane, prospektywne badania kliniczne o charakterze jednoramiennych badań typu BAS oceniające skuteczność i bezpieczeństwo fSClg w populacji pacjentów z PNO (Wasserman 2012 oraz raport Baxter nr 161101).

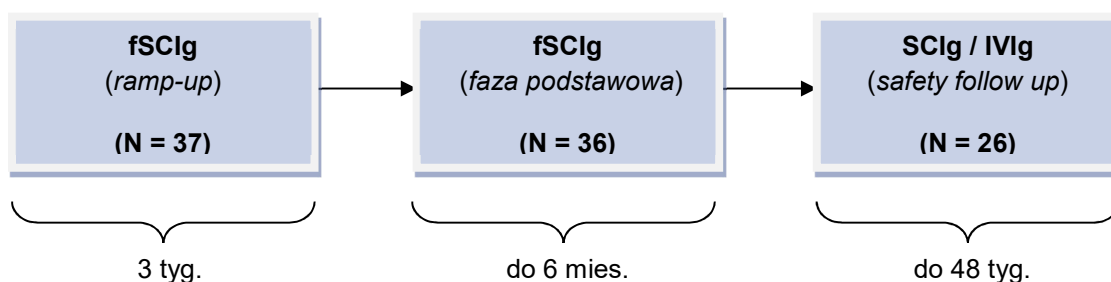
Badanie Wasserman 2012, było przeprowadzone dwuetapowo. W pierwszym etapie (PT) uwzględniono chorych początkowo leczonych IVlg, u których dokonano zmiany terapii na fSClg. Po zakończeniu tego etapu pacjenci mogli kontynuować terapię fSClg w ramach fazy przedłużonej (ET, Wasserman 2016), której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii fSClg stosowanej długoterminowo. W końcowej fazie pacjenci stosowali IVlg lub SClg bez podawania hialuronidazy, a celem tej fazy było monitorowanie miana przeciwciał przeciw rHuPH20 przez maksymalnie 48 tygodni. Łącznie w badaniu Wasserman 2012 udział wzięło 87 chorych, spośród których 31 brało wcześniej udział w badaniu Wasserman 2011 oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo SClg (bez hialuronidazy) w porównaniu z IVlg (charakterystykę badania Wasserman 2011 przedstawiono w Aneksie A.2 ). W ramach badania PT pacjenci ci otrzymywali tylko fSClg, a dane dotyczące okresu, w którym stosowano IVlg oraz SClg, zaczerpnięto z poprzedniego badania. Pozostali pacjenci, nieuczestniczący we wcześniejszym badaniu, w początkowej fazie badania PT otrzymywali terapię IVlg przez okres 3 miesięcy, a następnie fSClg. Schemat badania przedstawiono poniżej (Rysunek 2).

Rysunek 2.  
Schemat badania Wasserman 2012 dla porównania fSClg vs IVlg w populacji pacjentów z PNO



Badanie 161101 składało się z 3 faz: 1) 3-tygodniowej fazy początkowej (*ramp up*), której celem była adaptacja do dużych dawek fSClg; 2) podstawowej fazy badania, oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo fSClg stosowanej przez okres do 6 miesięcy w odstępach 3–4 tygodniowych; 3) dodatkowej fazy, przeprowadzonej na wniosek FDA, w której pacjenci przerywali stosowanie hialuronidazy i kontynuowali terapię IVIg lub SClg (*safety follow up*) przez okres 24–48 tygodni. W badaniu uczestniczyło łącznie 37 chorych (Rysunek 3).

**Rysunek 3.**  
**Schemat badania 161101**



Do obu badań kwalifikowano pacjentów w wieku  $\geq 2$  lat z PNO wymagających terapii zastępczej IgG, którzy stosowali IgG w stałych dawkach, przez co najmniej 3 mies. W pracy Wasserman 2012 odsetek dzieci (w wieku 4–17 lat) wynosił 28%. Mediana wieku populacji ogólnej w badaniu wynosiła 35 (4–78) lat. W pracy 161101 nie podano informacji na temat udziału populacji pediatrycznej w populacji ogólnej, ani informacji na temat średniego wieku pacjentów.

W pierwszej fazie badania Wasserman 2012 pacjentom przez okres 3 mies. podawano IVIg w dawce oraz z częstotnością odpowiadającym uprzedniemu schematowi podawania IgG. Po tym okresie pacjenci otrzymywali rekombinowaną ludzką hialuronidazę w dawce 75 U/g IgG, następnie fSClg w dawce odpowiadającej 108% uprzednio stosowanej dawki IgG. W celu umożliwienia adaptacji do dużych jednorazowych dawek IgG podawanych podskórnym, początkowo (faza *ramp-up*) fSClg podawano raz w tygodniu, stopniowo zwiększając odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami, aż do uzyskania 3–4 tygodniowych przerw. U 94% chorych fSClg podawano co 3–4 tyg., u pozostałych przerwy między kolejnymi podaniami były mniejsze ze względu na odczuwany dyskomfort (głównie obrzęk). W omawianej pracy, fSClg podawano przez 14–18 mies., przy czym ocenę skuteczności przeprowadzano po 12 miesiącach stosowania fSClg, nieuwzględniające fazy *ramp-up*. Uzyskane wyniki porównano z rezultatami uzyskanymi podczas stosowania IVIg, przy czym u większości pochodziły one z okresu bezpośrednio poprzedzającego okres stosowania fSClg, natomiast u 31 chorych uczestniczących wcześniej w badaniu Wasserman 2011, dane dla IVIg pochodziły z wcześniejszego okresu (tj. przed rozpoczęciem terapii SClg w ramach badania Wasserman 2011; Rysunek 2). Wyniki dla IVIg pochodzą z 3-miesięcznego okresu obserwacji i w większości przypadków zostały podane w przeliczeniu na rok. Ponadto dla pacjentów z badania Wasserman 2011 przedstawiono również wyniki z okresu, w którym stosowali SClg (12–15 mies.). Parametry związane



z częstością, liczbą oraz objętością infuzji podczas stosowania fSClg, IVlg oraz SClg u pacjentów z badania Wasserman 2012 przedstawiono poniżej (Tabela 2).

Spośród 68 pacjentów, którzy ukończyli badanie Wasserman 2012, 66 zostało włączonych do fazy kontynuacji (ET), w której chorzy stosowali fSClg co 3–4 tyg. zgodnie z dotychczasowym dawkowaniem. Po 3 miesiącach u części pacjentów fSClg podawano co 2 tyg. (przez okres nie dłuższy niż 4 miesiące). W końcowej fazie pacjenci stosowali IVlg lub SClg bez podawania hialuronidazy przez maksymalnie 48 tygodni. Łączny czas ekspozycji na fSClg w badaniu Wasserman 2012 i Wasserman 2016 wynosił 187,7 pacjentolat.

W pracy 161101 pacjenci otrzymywali terapię fSClg w dawce odpowiadającej dawce IgG sprzed badania ( $\pm 5\%$ ), początkowo w odstępie 1–tygodniowym, następnie 2–tygodniowym (*faza ramp up*), aż do uzyskania odstępów 3–4 tygodniowych w badaniu podstawowym. Szybkość infuzji w fazie ramp-up wynosiła 5 ml/h/miejsce infuzji (maksymalnie 80 ml) u pacjentów o masie ciała  $<40$  kg oraz 10 ml/h/miejsce infuzji (maksymalnie 240 ml) u pacjentów  $\geq 40$  kg. W fazie podstawowej szybkość infuzji wynosiła początkowo 10 ml/h/miejsce infuzji, do maksymalnej objętość 160 ml u pacjentów  $<40$  kg oraz 300 ml u pacjentów  $\geq 40$  kg, następnie szybkość infuzji mogła być ustalana indywidualnie w zależności od tolerancji pacjenta. W dodatkowej fazie bezpieczeństwa pacjenci otrzymywali terapię SClg w odstępach 1–tygodniowych oraz IVlg w odstępach 3–4 tygodniowych z szybkością infuzji zgodną z ChPL.

Wiarygodność badania Wasserman 2012 oceniono na 7/8 pkt w skali NICE. Ograniczeniem był brak informacji o konsekwentnym doborze pacjentów. Z kolei pracę 161101 oceniono na 6/8 pkt, w której ograniczeniem był również brak informacji o konsekwentnym doborze pacjentów, a ponadto brak przedstawienia wyników w warstwach. Sponsorem obu badań była firma Baxter Healthcare Corporation.

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie A.2.

**Tabela 2.**  
Parametry dotyczące infuzji w badaniu Wasserman 2012

Punkt końcowy	IVlg		SClg		fSClg	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
<b>Populacja ogólna</b>						
<b>Czas trwania infuzji [godz.]</b>	87	2,33 (0,92–6,33)	bd	bd	81	2,08 (0,83–4,68)
<b>Maksymalna szybkość infuzji IgG [ml/godz.]</b>	87	200 (25–668)	bd	bd	81	300 (10–300)
<b>Liczba infuzji</b>	87	365 <sup>a</sup>	bd	bd	81	1129 <sup>a</sup>
<b>Objętość infuzji/miejsce podania [ml]</b>	bd	339,2 (75–800) <sup>c</sup>	bd	bd	bd	292,2 (6–716) <sup>c</sup>
<b>Liczba miejsc infuzji/mies.</b>	31 <sup>b</sup>	1,09 (1,1–1,4)	31 <sup>b</sup>	21,43 (9,0–43,3)	30 <sup>b</sup>	1,09 (1,0–3,5)
	56	1,09 (0,4–1,5)	nd	nd	51	1,09 (0,8–4,3)

Punkt końcowy	IVIg		SCIg		fSCIg	
	N	Mediana (zakres) <sup>c</sup>	N	Mediana (zakres) <sup>c</sup>	N	Mediana (zakres) <sup>c</sup>
<b>Pacjenci biorący wcześniej udział w badaniu Wasserman 2011</b>						
<b>Czas trwania infuzji [godz./3–4 tyg.]</b>	31	2,65 (1–5) <sup>c</sup>	31	1,24 (0,6–3,7) <sup>c,d</sup>	31	2,36 (1–5) <sup>c</sup>
<b>Objętość infuzji/miejsce podania [ml]</b>	31	300,8 (75–652) <sup>c</sup>	31	22,6 (5–51) <sup>c</sup>	31	268,3 (6–716) <sup>c</sup>
<b>Liczba miejsc infuzji/infuzję</b>	31	1	31	5 (2–10)	31	1,0 (1–2)
<b>Maksymalna szybkość infuzji IgG [ml/godz./miejsce infuzji]</b>	31	198,83 (25–668) <sup>c</sup>	31	27,03 (8–30) <sup>c</sup>	31	244,66 (90–300) <sup>c</sup>

a) Łączna liczba infuzji, bez uwzględnienia fazy *ramp-up* w przypadku fSCIg

b) Pacjenci biorący wcześniej udział w badaniu Wasserman 2011.

c) Średnia (zakres).

d) Godz./tydz.

### 3.2.2. Badania dla SCIg vs IVIg

#### Randomizowane badania kliniczne (RCT)

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

W badaniu Chapel 2000 uczestniczyło 30 pacjentów w wieku powyżej 18 lat (średnia wieku 44 lata). W badaniu Desai 2009 uczestniczyło 12 pacjentów zarówno dorosłych, jak i dzieci, przy czym nie podano informacji o odsetku pacjentów pediatrycznych, średnia wieku wynosiła 29 lat. Do obydwu badań włączano chorych aktualnie otrzymujących IgG. W pracy Chapel 2000 możliwe było także włączenie osób uprzednio nieleczonych IgG, które w okresie wstępnym, poprzedzającym właściwą fazę badania, rozpoczęły terapię IgG (IVIg) i kontynuowały ją przez 4 miesiące. W obydwu badaniach stosowano ekwiwalentne miesięczne dawki IVIg i SCIg (1:1). W badaniu Chapel 2000 było to 400 mg/kg (ośrodki brytyjskie) lub 600 mg/kg (ośrodek szwedzki), a liczba infuzji w miesiącu wynosiła od 1 do 2 dla IVIg i od 2 do 4 dla SCIg. W pracy Desai 2009 wielkość stosowanej dawki IgG była analogiczna jak przed badaniem u wszystkich pacjentów, natomiast częstość wlewności w grupie IVIg nie uległa zmianie (w stosunku do okresu sprzed badania), natomiast w grupie SCIg wynosiła raz lub 2 razy na tydzień. Okres stosowania danej interwencji wynosił 12 miesięcy w badaniu Chapel 2000 i 6 miesięcy w pracy Desai 2006.

Ryzyko błędu systematycznego zostało oszacowane przy użyciu narzędzia opracowanego przez The Cochrane Collaboration (Tabela 3). W żadnym z badań nie podano informacji o sposobie wygenerowania kodu randomizacji ani o ukryciu kodu alokacji, zatem ryzyko błędu w tych kategoriach uznano za niejasne. Obie prace charakteryzowały się wysokim ryzykiem błędu systematycznego w obszarach dotyczących oceny punktów końcowych, gdyż badania zostały przeprowadzone metodą

otwartej próby. W pozostałych obszarach, w przypadku badania Chapel 2000 uznano, że ryzyko błędu systematycznego jest niskie. Natomiast praca Desai 2009 została opublikowana jedynie w postaci listu do edytora, z tego względu uznano, że istnieje niejasne ryzyko błędu systematycznego w kategorii „inne”. Utrata z badania wynosiła 27% w pracy Chapel 2000 (prawidłowy opis przyczyn utraty) i 8% w badaniu Desai 2009 (niepełny opis przyczyn utraty).

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

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

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie A.2.

**Tabela 3.**  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RCT na podstawie Cochrane Handbook

Element oceny		Chapel 2000		Desai 2009	
		Ryzyko	Uzasadnienie	Ryzyko	Uzasadnienie
Proces randomizacji		NJ	Brak opisu metody randomizacji	NJ	Brak opisu metody randomizacji
Ukrycie kodu alokacji		NJ	Brak opisu metody ukrycia kodu alokacji	NJ	Brak opisu metody ukrycia kodu alokacji
Skuteczność	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	W	Badanie otwartej próby	W	Badanie otwartej próby
	Zaślepienie oceny wyników	W	Brak zaślepienia oceny punktów końcowych	W	Brak zaślepienia oceny punktów końcowych
Bezpieczeństwo	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	W	Badanie otwartej próby	W	Badanie otwartej próby
	Zaślepienie oceny wyników	W	Brak zaślepienia oceny punktów końcowych	W	Brak zaślepienia oceny punktów końcowych
Kompletność danych		N	Utrata z badania: IVIg 4/27 (14,8%), SCIg 4/30 (13,3%); opis prawidłowy	NJ	1/12 (8,3%); niejasny opis (1 – zajęcie w ciąży; nie określono czy pacjent wycofał się z badania w fazie IVIg czy SCIg)
Selektywne raportowanie wyników		N	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	N	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań
Inne		N	Nie stwierdzono	NJ	Badanie opublikowane wyłącznie w postaci listu do edytora

W – wysokie; N – niskie; NJ – niejasne, brak możliwości oceny

## Nierandomizowane badania kliniczne (nRCT)

Odnaleziono 26 nierandomizowanych badań klinicznych dla porównania SCIg vs IVIg w populacji pacjentów z PNO. Spośród nich trzy prace (IDF 2008, Knutsen 2015, Rider 2017) porównywały dwie niezależne grupy pacjentów, a 1 badanie oceniało skuteczność i bezpieczeństwo IVIg i SCIg stosowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (Bienvenu 2016). Pozostałe prace miały charakter badań jednoramiennych typu BAS i uwzględniały chorych początkowo leczonych IVIg, u których dokonano zmiany drogi podania na SCIg (Bal 2015, Berger 2010, Bezrodnik 2013, Borte 2017, Empson 2012, Fasth 2007, Gardulf 1995, Gardulf 2004, Gaspar 1998, Heilmall 2016, Jolles 2011, Karakoc Aydiner 2016, Kittner 2006, Kanegane 2014, NCT01218438, Ochs 2006, Pac 2005, Patel 2015, Shapiro 2010, Thépot 2010, Wasserman 2010, Wasserman 2011).

Populację badaną w większości prac stanowili zarówno dorośli, jak i dzieci. Udział populacji pediatrycznej w poszczególnych pracach wynosił od 0% do 100%, przy czym w niektórych badaniach uczestników w wieku 12 lat lub więcej (Gardulf 2004 i Wasserman 2011) analizowano łącznie z osobami dorosłymi. W 7 pracach uczestniczyli wyłącznie pacjenci pediatryczni (Knutsen 2015, Bal 2015, Bezrodnik 2013, Fasth 2007, Gaspar 1998, Heilmall 2016, Patel 2015). Średnia wieku w badaniach wahała się w zakresie od 2,8 do 44 lat (Tabela 4).

Populacja badana w większości przypadków liczyła od kilkunastu do kilkudziesięciu uczestników. Tylko pięć badań obejmowało populację liczącą ponad 100 osób – 116 w badaniu Bienvenu 2016, 945 w badaniu Rider 2017, 955 w badaniu IDF 2008, 165 w badaniu Gardulf 1995 i 173 w badaniu Shapiro 2010. W przeważającej liczbie prac kryterium włączenia stanowiło aktualne stosowanie IVIg, a pacjenci rozpoczynający udział w badaniu otrzymywali stabilne dawki IgG przez co najmniej kilka miesięcy. W 7 pracach włączano chorych stosujących uprzednio różne drogi podania IgG, przy czym w badaniach tych przeprowadzono analizę warstwową dla porównania SCIg względem podgrupy chorych leczonych uprzednio IVIg (Borte 2017, Gardulf 1995, Gardulf 2004, Gaspar 1998, Jolles 2011, Patel 2015, Shapiro 2010). W 10 badaniach konwersja z IVIg na SCIg odbyła się w dawkach ekwiwalentnych, tj. 1:1 (Bal 2015, Bezrodnik 2013, Borte 2017, Empson 2012, Fasth 2007, Gardulf 2004, Jolles 2011, Kanegane 2014, Pac 2005, Shapiro 2010), natomiast w 7 pracach stosunek dawek wynosił 1:1,37 (Berger 2010, Heilmall 2016, Karakoc Aydiner 2016, Ochs 2006, Wasserman 2010, Wasserman 2011). W pozostałych badaniach nie podano informacji nt. standardu postępowania. Rozpiętość stosowanych dawek we wszystkich przypadkach mieściła się w zakresie zgodnym ze wskazaniami rejestracyjnymi. Częstość infuzji w przeliczeniu na miesiąc wynosiła zwykle od 1 do 2 dla IVIg oraz od 2 do 8 dla SCIg (Tabela 4).

Obserwacja w większości badań miała charakter prospektywny. W jedenastu pracach w zakres badania wchodziła zarówno faza stosowania IVIg, jak i SCIg (pro: Bal 2015, Bienvenu 2016, Borte 2017, Heilmall 2016, Kanegane 2014, Knutsen 2015, NCT01218438, Ochs 2006, Pac 2005, Wasserman 2010, Wasserman 2011). W 8 badaniach pacjentów obserwowano prospektywnie w fazie SCIg i uzyskane dane porównywano z pozyskanymi retrospektywnie danymi z okresu, kiedy stosowali IVIg (pro/retro: Berger 2010, Bezrodnik 2013, Empson 2012, Fasth 2007, Gardulf 2004, Gaspar 1998,

Jolles 2011, Thépot 2010). Siedem prac miało charakter wyłącznie retrospektywny (Gardulf 1995, IDF 2008, Karakoc Aydiner 2016, Kittner 2006, Patel 2015, Shapiro 2010, Rider 2017). Okres interwencji był zróżnicowany. W przypadku SCIg w większości badań wynosił co najmniej 6 miesięcy. W odniesieniu do IVIg, w przypadku badań, w których fazę IVIg oceniano prospektywnie wynosił on od 3 tygodni do 12 miesięcy, niemniej jednak, jak wspomniano uprzednio, w przeważającej liczbie badań większość pacjentów miała wieloletnie doświadczenie w stosowaniu IVIg.

Wiarygodność większości badań oceniono na 6/8 pkt (8 prac) lub 5/8 pkt (7 prac), 6 badań oceniono na 7/8 pkt, 5 na 3–4/8 pkt w skali NICE. Najczęstszym ograniczeniem był brak informacji o konsekwentnym doborze pacjentów, brak analizy w warstwach oraz jednośrodkowy charakter badania (Aneks A.4).

Siedemnaście z odnalezionych badań było sponsorowanych przez przemysł farmaceutyczny. W czterech pracach (Pac 2005, Karakoc Aydiner 2016, Bal 2015, Gardulf 1995) wsparcie finansowe pochodziło ze środków niekomercyjnych. W pozostałych przypadkach nie podano informacji o źródle finansowania badania.

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie A.2.

**Tabela 4.**  
Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach nRCT dla porównania SCIg vs IVIg

Badanie	Liczebność populacji	Średni wiek w latach	% dzieci	Okres interwencji [mies.]		Stosunek dawki IVIg:SCIg	Ocena NICE
				IVIg	SCIg		
<b>Bienvenu 2016 [23]</b>	116	41,8	bd		12,6	bd	6/8
<b>Rider 2017 [24]</b>	945	38,6 <sup>c</sup>	0		bd	bd	6/8
<b>IDF 2008 [22]</b>	955	bd	18 <sup>a</sup>		bd	bd	5/8
<b>Knutsen 2015 [26]</b>	24	12,4	100		bd	bd <sup>b</sup>	4/8
<b>Bal 2015 [25]</b>	18	2–18	100		bd	1:1	3/8
<b>Berger 2010 [29]</b>	51	37,8	18	≥12	12	1:1,37	5/8
<b>Bezrodnik 2013 [30]</b>	15	10,6	100	≥12	9	1:1	6/8
<b>Borte 2017 [28, 63]</b>	49	17,0 <sup>c</sup>	51	3,25	11,9 <sup>d</sup>	1:1	7/8
<b>Empson 2012 [31]</b>	35	41,1	14	≥6	6 <sup>e</sup>	1:1	6/8
<b>Fasth 2007 [32, 33]</b>	12	10,9	100	37,5	6	1:1	5/8
<b>Gardulf 1995 [37]</b>	165	43	bd	bd	36	bd	5/8
<b>Gardulf 2004 [34–36]</b>	58	3–74	29 <sup>e</sup>	≥6	10	1:1	7/8
<b>Gaspar 1998 [38]</b>	26	1,5 mies.–15 lat	100		bd	bd	4/8
<b>Heilmall 2016 [39, 40]</b>	12	10,8	100	1,1	2,8	1:1,37	7/8
<b>Jolles 2011 [27, 41–43]</b>	46	21,5	50	≥6	7 <sup>e</sup>	1:1	7/8
<b>Kanegane 2014 [46, 48, 64]</b>	25	19,0	38	2,3–3	3 <sup>e</sup>	1:1	6/8
<b>Karakoc Aydiner 2016 [44]</b>	16	10,5	bd	bd	10	1:1,37	4/8

Badanie	Liczebność populacji	Średni wiek w latach	% dzieci	Okres interwencji [mies.]		Stosunek dawki IVIg:SClg	Ocena NICE
				IVIg	SClg		
Kittner 2006 [45]	33	37	bd	82,9	11,4	bd	5/8
NCT01218438 [49]	77	36 <sup>c</sup>	bd	3,3	16–17	1:1,45 <sup>f</sup>	7/8
Ochs 2006 [50, 51]	65	33,9	15 <sup>h</sup>	1	13 <sup>e</sup>	1:1,37	6/8
Pac 2005 [52]	15	9,7	bd	12	13,5	1:1	3/8
Patel 2015 [53]	88	2,8	100	bd	14,25	bd	6/8
Shapiro 2010 [54–57]	173	24,3	55	bd	35,2	1:1	5/8
Thépot 2010 [65]	65	43,8	0 <sup>h</sup>	≥ 12	12	bd	6/8
Wasserman 2010 [59, 60]	32	44 <sup>c</sup>	bd	1–1,25	6	1:1,37	5/8
Wasserman 2011 [61, 62]	49	3–77	28,6 <sup>i</sup>	3,0 <sup>c</sup>	12,6 <sup>c</sup>	1:1,37	7/8

a) Odsetek dzieci w grupie 1030 pacjentów.

b) W badaniu średnie dawki IVIg i SClg nie różniły się istotnie statystycznie, aczkolwiek w przypadku konwersji IVIg na SClg stosowano stosunek dawek 1:1,3.

c) Mediana.

d) Średni okres interwencji dla SClg 20%, dla SClg 16% okres ten wynosił średnio 3 mies.

e) Bez uwzględniania fazy wash in / wash out.

f) Dawka stosowana tylko w II etapie badania, w pozostałych etapach dawka SClg ustalana był indywidualnie.

g) W wieku <14 lat.

h) W wieku <15 lat.

i) W wieku <12 lat.

## 4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

### 4.1. fSClg vs IVlg

#### 4.1.1. Ciężkie infekcje bakteryjne (SBI)

We wszystkich badaniach, w przypadku stosowania fSClg w populacji ogólnej, osiągnięto rekomendowany przez wytyczne EMA [1, 2] oraz FDA [66] cel terapeutyczny, tj. roczną częstość infekcji ciężkich <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta. Podobny wynik uzyskano również w przypadku populacji pediatrycznej otrzymującej fSClg podczas wydłużonego okresu obserwacji (badanie PT i ET).

W badaniu Wasserman 2012 w 12-miesięcznym okresie interwencji odnotowano 2 ciężkie infekcje podczas stosowania fSClg (częstość 0,025/pacjenta/rok). W całym okresie obserwacji obejmującym PT oraz ET (w tym fazę *ramp-up*) odnotowano 5 SBI w populacji ogólnej (częstość 0,03/pacjenta/rok), z których 4 wystąpiły u 3 osób w populacji pediatrycznej (częstość 0,08/pacjenta/rok). W badaniu nie podano natomiast wyników oszacowań odnoszących się do częstości SBI w trakcie przyjmowania IVlg (Tabela 5).

W całym okresie badania 161101 (uwzględniając również fazę *ramp-up*) u żadnego pacjenta nie odnotowano ciężkich infekcji podczas stosowania terapii fSClg (Tabela 5).

**Tabela 5.**  
Średnia roczna częstość SBI na pacjenta dla porównania fSClg vs IVlg

Badanie	Wiek	IVlg			fSClg			fSClg vs IVlg
		n/N	Średnia [górnny próg 99% CI]	OI [mies.]	n/N	Średnia [górnny próg 99% CI]	OI [mies.]	p
PT	Ogółem	bd/87	bd	3 <sup>a</sup>	2/81	0,025 (0,046)	12 <sup>a</sup>	bd
PT i ET	Ogółem	bd/87	bd	bd	5/83	0,03 (0,05)	~36 <sup>b</sup>	bd
	< 18 lat	bd	bd	bd	4/24	0,08 (0,20)	~36 <sup>c</sup>	bd
161101	Ogółem	n/d	n/d	n/d	0/36	0	max. 6 <sup>d</sup>	n/d

n – liczba zdarzeń SBI; N – liczba pacjentów

a) Mediana.

b) Maksymalny czas ekspozycji na terapię prawdopodobnie wynosił 3,3–3,5 roku; 187,69 pacjentolat.

c) Maksymalny czas ekspozycji na terapię prawdopodobnie wynosił 3,3–3,5 roku; 48,66 pacjentolat.

d) Maksymalny czas ekspozycji na terapię w fazie 2 wynosił 6 mies.; wynik uwzględnia fazę *ramp-up* trwającą 3 tygodnie.

#### 4.1.2. Infekcje ogółem

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

Roczna częstość infekcji ogółem w przedłużonej fazie badania (ET) w trakcie stosowania fSClg wynosiła 2,86/pacjenta i była podobna do tej obserwowanej w badaniu PT. Częstość infekcji w populacji ogólnej w ciągu roku z obu badań PT i ET wynosiła 2,99/pacjenta/rok, przy czym obserwowano spadek częstości infekcji od 3,25/pacjenta/rok w pierwszym roku do 2,33/pacjenta/rok w trzecim. Podobną zależność obserwowano w podgrupie pacjentów pediatrycznych, u których roczna częstość infekcji uzyskana na podstawie wyników obu badań wynosiła 3,02/pacjenta, a spadek częstości infekcji wynosił od 3,39/pacjenta/rok w pierwszym roku do 1,71/pacjenta/rok w trzecim roku terapii. W badaniu 161101 roczna częstość infekcji wyniosła 2,45/pacjenta.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 6; Tabela 7).

**Tabela 6.**  
Średnia roczna częstość infekcji ogółem na pacjenta dla porównania fSClg vs IVlg

Badanie	Wiek	IVlg			fSClg			fSClg vs IVlg	
		N	Średnia [95% CI]	OI [mies.]	N	Średnia [95% CI]	OI [mies.]	MD	p
PT	Ogółem	87	4,51 [3,50; 5,69]	3 <sup>a</sup>	81	2,97 [2,51; 3,47]	12 <sup>a</sup>	-1,54	bd
ET	Ogółem	bd	bd	bd	66	2,86 [2,36; 3,43]	24	nd	nd
PT i ET	Ogółem	87	bd	bd	83	2,99 [2,60; 3,42]	~36 <sup>b</sup>	bd	bd
	< 18 lat	bd	bd	bd	24	3,02 [2,15; 4,10]	~36 <sup>c</sup>	bd	bd
161101	Ogółem	n/d	n/d	n/d	36	2,45 [1,55; 3,66]	max. 6 <sup>d</sup>	n/d	n/d

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

b) Maksymalny czas ekspozycji na terapię prawdopodobnie wynosił 3,3–3,5 roku; 187,69 pacjentolat.

c) Maksymalny czas ekspozycji na terapię prawdopodobnie wynosił 3,3–3,5 roku; 48,66 pacjentolat.

d) Maksymalny czas ekspozycji na terapię w fazie 2 wynosił 6 mies.; wynik uwzględnia fazę *ramp-up* trwającą 3 tygodnie.

**Tabela 7.**  
Częstość infekcji ogółem u pacjentów stosujących fSClg w badaniu PT i ET (z uwzględnieniem fazy *ramp-up*) podana w okresach 1-rocznych

Okres leczenia [mies.]	Populacja ogółem		Populacja < 18 lat	
	N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]
Rok 1 [1–12]	69	3,25 [2,66; 3,92]	18	3,39 [2,19; 4,97]
Rok 2 [13–24]	51	3,36 [2,71; 4,10]	13	2,62 [1,60; 4,00]
Rok 3 [25–36]	30	2,33 [1,66; 3,16]	7	1,71 [0,93; 2,85]



### 4.1.3. Stężenie IgG

W pracy Wasserman 2012 stosowano dawki IVIg i fSClg w stosunku 1:1,08. Mediana stężenia IgG była porównywalna w grupie fSClg i IVIg, zarówno wśród pacjentów w wieku <12 lat (mediana: 9,95 g/l vs 9,63 g/l), jak i ≥12 lat (mediana: 10,7 g/l vs 10,4 g/l). W pracy nie przedstawiono analizy statystycznej dla porównania zaobserwowanych wartości (Tabela 8).

W fazie przedłużonej badania, podczas terapii fSClg, stężenie IgG w zależności od częstości infuzji utrzymywało się na poziomie od 9,83 do 11,95 g/l w populacji ogólnej oraz 10,09–16,60 g/l w populacji pediatrycznej (Tabela 9).

W badaniu 161101 mediana stężenia IgG na koniec okresu stosowania terapii fSClg wynosiła 9,21 g/l i była porównywalna z medianą stężenia IgG mierzonego podczas skriningu (10,53 g/l).

**Tabela 8.**  
Wyniki dotyczące stężenia IgG mierzonego przed podaniem kolejnej dawki dla porównania fSClg vs IVIg

Wiek	Stosunek dawek IVIg:fSClg	IVIg [g/l]			fSClg [g/l]			fSClg vs IVIg	
		N	Mediana [95% CI]	OI [mies.]	N	Mediana [95% CI]	OI [mies.]	Mediana [95% CI]	p
<b>Badanie PT</b>									
<12 lat	1:1,08	11	9,63 [8,29; 13,60]	3 <sup>a</sup>	11	9,95 [7,87; 15,00]	12 <sup>a</sup>	bd	bd
≥12 lat		70	10,4 [9,63; 11,40]	3 <sup>a</sup>	70	10,7 [9,46; 11,80]	12 <sup>a</sup>	bd	bd
<b>Badanie 161101</b>									
<b>Ogółem</b>	1:1 (±5%)	37	10,53 [9,46; 11,73] <sup>c</sup>	n/d	36	9,21 [8,28; 10,25]	max. 6 <sup>b</sup>	n/d	n/d

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

b) Maksymalny czas ekspozycji na terapię wynosił 6 mies.; pacjenci dodatkowo uczestniczyli w fazie *ramp-up* trwającej 3 tygodnie.

c) Stężenie IgG mierzone podczas skriningu, odnosi się do okresu, w którym pacjenci stosowali IVIg lub SClg.

**Tabela 9.**  
Wyniki dotyczące stężenia IgG w zależności od częstości infuzji fSClg w badaniu PT i ET (bez uwzględnienia fazy *ramp-up*)

Wiek	Okres pomiędzy infuzjami (tyg.)	fSClg [g/l]		
		N	Mediana [95% CI]	OI [mies.]
<b>Ogółem</b>	2	18	11,35 [9,39; 14,40]	
	3	14	11,95 [9,58; 15,30]	~36 <sup>a</sup>
	4	66	9,83 [9,46; 10,70]	
< 18 lat	2	2	16,60	
	3	4	10,94 [9,14; 15,20]	~36 <sup>b</sup>
	4	18	10,09 [8,52; 12,00]	

a) Maksymalny czas ekspozycji na terapię prawdopodobnie wynosił 3,3 – 3,5 roku; 187,69 pacjentolat.

b) Maksymalny czas ekspozycji na terapię prawdopodobnie wynosił 3,3 – 3,5 roku; 48,66 pacjentolat.

#### 4.1.4. Hospitalizacje

W badaniu Wasserman 2012 średnia liczba dni hospitalizacji w ciągu roku w grupie fSClg była numerycznie niższa niż w trakcie terapii IVlg (0,02 vs 0,06), aczkolwiek w badaniu nie podano wartości analizy statystycznej dla zaobserwowanej różnicy. Podczas 12-miesięcznego okresu oceny skuteczności fSClg nie odnotowano hospitalizacji z powodu infekcji, aczkolwiek w okresie wstępnym (faza *ramp-up*) u jednego pacjenta zaszła konieczność hospitalizacji z powodu zapalenia płuc, wywołanego zakażeniem przez gronkowca. W trakcie terapii IVlg średnia liczba dni hospitalizacji z powodu infekcji w przeliczeniu na pacjenta na rok wynosiła 0,03 (Tabela 10).

W obu badaniach (PT i ET), podczas stosowania terapii fSClg, odnotowano 0,12 hospitalizacji na pacjenta w ciągu roku, średnia liczba dni hospitalizacji w ciągu roku w przeliczeniu na pacjenta wynosiła 0,61 (Tabela 10).

Z kolei w całym okresie obserwacji badania 161101 żaden z pacjentów nie wymagał hospitalizacji.

Tabela 10.  
Wyniki dotyczące hospitalizacji dla porównania fSClg vs IVlg

Sposób raportowania	IVlg			fSClg			fSClg vs IVlg	
	N	Średnia [95% CI]	OI [mies.]	N	Średnia [95% CI]	OI [mies.]	MD	p
<b>Badanie PT</b>								
Liczba dni hospitalizacji / pacjenta / rok	87	0,06 [0,03; 0,10]	3 <sup>a</sup>	81	0,02 [0,01; 0,03]	12 <sup>a</sup>	-0,04	bd
Liczba dni hospitalizacji z powodu infekcji / pacjenta / rok	87	0,03 [0,01; 0,05]	3 <sup>a</sup>	81	0,00 [0,00; 0,01]	12 <sup>a</sup>	-0,03	bd
<b>Badanie PT i ET (z uwzględnieniem fazy <i>ramp-up</i>)</b>								
Liczba hospitalizacji / pacjenta / rok	bd	bd	bd	83	0,12 [0,08; 0,18]	~36 <sup>b</sup>	nd	nd
Liczba dni hospitalizacji / pacjenta / rok	bd	bd	bd	83	0,61 [0,36; 0,94]	~36 <sup>b</sup>	nd	nd

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

b) Maksymalny czas ekspozycji na terapię prawdopodobnie wynosił 3,3–3,5 roku; 187,69 pacjentolat.

#### 4.1.5. Nieobecność w szkole lub pracy

W badaniach oceniano liczbę dni nieobecności w szkole lub pracy niezależnie od tego, czy była ona związana z infekcją. Liczba dni nieobecności w szkole lub pracy w badaniu PT w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta na rok wynosiła 0,28 w trakcie terapii fSClg oraz 0,23 podczas stosowania IVlg. Autorzy badania wskazują, iż wynik był porównywalny w obu grupach. Z kolei analizując wyniki z obu okresów obserwacji (PT i ET), średnia liczba dni nieobecności w szkole lub pracy u pacjentów stosujących fSClg wynosiła 5,75 w skali roku. W badaniu 161101 nieobecność w szkole lub pracy lub niezdolność do prowadzenia normalnej aktywności raportowano z częstością mniejszą niż 1 dzień w miesiącu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 11).

**Tabela 11.**  
Wyniki dotyczące nieobecności w szkole / pracy dla porównania fSClg vs IVlg

Badanie	Sposób raportowania	IVlg			fSClg			fSClg vs IVlg	
		N	Średnia [95% CI]	OI [mies.]	N	Średnia [95% CI]	OI [mies.]	MD	p
PT	Liczba dni nieobecności w szkole lub pracy / pacjenta / rok	87	0,23 [0,15; 0,34]	3 <sup>a</sup>	81	0,28 [0,20; 0,37]	12 <sup>a</sup>	0,05	bd
PT i ET		bd	bd	bd	83	5,75 [4,28; 7,52]	~36 <sup>b</sup>	nd	nd
161101	Liczba dni nieobecności w szkole lub pracy lub liczba dni, w których pacjent nie jest zdolny do prowadzenia normalnej aktywności / pacjenta / mies.	nd	nd	nd	36	< 1	max. 6 <sup>c</sup>	nd	nd

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

b) Maksymalny czas ekspozycji na terapię prawdopodobnie wynosił 3,3–3,5 roku; 187,69 pacjentolat.

c) Maksymalny czas ekspozycji na terapię wynosił 6 mies.; pacjenci dodatkowo uczestniczyli w fazie *ramp-up* trwającą 3 tygodnie.

#### 4.1.6. Preferencje pacjentów i satysfakcja z leczenia

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

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

Po dłuższym okresie terapii fSClg (badanie PT i ET), większość pacjentów (70%) preferowało leczenie substytucyjne z zastosowaniem fSClg nad IVlg lub SClg, 22% zadeklarowało chęć stosowania IVlg, a 6% SClg.

Pacjenci preferujący fSClg wskazywali na ogólną wygodę leczenia, możliwość dostosowania leczenia do planu dnia oraz korzystną częstotliwość podawania (Tabela 14).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 12; Tabela 13).

**Tabela 12.**  
**Wyniki dotyczące preferencji terapeutycznych i stopnia zadowolenia z terapii fSClg w badaniu PT**

Kategoria	Ocena	n/N (%)
<b>Dzieci w wieku 2–13 lat<sup>a</sup></b>		
<b>Kontynuacja fSClg</b>	Tak	13/13 (100)
	Szpital	1/13 (7,7)
<b>Preferowane miejsce podawania IgG</b>	Gabinet lekarski	4/13 (30,8)
	Dom	8/13 (61,5)
<b>Częstotliwość podawania</b>	Pacjenci bardzo zadowoleni	5/13 (38,5)
	Pacjenci zadowoleni	6/13 (46,2)
	Brak preferencji	2/13 (15,4)
<b>Liczba wkłuć / mies.</b>	Pacjenci bardzo zadowoleni	5/13 (38,5)
	Pacjenci zadowoleni	5/13 (38,5)
	Brak preferencji	2/13 (15,4)
	Pacjenci niezadowoleni	1/13 (7,7)
<b>Czas poświęcony na leczenie / mies.</b>	Pacjenci bardzo zadowoleni	3/13 (23,1)
	Pacjenci zadowoleni	3/13 (23,1)
	Brak preferencji	4/13 (30,8)
	Pacjenci niezadowoleni	3/13 (23,1)
<b>Łatwość podania</b>	Pacjenci bardzo zadowoleni	5/13 (38,5)
	Pacjenci zadowoleni	6/13 (46,2)
	Brak preferencji	2/13 (15,4)
<b>Możliwość samopodawania</b>	Pacjenci bardzo zadowoleni	7/13 (53,8)
	Pacjenci zadowoleni	2/13 (15,4)
	Brak preferencji	1/13 (7,7)
	Pacjenci niezadowoleni	2/13 (15,4)
	Pacjenci bardzo niezadowoleni	1/13 (7,7)
<b>Możliwość dostosowania leczenia do planu dnia</b>	Pacjenci bardzo zadowoleni	6/13 (46,2)
	Pacjenci zadowoleni	5/13 (38,5)
	Brak preferencji	2/13 (15,4)
<b>Ogólna wygoda</b>	Pacjenci bardzo zadowoleni	6/13 (46,2)
	Pacjenci zadowoleni	5/13 (38,5)
	Brak preferencji	1/13 (7,7)
	Pacjenci niezadowoleni	1/13 (7,7)
<b>Zmiany w wyglądzie zewnętrznym</b>	Pacjenci bardzo zadowoleni	2/13 (15,4)
	Brak preferencji	11/13 (84,6)
<b>Czas podawania</b>	Pacjenci bardzo zadowoleni	3/13 (23,1)
	Pacjenci zadowoleni	3/13 (23,1)
	Brak preferencji	3/13 (23,1)

Kategoria	Ocena	n/N (%)
Złożoność procesu podawania	Pacjenci niezadowoleni	4/13 (30,8)
	Pacjenci bardzo zadowoleni	3/13 (23,1)
	Pacjenci zadowoleni	3/13 (23,1)
	Brak preferencji	6/13 (46,2)
	Pacjenci niezadowoleni	1/13 (7,7)
Możliwość samopodawania bez nadzoru personelu medycznego	Pacjenci bardzo zadowoleni	6/13 (46,2)
	Pacjenci zadowoleni	2/13 (15,4)
	Brak preferencji	3/13 (23,1)
	Pacjenci bardzo niezadowoleni	2/13 (15,4)
<b>Dorośli i dzieci ≥14 lat<sup>a</sup></b>		
Kontynuacja fSClg	Tak	44/56 (78,6)
	Nie, podawanie IVlg	8/56 (14,3)
	Nie, regularne podawanie SClg	4/56 (7,1)
Preferowane miejsce podawania IgG	Szpital	3/56 (5,4)
	Gabinet lekarski	13/56 (23,2)
	Dom	33/56 (58,9)
	Brak preferencji	4/56 (7,1)
	Inne <sup>c</sup>	3/56 (5,4)
Częstotliwość podawania	Pacjenci bardzo zadowoleni	19/56 (33,9)
	Pacjenci zadowoleni	19/56 (33,9)
	Brak preferencji	13/56 (23,2)
	Pacjenci niezadowoleni	4/56 (7,1)
	Pacjenci bardzo niezadowoleni	1/56 (1,8)
Liczba wkłuć / mies.	Pacjenci bardzo zadowoleni	13/55 (23,6)
	Pacjenci zadowoleni	19/55 (34,5)
	Brak preferencji	18/55 (32,7)
	Pacjenci niezadowoleni	3/55 (5,5)
	Pacjenci bardzo niezadowoleni	2/55 (3,6)
Czas poświęcony na leczenie / mies.	Pacjenci bardzo zadowoleni	12/56 (21,4)
	Pacjenci zadowoleni	24/56 (42,9)
	Brak preferencji	13/56 (23,2)
	Pacjenci niezadowoleni	6/56 (10,7)
	Pacjenci bardzo niezadowoleni	1/56 (1,8)
Łatwość podania	Pacjenci bardzo zadowoleni	14/56 (25,0)
	Pacjenci zadowoleni	23/56 (41,1)
	Brak preferencji	8/56 (14,3)
	Pacjenci niezadowoleni	6/56 (10,7)

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

a) Spośród pacjentów w wieku 14–18 lat 85,7% (6/7) preferowało terapię fSClg, a 14,3% (1/7) wyraziło chęć powrotu do terapii SClg.

**Tabela 13.**  
**Wyniki dotyczące preferencji terapii w łącznym okresie badań PT i ET**

Preferencja	Sposób podawania IgG przed pierwszą infuzją fSClg		
	IVIg [n/N (%)]	SClg [n/N (%)]	Ogółem [n/N (%)]
Brak	1/41 (2,4)	1/28 (3,6)	2/69 (2,9)
IVIg	12/41 (29,3)	3/28 (10,7)	15/69 (21,7)
SClg	1/41 (2,4)	3/28 (10,7)	4/69 (5,8)
fSClg	27/41 (65,9)	21/28 (75,0)	48/69 (69,6)

**Tabela 14.**  
**Wyniki dotyczące satysfakcji z terapii wśród pacjentów preferujących fSClg w badaniu PT**

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

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

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

#### 4.1.7. Bezpieczeństwo

W badaniu Wasserman 2012 (PT) nie raportowano informacji odnośnie do działań niepożądanych ogółem w trakcie terapii IVIg. Podczas stosowania fSClg obserwowano łącznie 340 zdarzenia niepożądane / 1000 infuzji, spośród których 235 (69%) miało charakter łagodny, 101 (30%) – umiarkowany, a jedynie 4 (1,2%) – poważny. Do poważnych działań niepożądanych należały: reakcje miejscowe (ból w miejscu podania, opuchlizna w miejscu podania, obrzęk genitaliów związany z rozprzestrzenianiem fSClg w tkance podskórnej) oraz uogólnione (migrena, ból jamy ustnej). Sześciu pacjentów zostało utraconych z badania podczas leczenia fSClg z powodu łagodnych lub umiarkowanych działań niepożądanych (2 pacjentów pediatrycznych – ból głowy, ból miejscowy; 4 dorosłych pacjentów – miejscowy obrzęk, zwiększona częstość infekcji i niesprecyzowane AE).

W żadnym z badań (PT, ET, czy 161101) nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Dodatkowo podczas wydłużonego okresu stosowania fSClg w badaniu ET, w najmłodszej grupie pacjentów (2–11 lat) nie obserwowano żadnych ciężkich działań niepożądanych, zarówno związanych, jak i niezwiązanych z leczeniem. Wśród pacjentów od 12 do 15 lat roczna częstość SAE niezwiązanych z podaniem leku podczas stosowania fSClg wynosiła 0,08 na pacjenta, natomiast podczas podawania IVIg/SClg w ramach dodatkowej fazy „*safety follow up*” nie obserwowano żadnego SAE. W pozostałych grupach wiekowych SAE niezwiązane z leczeniem podczas terapii fSClg występowały z częstością 0,10 na pacjenta / rok w młodszej grupie wiekowej

(16–64 lat) oraz 0,57 w grupie starszej ( $\geq 65$  lat), podczas stosowania IVIg/SCIG częstości wynosiły odpowiednio 0,04 na pacjenta / rok oraz 0,47 na pacjenta / rok (Tabela 17).

Czasowo związane z leczeniem układowe działania niepożądane ogółem występowały wg autorów publikacji badania PT znacząco rzadziej w trakcie terapii fSCIG w porównaniu z IVIg, aczkolwiek nie podano adekwatnych wyników analizy statystycznej dla tego porównania. Do najczęściej raportowanych układowych działań niepożądanych należały: ból głowy, zmęczenie, nudności, gorączka, wymioty i dreszcze. Wszystkie te zdarzenia występowały częściej podczas infuzji IVIg w porównaniu z fSCIG. Podczas stosowania fSCIG obserwowano reakcje miejscowe na podanie leku: dyskomfort/ból, rumień, opuchlizna/obrzęk oraz świąd. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 15).

Częstość miejscowych działań niepożądanych określonych jako czasowo związane z podaniem leku w obu badaniach (PT i ET) była niższa niż w fazie początkowej i wynosiła odpowiednio 165 i 199 w przeliczeniu na 1000 infuzji. Analiza łączna badania PT i ET wykazała, iż w kolejnych latach terapii fSCIG częstość działań niepożądanych związanych z podaniem leku ulegała sukcesywnej redukcji (Tabela 16). U pacjentów w wieku  $< 18$  lat stosujących fSCIG, zarówno miejscowe jak i układowe zdarzenia niepożądane występowały rzadziej niż w populacji ogólnej. Do najczęściej raportowanych AE w całym okresie obserwacji (badania PT i ET), występujących z częstością wyższą niż 0,3 na pacjenta w skali roku należały: nudności, ból w miejscu podania, rumień w miejscu podania, zapalenie zatok, infekcja górnych dróg oddechowych, ból głowy i astma (Tabela 48).

W badaniu 161101 częstość układowych AE związanych z leczeniem (z wykluczeniem infekcji) wynosiła 326, natomiast miejscowych (z uwzględnieniem infekcji) 745 w przeliczeniu na 1000 infuzji. Do najczęstszych AE związanych z leczeniem występujących w miejscu podania, raportowanych w całym okresie stosowania fSCIG, należały: ból, rumień oraz obrzęk (Tabela 18).

W badaniu PT u żadnego pacjenta nie stwierdzono przeciwciał anti-rHuPH20 neutralizujących aktywność hialuronidazy. U 13 pacjentów wykryto obecność przeciwciał wiążących hialuronidazę, ale nie stwierdzono związku pomiędzy ich obecnością a miejscowymi lub układowymi działaniami niepożdanymi. Podobne wyniki raportowano w badaniu ET i 161101, w którym u żadnego z pacjentów nie stwierdzono obecności przeciwciał anti-rHuPH20 neutralizujących aktywność hialuronidazy. W przedłużonej fazie badania u kolejnych 2 pacjentów stwierdzono obecność przeciwciał wiążących rHuPH20. W populacji pediatrycznej podczas badania PT i ET przemijającą obecność przeciwciał wiążących rHuPH20 wykryto łącznie u 3 pacjentów.



Tabela 15.  
Szczegółowe AE dla porównania IVIg vs fSCIg w badaniach PT oraz PT i ET

Punkt końcowy		IVIg (PT; 3 mies.)			fSCIg (PT; 12 mies.)		fSCIg (PT i ET; ~36 mies.°)		
		Čzęstość AE / 1000 infuzji	Čzęstość AE / pacjenta/rok	Čzęstość AE / 1000 infuzji	Čzęstość AE / 1000 infuzji	Čzęstość AE / 1000 infuzji	Čzęstość AE / pacjenta/rok	Čzęstość AE / 1000 infuzji	Čzęstość AE / pacjenta/rok
		Ogółem		<18 r.ż.	Ogółem	Ogółem		<18 r.ż.	
<b>AE</b>									
<b>Ogółem</b>	ogółem	bd	bd	bd	340 <sup>†d</sup>	735 <sup>§†d</sup>	10,68 <sup>‡</sup>	bd	bd
	łagodne	bd	bd	bd	235 <sup>†d</sup>	bd	bd	bd	bd
	umiarkowane	bd	bd	bd	101 <sup>†d</sup>	bd	bd	bd	bd
	poważne	bd	bd	bd	4 <sup>†d</sup>	bd	bd	bd	bd
<b>SAE</b>	ogółem	bd	bd	bd	bd	bd	bd	8 <sup>‡</sup>	0,12 <sup>‡</sup>
<b>Miejscowe AE <sup>§</sup></b>									
<b>Ogółem</b>	ogółem	bd	bd	bd	bd	168 <sup>‡</sup>	2,65	93 <sup>‡</sup>	1,42
	łagodne	bd	bd	bd	bd	135 <sup>††</sup>	2,12 <sup>‡ †</sup>	bd	bd
	umiarkowane	bd	bd	bd	bd	33 <sup>††</sup>	0,52 <sup>‡ †</sup>	bd	bd
	poważne	bd	bd	bd	3 <sup>†d</sup>	1 <sup>††</sup>	0,02 <sup>††</sup>	bd	bd
<b>Czasowo związane z podaniem leku<sup>a</sup></b>	ogółem	11 <sup>*</sup>	0,18 <sup>‡</sup>	bd	199 <sup>†*</sup>	165 <sup>‡</sup>	2,60	93 <sup>‡</sup>	1,42
<b>Związane z podaniem leku<sup>b</sup></b>	ogółem	bd	bd	bd	203 <sup>†d</sup>	165 <sup>‡</sup>	2,60	91 <sup>‡</sup>	1,38
	łagodne	bd	bd	bd	bd	bd	bd	64 <sup>‡</sup>	0,97 <sup>‡</sup>
	umiarkowane	bd	bd	bd	bd	bd	bd	27 <sup>‡</sup>	0,41 <sup>‡</sup>
	poważne	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 <sup>‡</sup>	0 <sup>‡</sup>
<b>SAE</b>	ogółem	bd	bd	bd	bd	0	0	0	0

Punkt końcowy	IVIg (PT; 3 mies.)			fSCIg (PT; 12 mies.)		fSCIg (PT i ET; ~36 mies.°)			
	Częstość AE / 1000 infuzji	Częstość AE / pacjenta/rok	Częstość AE / 1000 infuzji	Częstość AE / 1000 infuzji	Częstość AE / 1000 infuzji	Częstość AE / pacjenta/rok	Częstość AE / 1000 infuzji	Częstość AE / pacjenta/rok	
	Ogółem		<18 r.ż.	Ogółem	Ogółem		<18 r.ż.		
czasowo związane z podaniem leku <sup>a</sup>	bd	bd	bd	bd	0	0	0	0	
związane z podaniem leku <sup>b</sup>	0 <sup>d</sup>	0 <sup>d</sup>	0 <sup>d</sup>	0 <sup>d</sup>	0	0	0	0	
Dyskomfort/ból	bd	bd	bd	108 <sup>**d‡</sup>	bd	bd	51 <sup>‡</sup>	0,77 <sup>‡</sup>	
Ból	bd	bd	bd	bd	72 <sup>*†‡</sup>	1,13* †	bd	bd	
Dyskomfort	bd	bd	bd	bd	14 <sup>*†‡</sup>	0,22* †	bd	bd	
Rumień	bd	bd	bd	28 <sup>**d‡</sup>	24 <sup>*†‡</sup>	0,37* †	14 <sup>‡</sup>	0,21 <sup>‡</sup>	
Opuchlizna/obrzęk	bd	bd	bd	24 <sup>**d‡</sup>	bd	bd	bd	bd	
Opuchlizna	bd	bd	bd	bd	6 <sup>*†‡</sup>	0,09* †	bd	bd	
Obrzęk	bd	bd	bd	bd	6 <sup>*†‡</sup>	0,09* †	bd	bd	
Świąd	bd	bd	bd	17 <sup>**d‡</sup>	18 <sup>*†‡</sup>	0,28* †	bd	bd	
<b>Układowe AE <sup>§</sup></b>									
<b>Ogółem</b>	ogółem	bd	bd	bd	bd	509 <sup>‡</sup>	8,03	416 <sup>‡</sup>	6,31
	poważne	bd	bd	bd	2 <sup>d‡</sup>	bd	bd	bd	bd
<b>Czasowo związane z podaniem leku<sup>a</sup></b>	ogółem	249 <sup>‡</sup>	4,11 <sup>‡</sup>	635 <sup>‡c</sup>	83 <sup>‡d</sup>	166 <sup>‡</sup>	2,62	133 <sup>‡</sup>	2,01
<b>Związane z podaniem leku<sup>b</sup></b>	ogółem	bd	bd	bd	bd	111 <sup>‡</sup>	1,75	95 <sup>‡</sup>	1,44
	łagodne	bd	bd	bd	bd	bd	bd	69 <sup>‡</sup>	1,05 <sup>‡</sup>
	umiarkowane	bd	bd	bd	bd	bd	bd	26 <sup>‡</sup>	0,39 <sup>‡</sup>
	poważne	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 <sup>‡</sup>	0 <sup>‡</sup>

Punkt końcowy	IVIg (PT; 3 mies.)			fSCIg (PT; 12 mies.)		fSCIg (PT i ET; ~36 mies. <sup>e</sup> )			
	Częstość AE / 1000 infuzji	Częstość AE / pacjenta/rok	Częstość AE / 1000 infuzji	Częstość AE / 1000 infuzji	Częstość AE / 1000 infuzji	Częstość AE / pacjenta/rok	Częstość AE / 1000 infuzji	Częstość AE / pacjenta/rok	
	Ogółem		<18 r.ż.	Ogółem	Ogółem		<18 r.ż.		
SAE	ogółem	bd	bd	bd	bd	8‡	0,12	7‡	0,10
	czasowo związane z podaniem leku <sup>a</sup>	bd	bd	bd	bd	1‡	0,02	0	0
	związane z podaniem leku <sup>b</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0
Szczegółowe AE*	Ból głowy	112	1,85‡	248‡	31 <sup>d</sup>	38‡	0,59 †	30‡	0,45‡
	Zmęczenie	27	0,45‡	29‡	12 <sup>d</sup>	18‡	0,28 †	7‡	0,10‡
	Nudności	27	0,45	29‡	10 <sup>d</sup>	25‡	0,39 †	1‡	0,02‡
	Gorączka	16	0,27‡	38‡	9 <sup>d</sup>	14‡	0,22 †	19‡	0,29‡
	Wymioty	16	0,27‡	57‡	8 <sup>d</sup>	13‡	0,20 †	11‡	0,16‡
	Dreszcze	25	0,41‡	48‡	3 <sup>d</sup>	bd	bd	0‡	0
	Ból	bd	bd	10‡	bd	7‡	0,12 †	9‡	0,14‡
	Zwiększone tętno	bd	bd	29‡	bd	bd	bd	0	0

\* – raportowane dla > 5% pacjentów leczonych IVIg i fSCIg dla badania PT/leczonych fSCIg dla badania PT i ET; \*\* – raportowane dla > 1% infuzji fSCIg; † – dotyczy AE z uwzględnieniem infekcji; \$ – dotyczy AE z wykluczeniem infekcji; ‡ - obliczenia własne

a) Zaistniałe w czasie infuzji bądź w okresie 72 godzin po podaniu leku.

b) Związane z podaniem fSCIg i/lub rHUPH20.

c) Dotyczy pacjentów < 16 lat.

d) Podany wynik nie uwzględnia fazy *rump-up*.

e) Maksymalny czas ekspozycji na terapię prawdopodobnie wynosił 3,3 – 3,5 roku; 187,69 pacjentolat.

Tabela 16.  
Częstość działań niepożądanych u pacjentów stosujących fSClg w badaniu PT i ET podana w okresach 1-roczych

Punkt końcowy	Częstość działań niepożądanych w przeliczeniu na pacjentolata		
	Rok 1 (1–12 mies.) [69 pacjentolat]	Rok 2 (13–24 mies.) [51 pacjentolat]	Rok 3 (25–36 mies.) [30 pacjentolat]
<b>Miejscowe AE</b>			
Ogółem	3,79	2,16	0,37
Czasowo związane z podaniem leku <sup>a</sup>	3,70	2,14	0,37
Związane z podaniem leku <sup>b</sup>	3,68	2,12	0,37
<b>Układowe AE</b>			
Ogółem	7,86	7,28	7,98
Czasowo związane z podaniem leku <sup>a</sup>	2,74	2,04	1,70
Związane z podaniem leku <sup>b</sup>	1,94	1,24	0,63

a) Zaistniałe w czasie infuzji bądź w okresie 72 godzin po podaniu leku

b) Związane z podaniem fSClg i/lub rHUPH20

Tabela 17.  
Częstość SAE u pacjentów stosujących fSClg w badaniu ET vs IVIg/SClg z dodatkowego okresu obserwacji (*safety follow up*)

Wiek pacjenta	fSClg (N=63)		IVIg/SClg (N=51)	
	Częstość SAE na pacjenta / rok		Częstość SAE na pacjenta / rok	
	Związane z podaniem leku	Niezwiązane z podaniem leku	Związane z podaniem leku	Niezwiązane z podaniem leku
od 2 do < 12 lat	0,00	0,00	0,00	0,00
od 12 do < 16 lat	0,00	0,08	0,00	0,00
od 16 do < 65 lat	0,00	0,10	0,00	0,04
≥ 65 lat	0,00	0,57	0,00	0,47

Tabela 18.  
Częstość AE u pacjentów stosujących fSClg oraz IVIg/SClg w badaniu 161101

Punkt końcowy	fSClg		IVIg/SClg	
	Częstość AE / 1000 infuzji	OI [mies.]	Częstość AE / 1000 infuzji	OI [mies.]
<b>Układowe AE</b>				
Związane z leczeniem	326 <sup>a</sup>	max 6 <sup>b</sup>	bd	max. 6/12 <sup>c</sup>
<b>Miejscowe AE</b>				
Związane z podaniem IgG	66 <sup>d</sup>	0,75	6 <sup>d</sup>	max. 6/12 <sup>c</sup>
	28 <sup>d</sup>	max 6 <sup>b</sup>		
Związane z podaniem rHUPH20	39 <sup>d</sup>	0,75	bd	max. 6/12 <sup>c</sup>
	38 <sup>d</sup>	max 6 <sup>b</sup>		

Punkt końcowy	fSClg		IVlg/SClg	
	Częstość AE / 1000 infuzji	OI [mies.]	Częstość AE / 1000 infuzji	OI [mies.]
Związane z podaniem leku <sup>e</sup>	776 <sup>d</sup>	0,75	bd	max. 6/12 <sup>e</sup>
	745 <sup>d</sup>	max 6 <sup>b</sup>		

a) Z wyłączeniem infekcji.

b) Maksymalny czas ekspozycji na terapię w fazie 2 wynosił 6 mies.; wynik uwzględnia fazę *ramp-up* trwającą 3 tygodnie.

c) Okres interwencji dla pacjentów ze stężeniem przeciwciał anti-rHuPH20 <160 wynosił do 6 mies., ≥160 do 12 mies. (stężenie przeciwciał odnosi się do ostatniego pomiaru w fazie 2 badania).

d) Z uwzględnieniem infekcji.

e) Związane z podaniem IgG i/lub rHUPH20.

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

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

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

Wśród uczestników badania Wassermann 2011 numerycznie najwyższe stężenie IgG stwierdzono w trakcie stosowania SClg, zaś przeciętne stężenie IgG w okresie otrzymywania fSClg lub IVlg było porównywalne (Tabela 19). Jednocześnie w trakcie terapii SClg stosowano wyższą dawkę IgG (137% dawki IVlg<sup>1</sup>), a częstość wstrzyknięć była większa.

W trakcie terapii fSClg obserwowano więcej miejscowych zdarzeń niepożądanych niż podczas stosowania IVlg czy SClg, aczkolwiek większość z nich miała charakter łagodny. Częstość układowych zdarzeń niepożądanych ogółem związanych z leczeniem w przeliczeniu na pacjentolata była najniższa w trakcie terapii fSClg, a najwyższa podczas stosowania IVlg. W trakcie terapii fSClg obserwowano 2 przypadki poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, natomiast w trakcie terapii IVlg i SClg stwierdzono odpowiednio 2 i 1 epizody. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 20).

**Tabela 19.**  
Wyniki dla porównania fSClg, IVlg oraz SClg

Punkt końcowy	IVlg		SClg		fSClg	
	N	estymator	N	estymator	N	estymator
SBI [n]	30	0	30	3	30	2

<sup>1</sup> Wymagana przez FDA dawka.

Punkt końcowy	IVIg		SCIg		fSCIg	
	N	estymator	N	estymator	N	estymator
<b>Infekcje ogółem [na pacjenta / rok]</b>	31	4,17 [2,73; 6,05] <sup>a</sup>	31	3,77 [2,80; 4,94] <sup>a</sup>	31	2,41 [1,80; 3,15] <sup>a</sup>
<b>Stężenie IgG [g/l]</b>	21	10,4 (4,8–17,8) <sup>b</sup>	21	13,1 (6,4–19,7) <sup>b</sup>	21	10,4 (5,3–18,5) <sup>b</sup>

OI: 3 mies. Dla IVIg, 12 mies. dla SCIg oraz fSCIg.

a) Średnia [95% CI].

b) Średnia (zakres).

**Tabela 20.**  
Zdarzenia niepożądane dla porównania fSCIg, IVIg oraz SCIg

Zdarzenie niepożądane	IVIg		SCIg		fSCIg		
	Częstość AE /pacjenta/rok	OI [mies.]	Częstość AE /pacjenta/rok	OI [mies.]	Częstość AE /pacjenta/rok	OI [mies.]	
<b>Układowe zdarzenia niepożądane związane z podawanym lekiem<sup>a</sup></b>							
<b>Ogółem</b>	ogółem	5,60	3	1,93	12–15	1,46	12
	łagodne	4,43	3	1,60	12–15	0,92	12
	umiarkowane	0,91	3	0,30	12–15	0,49	12
	poważne	0,26	3	0,03	12–15	0,05	12
<b>Ból głowy</b>	1,95	3	0,45	12–15	0,41	12	
<b>Zmęczenie</b>	0,13	3	0,12	12–15	0,10	12	
<b>Nudności</b>	0,39	3	0,18	12–15	0,20	12	
<b>Gorączka</b>	0,39	3	0,15	12–15	0,08	12	
<b>Wymioty</b>	0,52	3	0,12	12–15	0,10	12	
<b>Dreszcze</b>	0,91	3	0,00	12–15	0,08	12	
<b>Zawroty głowy</b>	0,00	3	0,00	12–15	0,08	12	
<b>Ból</b>	0,00	3	0,00	12–15	0,08	12	
<b>Miejscowe niepożądane reakcje na podanie leku</b>							
<b>Ogółem</b>	ogółem	0,13	3	0,98	12–15	2,58	12
	łagodne	0,13	3	0,8	12–15	2,04	12
	umiarkowane	0,00	3	0,18	12–15	0,54	12
<b>Dyskomfort/ból</b>	0,13	3	0,45	12–15	1,15	12	
<b>Rumień</b>	0,00	3	0,06	12–15	0,54	12	
<b>Opuchlizna/obrzęk</b>	0,00	3	0,06	12–15	0,33	12	
<b>Krwiak</b>	0,00	3	0,24	12–15	0,10	12	
<b>Reakcja</b>	0,00	3	0,03	12–15	0,08	12	
<b>Guzek</b>	0,00	3	0,00	12–15	0,10	12	
<b>Uczucie ciepła</b>	0,00	3	0,00	12–15	0,05	12	

a) Występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów.

b) 12–15 mies.

## 4.2. SCIg vs IVIg

### 4.2.1. Ciężkie infekcje

Dane odnośnie do ciężkich infekcji dla porównania SCIg vs IVIg raportowano w obydwu badaniach RCT (Chapel 2000, Desai 2009) oraz w 9 badaniach jednoramiennych typu BAS. We wszystkich pracach, zarówno w przypadku stosowania SCIg jak i IVIg, osiągnięto rekomendowany przez wytyczne EMA [67] oraz FDA [66] cel terapeutyczny, tj. roczną częstość infekcji ciężkich <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta.

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

W większości z analizowanych badań nRCT nie odnotowano przypadków SBI. W pracy Wasserman 2011 w trakcie stosowania SCIg w populacji ogólnej częstość SBI oszacowano na 0,067 na pacjenta na rok. Z kolei w pracy Borte 2017 odnotowano 2 przypadki SBI u 11-letniego pacjenta, po 1 przypadku podczas stosowania SCIg 16% oraz SCIg 20% (Tabela 21).

Tabela 21.  
Wyniki dotyczące wystąpienia ciężkich infekcji dla porównania SCIg vs IVIg

Badanie	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg
	n/N	częstość (/pts/rok)	OI	n/N	częstość (/pts/rok)	OI	p
<b>Badania RCT (populacja ogólna)</b>							
<b>Chapel 2000</b>	2 <sup>b</sup> /26 <sup>a</sup>	bd	12 mies.	1 <sup>b</sup> /26 <sup>a</sup>	bd	12 mies.	bd
<b>Desai 2009</b>	bd <sup>c</sup> /11	bd	6 mies.	11	bd <sup>c</sup>	6 mies.	bd
<b>Badania jednoramienne typu BAS (populacja ogólna)</b>							
<b>Empson 2012</b>	0/32	0	≥42 dni	0/32	0	12 mies.	nd
<b>Kanegane 2014</b>	0/21	0	2,25–3 mies.	0/21	0	3 mies.	nd
<b>Karakoc Aydiner 2016</b>	bd/15	bd	bd	0/16	0	10 mies.	nd
<b>Wasserman 2010</b>	0/32	0	4,25 mies.	0/26	0	6 mies.	nd
<b>Wasserman 2011</b>	0/49	0	3 mies.	3/47	0,067	13 mies.	bd
<b>Borte 2017</b>	0/33	0	3,25 mies.	1/16	0,270 <sup>d</sup>	3 mies.	bd
	0/33	0	3,25 mies.	1/48	0,022 <sup>d</sup>	13 mies.	bd
<b>Badania jednoramienne typu BAS (populacja pediatryczna)</b>							
<b>Knutsen 2015</b>	0/11	0	bd	0/13	0	bd	nd
<b>Bezrodnik 2013</b>	0/13	0	9 mies.	0/13	0	9 mies.	nd
<b>Empson 2012</b>	0/5	0	≥42 dni	0/5	0	12 mies.	nd
<b>Kanegane 2014</b>	0/8	0	2,25–3 mies.	0/8	0	3 mies.	nd

Badanie	IVlg			SClg			SClg vs IVlg
	n/N	częstość (/pts/rok)	OI	n/N	częstość (/pts/rok)	OI	p
Borte 2017 <sup>e</sup>	0/bd	0	3,25 mies.	1/bd	0,270 <sup>d</sup>	3 mies.	bd
	0/bd	0	3,25 mies.	1/13	0,022 <sup>d</sup>	13 mies.	bd
Heimall 2016	0/12	0	1,13 mies.	0/11	0	2,76 mies.	bd

- a) Liczba osób uwzględnionych w analizie danych jest niejasna; autorzy deklarują, że 4 z 30 pacjentów nie uczestniczyło w analizie danych, jednocześnie wykres dotyczący przepływu pacjentów w badaniu wskazuje, że 27 osób wzięło udział w fazach IVlg i SClg.
- b) W ramieniu IVlg – jeden przypadek infekcji w obrębie klatki piersiowej, innej niż zapalenie płuc, drugi przypadek – zapalenie zatok; w ramieniu SClg – jeden przypadek zapalenia w obrębie dróg moczowych.
- c) W badaniu odnotowano tylko jeden przypadek ciężkiej infekcji (zapalenie płuc po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego); nie zaraportowano, w którym z badanych ramion miał on miejsce.
- d) Po jednym przypadku bakteryjnego zapalenia płuc zaistniałego odpowiednio podczas terapii SClg 16% i SClg 20%.
- e) Dotyczy pacjentów <12 lat.

#### 4.2.2. Infekcje ogółem

Dane nt. infekcji dla porównania SClg vs IVlg raportowano w dwóch badaniach RCT (Chapel 2000, Desai 2009) oraz 13 badaniach jednoramiennych typu BAS.

Roczny współczynnik infekcji<sup>2</sup> w badaniu Chapel 2000 był porównywalny dla analizowanych interwencji i wyniósł 3,82/pacjenta podczas terapii SClg i 4,12/pacjenta w trakcie stosowania IVlg (różnica NS). Średni czas trwania infekcji również nie różnił się statystycznie pomiędzy interwencjami i wyniósł:

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

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

We wszystkich badaniach nierandomizowanych w populacji ogólnej, z wyjątkiem badania Wasserman 2010 oraz porównania IVlg z 16% SClg w badaniu Borte 2017, częstość infekcji była niższa podczas terapii SClg w porównaniu z okresem poprzedzającym, w którym chorzy otrzymywali IVlg. W badaniu Kittner 2006, w którym przeprowadzono analizę statystyczną, różnica w infekcjach GDO w skali półrocznej była istotna statystycznie na korzyść terapii SClg (2,8/pacjenta/rok vs 1,9/pacjenta/rok; p = 0,021).

W 4 z sześciu badań raportujących wyniki dla populacji pediatrycznej stwierdzono niższą częstość infekcji podczas terapii SClg w porównaniu z okresem, w którym chorzy otrzymywali IVlg, z czego

<sup>2</sup> Współczynnik stanowiący sumę punktową infekcji, w którym infekcje określone jako *major* uzyskiwały współczynnik 2, a infekcje umiarkowane współczynnik 1.



w dwóch pracach zaobserwowana różnica na korzyść SCIg uzyskała znamienność statystyczną. W pozostałych badaniach nie odnotowano istotnych statystycznie zmian w zakresie częstości infekcji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.  
Wyniki dotyczące wystąpienia infekcji dla porównania SCIg vs IVIg

Badanie	Sposób raportowania	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg	
		N	M (SD) <sup>a</sup>	OI	N	M (SD) <sup>a</sup>	OI	MD*	p
<b>Badania RCT (populacja ogólna)</b>									
<b>Chapel 2000</b>	Roczny współczynnik infekcji	26 <sup>b</sup>	4,12 (2,20-5,50) <sup>c</sup>	12 mies.	26 <sup>b</sup>	3,82 (2,20-6,30) <sup>c</sup>	12 mies.	-0,3	NS
<b>Desai 2009</b>	Częstość infekcji na pacjenta / rok	11	3,27 (2,99) / 4 <sup>d</sup>	6 mies.	11	4,72 (3,22) / 4 <sup>d</sup>	6 mies.	1,45	<b>0,038 / 0,025<sup>e</sup></b>
<b>Badania jednoramienne typu BAS (populacja ogólna)</b>									
<b>Kittner 2006</b>	Częstość infekcji GDO na pacjenta / 6 mies.	33	2,8 (2,0)	6 mies.	33	1,9 (1,9)	6 mies.	-0,9	<b>0,021</b>
<b>Kanegane 2014</b>	Częstość infekcji na pacjenta / rok	21	5,75 <sup>f</sup>	2,25-3 mies..	21	3,14 <sup>f</sup>	3 mies.	-2,61	bd
<b>Pac 2005</b>	Częstość infekcji na pacjenta / rok	15	3,1	12 mies.	15	1,6	14 mies.	-1,5	bd
<b>Wasserman 2010</b>	Częstość infekcji na pacjenta / rok	32	2,0 <sup>f</sup>	4,25 mies.	26	4,1 <sup>f</sup>	4 mies.	2,1	bd
<b>Wasserman 2011</b>	Częstość infekcji na pacjenta / rok	49	4,1	3 mies.	47	2,9	13 mies.	-1,2	bd
<b>Borte 2017</b>	Roczny współczynnik infekcji / pacjenta	33	6,29 [4,20; 8,99] <sup>g</sup>	3,25 mies.	16	8,92 [6,36; 12,09] <sup>g</sup>	3 mies.	2,63	bd
		33	6,29 [4,20; 8,99] <sup>g</sup>	3,25 mies.	48	4,38 [3,38; 5,56] <sup>g</sup>	13 mies.	-1,91	bd
<b>NCT01218438</b>	Częstość infekcji na pacjenta / rok	77	3,86 [2,77; 5,22] <sup>g</sup>	3,25 mies.	74	2,41 [1,89; 3,03] <sup>g</sup>	16-17 mies.	-1,45	bd
<b>Badania jednoramienne typu BAS (populacja pediatryczna)</b>									
<b>Bezrodnik 2013</b>	Częstość infekcji na pacjenta / rok	13	1,4	9 mies.	13	0,4	9 mies.	-1,0	bd
<b>Fasth 2007</b>	Częstość infekcji na pacjenta / mies.	12	2,4 <sup>h</sup>	12 mies.	12	2,0 <sup>h</sup>	>6 mies.	-0,4 <sup>d</sup>	<b>≤0,05</b>
<b>Gaspar 1998</b>	Liczba infekcji na pacjenta	15	bd <sup>i</sup>	bd	15	bd <sup>i</sup>	bd	bd <sup>i</sup>	bd <sup>i</sup>
<b>Knutsen 2015</b>	Częstość infekcji na pacjenta / rok	11	2,2 (1,2)	bd	13	0,8 (0,7)	bd	-1,4	<b>0,004</b>
<b>Bal 2015</b>	Liczba infekcji <sup>j</sup>	18	3,0 (1,0-3,25) <sup>k</sup>	bd	18	1,0 (0,75-1,0) <sup>k</sup>	bd	bd	bd

Badanie	Sposób raportowania	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg	
		N	M (SD) <sup>a</sup>	OI	N	M (SD) <sup>a</sup>	OI	MD*	p
Heimall 2016	Liczba infekcji <sup>i</sup>	12	7	1,13 mies.	11	8	2,76 mies.	1	bd

\* – w pierwszej kolejności podawano średnią różnicę (MD) raportowaną w publikacjach z badań, a w przypadku jej braku w publikacji przeprowadzono własne obliczenia MD GDO – górne drogi oddechowe.

a) Chyba że zaznaczono inaczej.

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

c) Średnia (IQR).

d) Mediana.

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

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

g) [95% CI].

h) Wystąpienie  $\geq 1$  infekcji raportowano u 92% pacjentów podczas stosowania IVIg oraz u 67% podczas stosowania SCIg.

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

j) Infekcje dróg oddechowych.

k) Mediana (rozstęp kwartylny).

l) Raportowane jako liczba TEAE związanych z infekcją.

### 4.2.3. Stężenie IgG

Dane odnośnie stężenia IgG mierzonego przed podaniem kolejnej dawki IgG dla porównania SCIg vs IVIg raportowano w obydwu badaniach RCT (Chapel 2000, Desai 2009) oraz w 21 badaniach jednoramiennych typu BAS. Ze względu na fakt, że uzyskanie stabilnego stężenia IgG wymaga okresu do 12 tygodni, w przypadku dostępności wyników, dla różnych okresów interwencji raportowano wyłączone dane dla okresu  $\geq 12$  tygodni.

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

W badaniu Fasth 2007 wzrost stężenia IgG w porównaniu z wartościami wyjściowymi obserwowano tylko po okresie 3 mies., natomiast po 6 mies. stwierdzono spadek stężenia IgG. Podobnie w pracy Knutsen 2015 i Bal 2015, obejmujących populację pediatryczną, stężenie IgG było nieznacznie niższe w grupie stosującej SCIg w porównaniu z IVIg. W badaniu Knutsen 2015 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. We wszystkich pozostałych badaniach nierandomizowanych odnotowano wzrost stężenia IgG podczas terapii SCIg w porównaniu z wartościami z okresu, kiedy pacjenci otrzymywali IVIg. Dotyczyło to zarówno badań, w których stosowano ekwiwalentne dawki IVIg i SCIg, jak i takich, w których przełączano pacjentów w stosunku dawek 1:1,37. Wielkość zmiany była zróżnicowana, i w zależności od badania oraz okresu obserwacji wynosiła dla populacji ogólnej od 3,5% do 49%, a dla populacji pediatrycznej od 2,1% do 37,2%. W badaniach, w których przeprowadzono analizę statystyczną stwierdzono, że w porównaniu z okresem stosowania IVIg stężenie IgG podczas terapii SCIg:

- było istotnie statystycznie wyższe w populacji ogólnej (Empson 2012, Gardulf 1995) i w populacji pediatrycznej (Bezrodnik 2013, Patel 2015),
- było nie niższe w populacji dorosłych pacjentów i pediatrycznych (*non-inferior*; Gardulf 2004),
- nie różniło się istotnie statystycznie w populacji ogólnej (Karakoc Aydiner 2016) i w populacji pediatrycznej (Fasth 2007, Knutsen 2015),
- nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy terapiami, przy istotnej statystycznie redukcji dawki IgG w populacji ogólnej (Thépot 2010).

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

Szczegółowe wyniki przedstawia Tabela 23.

Tabela 23.  
Wyniki dotyczące stężenia IgG mierzonego przed podaniem kolejnej dawki dla porównania SCIg vs IVIg

Badanie	Stosunek dawek IVIg:SCIg	IVIg [g/l]			SCIg [g/l]			SCIg vs IVIg		p
		N	M (SD) <sup>a</sup>	OI	N	M (SD) <sup>a</sup>	OI	MD* (SD) <sup>a</sup>	% (SD) <sup>a</sup>	
<b>Badania RCT (populacja ogólna)</b>										
Chapel 2000	1:1	20	(7,8–8,4) / (5,8–9,8) <sup>b</sup>	6 mies.	20	(8,0–9,1) / (6,8–12,0) <sup>b</sup>	6 mies.	bd	nd	bd
Desai 2009	1:1	11	10,79 (2,21) / 1,7% (5,3) <sup>c</sup>	3 mies. <sup>d</sup>	11	11,60 (1,64) / 14,2% (11,2) <sup>c</sup>	3 mies. <sup>d</sup>	0,81 / 12,5% <sup>c</sup>	nd	≤0,004
<b>Badania jednoramienne typu BAS (populacja ogólna)</b>										
Berger 2010	1:1,37	37	8,770 (260,8)	>12 mies.	32	11,238 (2,835)	4 mies.	2,468	31,29% (23,91)	bd
					30	11,015 (3,325)	6 mies.	2,245	26,7% (23,0)	bd
					31	11,326 (3,1383)	9 mies.	2,556	29,9% (26,6)	bd
					31	10,876 (3,311)	12 mies.	2,106	26,3% (29,3)	bd
Empson 2012	1:1	35	8,27 [7,81; 8,76] <sup>e</sup>	≥42 dni	35	8,94 [8,46; 9,44] <sup>e</sup>	4 mies.	0,67	8,1%	0,0063
Gardulf 2004 (dorośli)	1:1	27	8,6 (2,2)	6 mies.	27	8,9 (2,1)	6,75 mies.	0,30	3,5%	<0,001 <sup>f</sup>
Jolles 2011	1:1	27	6,78 (1,329)	≥6 mies.	27	7,94 (1,398)	7 mies.	1,16	17,1%	bd
Kanegane 2014	1:1	21	6,53 (1,40)	2,25–3 mies.	21	7,15 (1,51)	3 mies.	1,09 [1,06; 1,13] <sup>g</sup>	9,5%	bd
Ochs 2006	1:1,37	65	7,86	0,75-1 mies.	23	10,40	13 mies.	2,54	39%	bd
Pac 2005	1:1	15	5,33 (3,48–7,44) <sup>h</sup>	12 mies.	15	6,7 (3,58-8,97) <sup>h</sup>	14 mies.	1,37	25,7%	bd
		74	8,838 (3,178)	bd	77	10,480 (2,985) <sup>k</sup>	35 mies.	1,642	18,6%	bd
		74	8,838 (3,178)	bd	77	11,639 (2,788) <sup>l</sup>	35 mies.	2,801	31,7%	bd
Shapiro 2010	1:1	57 (BMI <30 kg/m <sup>2</sup> )	9,034 (3,215)	bd	57	11,279 (2,708)	35 mies.	2,245	24,9%	bd
		17 (BMI)	8,822 (2,576)	bd	17	10,695 (2,772)	35 mies.	1,873	21,2%	bd

Badanie	Stosunek dawek IVIg:SCIg	IVIg [g/l]			SCIg [g/l]			SCIg vs IVIg		p
		N	M (SD) <sup>a</sup>	OI	N	M (SD) <sup>a</sup>	OI	MD* (SD) <sup>a</sup>	% (SD)*	
≥30 kg/m <sup>2</sup> )										
<b>Thépot 2010</b>	bd <sup>ii</sup>	60	8,37 (4,2-17,7) <sup>j</sup>	12 mies.	60	8,82 (3,5-17,8) <sup>j</sup>	12 mies.	0,45	5,4%	0,3
<b>Wasserman 2010</b>	1:1,37	32	9,6 (2,1)	1,25 mies.	28	11,4 (2,3)	4 mies.	1,8	18,8%	bd
<b>Wasserman 2011</b>	1:1,37	49	10,50	3 mies.	47	12,02	13 mies.	1,52	14,5%	bd
<b>Gardulf 1995</b>	bd	13	4,9	6 mies.	13	7,3	6 mies.	2,4	49,0%	<b>&lt;0,001</b>
<b>Karakoc Aydiner 2016</b>	1:1,37	15	9,76 (5,64)	bd	16	10,25 (4,09)	10 mies.	0,49	5,0%	NS
<b>Borte 2017</b>	1:1	27	7,20 [6,54; 7,93] <sup>m</sup>	3,25 mies.	14	8,97 [7,77; 10,53] <sup>m</sup>	3 mies.	1,77	24,6%	bd
		27	7,20 [6,54; 7,93] <sup>m</sup>	3,25 mies.	40	8,27 [7,48; 9,13] <sup>m</sup>	13 mies.	1,07	14,7%	bd
<b>NCT01218438</b>	bd	19/50 <sup>o</sup>	11,58 [10,36; 12,94] / 10,19 [9,55; 10,88] <sup>mn</sup>	3,25 mies.	57 <sup>p</sup>	14,74 [14,03; 15,48] <sup>mo</sup>	16-17 mies.	3,16 / 4,55	27,3% / 44,7%	bd
<b>Badania jednoramienne typu BAS (populacja pediatryczna)</b>										
<b>Bezrodnik 2013</b>	1:1	13	9,602 (5,42)	9 mies.	13	13,177 (5,508)	4 mies.	3,575	37,2%	<b>&lt;0,001</b>
		13	9,602 (5,42)	9 mies.	13	13,092 (6,689)	6 mies.	3,490	36,3%	<b>&lt;0,001</b>
		13	9,602 (5,42)	9 mies.	13	12,315 (5,699)	9 mies.	2,713	28,3%	<b>&lt;0,001</b>
<b>Fasth 2007</b>	1:1	12	12,1 (7,0-20,6) <sup>p</sup>	3 mies.	12	13,2 <sup>p</sup>	3 mies.	bd	bd	0,08
		12	12,1 (7,0-20,6) <sup>p</sup>	3 mies.	12	11,5 <sup>p</sup>	6 mies.	bd	bd	0,15
<b>Gardulf 2004</b>	1:1	15	7,8 (1,9)	6 mies.	15	9,2 (2,4)	6,75 mies.	1,40	17,9%	<b>&lt;0,001<sup>f</sup></b>
<b>Jolles 2011</b>	1:1	11	6,47 <sup>q</sup>	≥6 mies.	11	7,92 <sup>q</sup>	7 mies.	bd	22,4%	bd
<b>Shapiro 2010</b>	1:1	42	9,045 (3,635)	bd	46	10,160 (2,849) <sup>k</sup>	35 mies.	1,115	12,3%	bd
		42	9,045 (3,635)	bd	60	11,965 (2,672) <sup>j</sup>	35 mies.	2,92	32,3%	bd
<b>Heimall 2016</b>	1:1,37	11	9,972 <sup>r</sup> (7,84-13,20) <sup>h</sup>	1,13 mies.	10	13,25 <sup>t</sup> (10,77-16,90) <sup>h</sup>	2,76 mies.	3,278	31% (10-50%) <sup>h</sup>	bd

Badanie	Stosunek dawek IVIg:SClg	IVIg [g/l]			SClg [g/l]			SClg vs IVIg		
		N	M (SD) <sup>a</sup>	OI	N	M (SD) <sup>a</sup>	OI	MD* (SD) <sup>a</sup>	% (SD)*	p
<b>Bal 2015</b>	1:1	18	6,550 (5,780-8,465) <sup>i</sup>	bd	18	9,340 (7,730-11,76) <sup>i</sup>	bd	bd	bd	bd
<b>Knutsen 2015</b>	1:1	11	9,65 (2,78)	bd	13	9,45 (2,37)	bd	-0,2	2,1%	NS
<b>Patel 2015</b>	1:1,53 <sup>u</sup>	33	7,20	bd	33	9,43	14,25 <sup>v</sup>	2,23	31%	<b>&lt;0,0001</b>

\* – w pierwszej kolejności podawano średnią różnicę (MD) oraz zmianę procentową raportowaną w publikacjach z badań, a w przypadku ich braku w publikacji przeprowadzono własne obliczenia MD oraz zmiany procentowej

a) Chyba, że zaznaczono inaczej.

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

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

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

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

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

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

h) Średnia i zakres.

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

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

k) Dotyczy SClg podawanego za pomocą pompy infuzyjnej.

l) Dotyczy SClg podawanego za pomocą szybkich wstrzyknień podskórnych.

m) Średnia geometryczna [95% CI].

n) Dotyczy podawania IVIg co 3 tygodnie / 4 tygodnie.

o) Dotyczy podawania SClg w indywidualnie dostosowanej dawce.

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

q) Średnia median; wynik dotyczy dzieci w wieku od 2 do 11 lat.

r) Średnie stężenie IgG mierzone przed podaniem 1 i 2 infuzji.

s) Średnie stężenie IgG mierzone przed podaniem infuzji w 9 i 12 tygodniu oraz 7 dni po infuzji w 12 tygodniu.

t) Mediana (rozstęp kwartylny).

u) Dotyczy 20 pacjentów; dla 12 pacjentów stosunek dawek wynosił 1:1, 9 pacjentów otrzymywało tygodniową dawkę SClg niższą niż IVIg, 5 pacjentów stosowało dawki wyższe niż 1:1,53.

v) Dotyczy 86 noworodków; dodatkowo 1 pacjent otrzymywał SClg przez 10,25 mies. oraz 1 pacjent przez 8 mies.

#### 4.2.4. Nieobecność w szkole lub pracy

Dane odnośnie do nieobecności w szkole lub pracy dla porównania SCIg vs IVIg raportowano w jednym badaniu RCT (Chapel 2000) oraz w 5 badaniach jednoramiennych typu BAS.

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

Z kolei w badaniach Fasth 2007 i Gaspar 1998, uwzględniających wyłącznie populację dziecięcą, oceniano liczbę dni nieobecności w szkole lub pracy (opiekunów) niezależnie od tego, czy była ona związana z infekcją. W pracy Fasth 2007, po 6 miesiącach od zamiany terapii IVIg na SCIg, odnotowano istotną statystycznie redukcję absencji w szkole lub pracy zarówno wśród dzieci, jak i ich opiekunów. W badaniu Gaspar 1998 większość pacjentów raportowała redukcję nieobecności w szkole (dzieci) i pracy (opiekunowie).

W trzech kolejnych pracach (Kanegane 2014, Borte 2017 i NCT01218438) oceniano liczbę dni nieobecności w szkole/pracy lub liczbę dni, w których pacjent nie był zdolny do prowadzenia normalnej aktywności z powodu infekcji. W badaniu Kanegane 2014 liczba dni nieobecności w szkole lub pracy była taka sama w grupach stosujących IVIg i SCIg (mediana zakres: 0–8). W badaniu NCT01218438, średnia liczba dni nieobecności w przeliczeniu na pacjenta na rok była niższa w grupie stosującej SCIg w porównaniu z IVIg i wynosiła odpowiednio 1,16 i 3,20. Z kolei w badaniu Borte 2017 obserwowano wzrost częstości nieobecności w szkole lub w pracy spowodowanej chorobą/infekcją w grupie stosującej SCIg w porównaniu z grupą stosującą IVIg.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 24, Tabela 25).

Tabela 24.

Wyniki dotyczące nieobecności w szkole / na uczelni / w pracy i ograniczenie codziennej aktywności podczas terapii SCIg (zmienne dychotomiczne)

Badanie	Sposób raportowania	n/N (%)	OI	p
<b>Badania jednoramienne typu BAS (populacja pediatryczna)</b>				
<b>Gaspar 1998</b>	<b>Redukcja</b> nieobecności w szkole vs IVIg (dzieci)	7/11 (63,6%)	>6 mies.	bd
	<b>Brak zmian</b> nieobecności w szkole vs IVIg (dzieci)	4/11 (36,4%)	>6 mies.	bd
	<b>Redukcja</b> nieobecności w pracy vs IVIg (rodzice)	5/11 (45,5%)	>6 mies.	bd
	<b>Brak zmian</b> nieobecności w pracy vs IVIg (rodzice)	2/7 (28,6%)	>6 mies.	bd



**Tabela 25.**  
**Wyniki dotyczące nieobecności w szkole / na uczelni / w pracy i ograniczenie codziennej aktywności dla porównania SCIg vs IVIg (zmiennie ciągłe)**

Badanie	Sposób raportowania	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg	
		N	Mediana (zakres) <sup>a</sup>	OI	N	Mediana (zakres) <sup>a</sup>	OI	Mediana zmiany [CI 95%] <sup>a</sup>	p
<b>Badania RCT (populacja ogólna)</b>									
<b>Chapel 2000</b>	Liczba dni nieobecności w szkole/pracy z powodu infekcji	26 <sup>b</sup>	12 (0–5,5) <sup>c</sup>	12 mies.	26 <sup>b</sup>	12 (0–7,8) <sup>c</sup>	12 mies.	0 <sup>d</sup>	NS
<b>Badania jednoramienne typu BAS (populacja ogólna)</b>									
<b>Kanegane 2014</b>	Liczba dni nieobecności w szkole/pracy lub liczba dni, w których pacjent nie jest zdolny do prowadzenia normalnej aktywności z powodu infekcji	21	0 (0–8)	2,25-3 mies.	21	0 (0–8)	3mies.	bd	bd
<b>Borte 2017</b>	Liczba dni nieobecności w szkole/pracy/, w których pacjent nie jest zdolny do prowadzenia normalnej aktywności z powodu choroby/infekcji	33	10,69 [5,34; 18,78] <sup>e</sup>	3,25 mies.	16	50,42 [19,64; 103,37] <sup>e</sup>	3 mies.	39,73 <sup>d</sup>	bd
		33	10,69 [5,34; 18,78] <sup>e</sup>	3,25 mies.	48	15,55 [10,06; 22,75] <sup>e</sup>	13 mies.	4,86 <sup>d</sup>	bd
<b>NCT01218438</b>	Liczba dni nieobecności w szkole/pracy lub liczba dni, w których pacjent nie jest zdolny do prowadzenia normalnej aktywności z powodu choroby/infekcji	77	3,20 [1,88; 5,03] <sup>e</sup>	3,25 mies.	74	1,16 [0,70; 1,79] <sup>e</sup>	16-17 mies.	-2,04 <sup>d</sup>	bd
<b>Badania jednoramienne typu BAS (populacja pediatryczna)</b>									
<b>Fasth 2007</b>	Liczba dni nieobecności w szkole/pracy (dzieci)	12	8,8 (0,0–45,0)	3 mies.	12	7,0 (0,0–21,0)	3 mies.	-3,5 [-9,5; 1,5]	0,247
		12			12	2,0 (0,0–10,0)	6 mies.	-7,4 [-18,5; -3,0]	<b>0,006</b>
	Liczba dni, w których pacjent nie jest zdolny do prowadzenia normalnej aktywności (dzieci)	12	1,0 (0,0–6,0)	3 mies.	12	0,5 (0,0–6,0)	3 mies.	-0,4 [-1,8; 1,5]	0,753
		12			12	1,0 (0,0–6,0)	6 mies.	-0,5 [-2,5; 1,0]	0,357
	Liczba dni nieobecności w szkole / na uczelni / w pracy (rodzice/opiekunowie)	12	4,5 (0,0–10,0)	3 mies.	12	3,5 (0,0–21,0)	3 mies.	-0,5 [-4,0; 4,8]	0,678
		12			12	1,0 (0,0–9,0)	6 mies.	-3,5 [-5,5; -1,5]	<b>0,008</b>
	Liczba dni, w których pacjent nie jest zdolny do prowadzenia normalnej aktywności (rodzice/opiekunowie)	12	1,3 (0,0–2,5)	3 mies.	12	0,0 (0,0–4,0)	3 mies.	-1,3 [-2,0; 1,3]	0,312
		12			12	0,0 (0,0–6,0)	6 mies.	-0,3 [-1,8; 1,3]	0,570

a) Chyba że zaznaczono inaczej.

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

c) Średnia (IQR).

d) Średnia różnica (MD); w pierwszej kolejności podawano MD raportowaną w publikacjach z badań, a w przypadku jej braku w publikacji przeprowadzono własne obliczenia MD.

e) Średnia liczba dni na pacjenta / rok [95% CI].

#### 4.2.5. Hospitalizacje

Porównania SCIg vs IVIg w odniesieniu do hospitalizacji możliwe było wyłącznie na podstawie 6 badań jednoramiennych typu BAS.

W dwóch pracach (Kanegane 2014 i Fasth 2007) liczba dni hospitalizacji (w tym liczba dni hospitalizacji z powodu infekcji) oraz liczba pacjentów poddawanych hospitalizacji były zbliżone dla obu okresów terapeutycznych i bliskie zeru. W badaniu Thépot 2010 częstość hospitalizacji w przeliczeniu na pacjenta była wyższa w okresie stosowania SCIg w porównaniu z okresem IVIg (1,19 vs 0,84), natomiast odsetek hospitalizowanych pacjentów był wyższy podczas stosowania IVIg (37% vs 25%). Powyższe rozbieżności wynikają z faktu, że 4 pacjentów z poważnymi schorzeniami było hospitalizowanych  $\geq 7$  razy (1 pacjent w fazie IVIg i 3 pacjentów w fazie SCIg). Po wykluczeniu tych chorych z analizy danych częstość hospitalizacji była porównywalna dla terapii SCIg oraz IVIg (0,42 vs 0,56).

W badaniu Borte 2017 liczba dni hospitalizacji z powodu infekcji, była numerycznie większa w grupie stosującej SCIg w porównaniu z IVIg. W przeliczeniu na pacjenta na rok średnia liczba dni hospitalizacji wynosiła 0,12, 2,43 i 1,66, zaś częstość hospitalizacji wynosiła 0,12, 0,54 i 0,15 odpowiednio dla terapii IVIg, SCIg 16% i SCIg 20%. W pracy nie przeprowadzono obliczeń statystycznych dla porównania poszczególnych interwencji. W badaniu NCT01218438, zarówno czas trwania, jak i liczba hospitalizacji były numerycznie mniejsze w grupie stosującej SCIg w porównaniu z IVIg i wynosiły odpowiednio 0,20 vs 0,11 i 0,05 vs 0,02 w przeliczeniu na pacjenta na rok.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 26, Tabela 27).

**Tabela 26.**  
Wyniki dotyczące hospitalizacji dla porównania SCIg vs IVIg (zmienne ciągłe)

Badanie	Sposób raportowania	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg	
		N	Mediana (zakres) <sup>a</sup>	OI	N	Mediana (zakres) <sup>a</sup>	OI	Mediana zmiany <sup>a</sup>	p
<b>Populacja ogólna</b>									
<b>Kanegane 2014</b>	Liczba dni hospitalizacji z powodu infekcji	21	0 (0-1)	2,25-3mies..	21	0 (0-3) <sup>b</sup>	3mies.	bd	bd
<b>Thépot 2010</b>	Częstość hospitalizacji	65	0,84 <sup>e</sup>	12 mies.	60	1,19 <sup>e</sup>	12 mies.	0,35 <sup>c</sup>	bd
<b>Borte 2017</b>	Liczba dni hospitalizacji	33	0,12 [0,04; 0,26] <sup>d</sup>	3,25 mies.	16	2,43 [0,69; 5,94] <sup>d</sup>	3 mies.	2,31 <sup>c</sup>	bd
		33	0,12 [0,04; 0,26] <sup>d</sup>	3,25 mies.	48	1,66 [0,74; 3,16] <sup>d</sup>	13 mies.	1,54 <sup>c</sup>	bd
	Liczba hospitalizacji	33	0,12 [0,04; 0,26] <sup>d</sup>	3,25 mies.	16	0,54 [0,16; 1,31] <sup>d</sup>	3 mies.	0,42 <sup>c</sup>	bd
		33	0,12 [0,04; 0,26] <sup>d</sup>	3,25 mies.	48	0,15 [0,08; 0,26] <sup>d</sup>	13 mies.	0,03 <sup>c</sup>	bd
<b>NCT01218438</b>	Liczba dni	77	0,20	3,25	74	0,11	16-17	-0,09	bd

Badanie	Sposób raportowania	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg	
		N	Mediana (zakres) <sup>a</sup>	OI	N	Mediana (zakres) <sup>a</sup>	OI	Mediana zmiany <sup>a</sup>	p
	hospitalizacji		[0,08; 0,42] <sup>d</sup>	mies.		[0,05; 0,20] <sup>d</sup>	mies.		
	Liczba hospitalizacji	77	0,05 [0,02; 0,10] <sup>d</sup>	3,25 mies.	74	0,02 [0,01; 0,04] <sup>d</sup>	16-17 mies.	-0,03	bd
<b>Populacja pediatryczna</b>									
<b>Fasth 2007</b>	Liczba dni hospitalizacji z powodu infekcji	12	0,0 (0,0-3,0)	3 lata i 1,5 mies.	12	0,0 (0,0-0,0)	3 mies.	-2,3	0,18
					12	0,0 (0,0-0,0)	6 mies.	-2,3	0,18
	Liczba hospitalizacji	12	0,0 (0,0-3,0)	3 lata i 1,5 mies.	12	0,0 (0,0-1,0)	3 mies.	-1,3	0,18
					12	0,0 (0,0-0,0)	6 mies.	-1,8	0,18

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

b) 1 pacjent był hospitalizowany przez 3 dni, co w przeliczeniu daje częstość hospitalizacji 0,55 dni/pacjentolat.

c) Średnia różnica (MD); w pierwszej kolejności podawano MD raportowaną w publikacjach z badań, a w przypadku jej braku w publikacji przeprowadzono własne obliczenia MD.

d) Średni wynik w przeliczeniu na pacjenta / rok [95% CI].

e) Średni wynik w przeliczeniu na pacjenta / rok.

**Tabela 27.**

**Wyniki dotyczące hospitalizacji dla porównania SCIg vs IVIg (zmienne dichotomiczne)**

Badanie	Sposób raportowania	IVIg		SCIg		SCIg vs IVIg
		n/N (%)	OI	n/N (%)	OI	p
<b>Populacja ogólna</b>						
<b>Kanegane 2014a</b>	Odsetek pacjentów hospitalizowanych	bd	bd	1/21 (4,8)	3 mies.	bd
<b>Thépot 2010</b>	Odsetek pacjentów hospitalizowanych	24/65 (36,9%)	12 mies.	15/60 (25,0%)	12 mies.	bd
<b>Populacja pediatryczna</b>						
<b>Bezrodnik 2013</b>	Odsetek pacjentów hospitalizowanych	1/13 (7,7%)	9 mies.	0/13 (0%)	9 mies.	bd

#### 4.2.6. Stopień kontroli objawów choroby

W jednym nierandomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną (badanie ankietowe IDF 2008) analizowano stopień kontroli objawów choroby w zależności od drogi podania IgG. Odsetki pacjentów raportujących odpowiednie stopnie kontroli były porównywalne dla terapii SCIg i IVIg. Pełną, dobrą lub odpowiednią kontrolę raportowało 90% ankietowanych otrzymujących SCIg i tyle samo stosujących IVIg (Tabela 28).

**Tabela 28.**  
**Wyniki dotyczące stopnia kontroli objawów choroby w ocenie pacjentów dla porównania SCIg vs IVIg**

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

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

#### 4.2.7. Preferencje pacjentów

Preferencje pacjentów względem drogi podania IgG dla porównania SCIg vs IVIg przedstawiono w obydwu badaniach RCT (Chapel 2000, Desai 2009) oraz w 10 badaniach jednoramiennych typu BAS.

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

We wszystkich badaniach nierandomizowanych zdecydowana większość uczestników – od 73% do 100% – preferowała podanie drogą podskórną. Jednocześnie we wszystkich pracach, z wyjątkiem pracy Gaspar 1998, chorzy otrzymywali SCIg w warunkach domowych. W pracy Gaspar 1998 stosowanie SCIg możliwe było zarówno w domu, jak i w szpitalu.

W badaniu Karakoc Aydiner 2016, w którym wszyscy chorzy zadeklarowali chęć stosowania SCIg w domu, jako przyczyny preferencji SCIg nad IVIg pacjenci wymienili: poczucie większego komfortu w domu, brak problemów z transportem, oszczędność czasu, wygodę oraz możliwość otrzymania wsparcia edukacyjnego od pielęgniarek dotyczącego aplikacji terapii IgG.

W badaniu Bienvenu 2016, w trakcie rekrutacji pytano pacjentów co do preferencji dotyczących miejsca podawania IgG. 11 (29%) pacjentów otrzymujących IVIg w warunkach szpitalnych zadeklarowało chęć stosowania terapii w warunkach domowych. W trakcie badania spośród nich 6 pacjentów zmieniło dotychczasową terapię na SCIg podawaną w domu. Żaden pacjent otrzymujący na początku badania terapię SCIg w warunkach domowych nie preferował zastąpienia jej terapią IgG w warunkach szpitalnych, jednakże 2 z nich podczas okresu obserwacji przeszło na terapię IVIg stosowaną w warunkach szpitalnych.

Szczegółowe wyniki przedstawia Tabela 29.

**Tabela 29.**  
**Wyniki dotyczące preferencji pacjentów dla porównania SClg vs IVIg**

Badanie	Pacjenci preferujący IVIg		Pacjenci preferujący SClg		SClg vs IVIg p
	n/N (%)	OI	n/N (%)	OI	
<b>Badania RCT (populacja ogólna)</b>					
<b>Chapel 2000<sup>a</sup></b>	16/30 (53,3%)	12 mies.	10/30 (33,3%)	12 mies.	bd
<b>Desai 2009</b>	bd	6 mies.	10/11 (90,9%)	6 mies.	bd
<b>Badania jednoramienne typu BAS (populacja ogólna)</b>					
<b>Empson 2012</b>	3/24 (12,5%)	6 mies.	20/24 (83,3%)	6 mies.	bd
<b>Gardulf 2004 (dorośli)</b>	1/22 (4,5%)	≥6 mies.	16/22 (72,7%)	10 mies.	bd
<b>Ochs 2006</b>	bd	0,75-1 mies.	17/21 (81,0%)	12 mies.	bd
<b>Thépot 2010</b>	5/65 (7,7%) <sup>a</sup>	12 mies.	bd	12 mies.	bd
<b>Borte 2017</b>	bd	bd	42/48 (87,5%) <sup>b</sup>	13 mies.	bd
<b>Karakoc Aydiner 2016</b>	0/16 (0%)	bd	16/16 (100%)	10 mies.	bd
<b>Badania jednoramienne typu BAS (populacja pediatryczna)</b>					
<b>Borte 2017</b>	bd	bd	21/25 (84,0%) <sup>bc</sup>	13 mies.	bd
<b>Bezrodnik 2013</b>	0/13 (0%)	9 mies.	13/13 (100%)	9 mies.	bd
<b>Fasth 2007</b>	0/12 (0%)	3 lata i 1,5 mies.	12/12 (100%)	3 mies.	bd
<b>Gardulf 2004</b>	0/15 (0%)	≥6 mies.	15/15 (100%)	10 mies.	bd
<b>Gaspar 1998</b>	0/11 (0%)	bd	11/11 (100%)	>6 mies.	bd

a) 5 pacjentów zadeklarowało chęć powrotu do terapii IVIg; pozostali kontynuowali SClg.

b) Dotyczy pacjentów preferujących 20% SClg vs inna alternatywna terapia IgG.

c) Dotyczy pacjentów wieku ≤13 lat; odpowiedzi były udzielane przez rodziców.

#### 4.2.8. Satysfakcja z terapii

Dane odnoszące się do oceny satysfakcji z leczenia dla porównania SClg vs IVIg raportowano wyłącznie w nierandomizowanym badaniu z grupą kontrolną (badanie ankietowe IDF 2008) i w 7 badaniach jednoramiennych typu BAS.

W pracy IDF 2008 przeważająca większość uczestników deklarowała bardzo duże zadowolenie ze stosowanej terapii, niezależnie od drogi podania (78% w każdym z ramion; Tabela 30).

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

- wpływu terapii na codzienną aktywność (Gardulf 2004, Empson 2012, Ochs 2006; NCT01218438; skala LQI),
- problemów związanych z terapią (Ochs 2006; skala LQI),
- warunków prowadzenia terapii (Gardulf 2004, Empson 2012, Ochs 2006; Bienvu 2016; NCT01218438; skala LQI),
- kosztów związanych z terapią (Gardulf 2004; NCT01218438; skala LQI),

- ogólnego wskaźnika satysfakcji (Gardulf 2004 – skala LQI-*Total score*; NCT01218438; skala TSQM),
- wygody stosowania terapii (Jolles 2011; NCT01218438; skala TSQM),
- zadowolenia z drogi podania i miejsca terapii (Ochs 2006; 7 punktowa skala).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 32).

W pracy Gaspar 1998, w której uczestniczyły wyłącznie dzieci, ponad 80% chorych po zmianie terapii na SCIg deklarowało redukcję niedogodności oraz dyskomfortu związanych z terapią w porównaniu z okresem stosowania IVIg. Ponadto 64% rodziców wskazywało na zmniejszenie wydatków po zmianie podania IgG u dziecka z dożylnego na podskórne. Część chorych (36%) raportowała także redukcję w aspekcie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a pozostali zadeklarowali brak zmian (Tabela 31).

W badaniu Bienvenu 2016 wśród 10 pacjentów, którzy zmienili w trakcie badania terapię IVIg w warunkach szpitalnych na SCIg, satysfakcja z terapii mierzona za pomocą kwestionariusza LQI uległa istotnej statystycznie poprawie względem wartości *baseline* o 11,0 (SD 13,7) punktów ( $p = 0,04$ ) dla domeny odnoszącej się do zakłócania przez terapię codziennych aktywności życiowych. Odnotowano także numeryczną poprawę w obszarze dotyczącym umiejscowienia terapii, jednak zmiana nie osiągnęła progu istotności statystycznej ( $p = 0,12$ ). Dla domeny dotyczącej problemów związanych z terapią nie zaobserwowano zmian.

**Tabela 30.**  
Wyniki dotyczące satysfakcji z terapii dla porównania SCIg vs IVIg (zmienne dychotomiczne) populacja ogólna

Badanie	Sposób raportowania	IVIg		SCIg		SCIg vs IVIg
		n/N (%)	OI	n/N (%)	OI	p
<b>Badania nRCT z grupą kontrolną</b>						
IDF 2008 <sup>a</sup>	Pacjenci bardzo zadowoleni	559/716 (78,0%)	bd	186/239 (78,0%)	bd	bd
	Pacjenci trochę zadowoleni	107/716 (15,0%)	bd	33/239 (14,0%)	bd	bd
	Żadna z opinii	22/716 (3,0%)	bd	7/239 (3,0%)	bd	bd
	Pacjenci trochę niezadowoleni	14/716 (2,0%)	bd	5/239 (2,0%)	bd	bd
	Pacjenci bardzo niezadowoleni	7/716 (1,0%)	bd	5/239 (2,0%)	bd	bd

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

**Tabela 31.**  
**Wyniki dotyczące satysfakcji z terapii dla porównania SCIg vs IVIg (zmiennie dychotomiczne) w populacji pediatrycznej**

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

**Tabela 32.**  
**Wyniki dotyczące satysfakcji z terapii dla porównania SCIg vs IVIg (zmiennie ciągłe)**

Skala	Domena	Badanie	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg			
			N	Średnia (SD) <sup>a</sup>	OI	N	Średnia (SD) <sup>a</sup>	OI	MD <sup>*a</sup>	p		
<b>Badania jednoramienne typu BAS (populacja ogólna)</b>												
Zakłócenie codziennych czynności życiowych przez leczenie (I)		Gardulf 2004	39	72,9 (19,8)	≥6 mies.	39	90,7 (13,6)	10 mies.	17,8 (23,3)	<b>&lt;0,0001</b>		
		Empson 2012	27	bd	≥42 dni	27	bd	9 mies.	20% poprawa	<b>0,002</b>		
		Ochs 2006	28	59,0 (3,4) <sup>h</sup>	≥4 mies.	28	91,0 (3,9) <sup>h</sup>	12 mies.	32	<b>≤0,0001</b>		
		Bienvenu 2016 <sup>i</sup>	46	81,2 (2,5)	bd	57	85,6 (2,3)	bd	4,4 [-2,2; 11,1] <sup>j</sup>	0,19		
		NCT01218438 <sup>k</sup>	58	34,5 <sup>d</sup> [32,0; 36,0] <sup>i</sup>	3,25 mies.	54	37,0 <sup>d</sup> [35,0; 39,0] <sup>lm</sup>	6-7 mies.	1,0 [0,0; 4,0] <sup>e</sup>	bd		
			58	34,5 <sup>d</sup> [32,0; 36,0] <sup>i</sup>	3,25 mies.	52	38,5 <sup>d</sup> [34,0; 40,0] <sup>ln</sup>	16-17 mies.	3,0 [0,0; 5,0] <sup>e</sup>	bd		
		LQI	Problemy związane z terapią (II)	Gardulf 2004	39	74,5 (17,4)	≥6 mies.	39	80,4 (21,8)	10 mies.	6,0 (24,4)	NS
				Ochs 2006	28	66,0 (3,4) <sup>h</sup>	≥4 mies.	28	84,0 (3,9) <sup>h</sup>	12 mies.	18	<b>≤0,0001</b>
				Bienvenu 2016 <sup>i</sup>	46	85,8 (2,3)	bd	57	85,6 (1,9)	bd	-0,2 [-6,0; 5,5] <sup>j</sup>	0,93
				NCT01218438 <sup>k</sup>	58	22,5 <sup>d</sup> [21,0; 24,0] <sup>i</sup>	3,25 mies.	54	24,0 <sup>d</sup> [22,0; 25,0] <sup>lm</sup>	6-7 mies.	0,0 [-1,0; 2,0] <sup>e</sup>	bd
58	22,5 <sup>d</sup> [21,0; 24,0] <sup>i</sup>				3,25 mies.	52	24,0 <sup>d</sup> [23,0; 25,0] <sup>ln</sup>	16-17 mies.	1,0 [-1,0; 2,0] <sup>e</sup>	bd		
Umiejscowienie terapii (III)				Gardulf 2004	39	72,9 (24,0)	≥6 mies.	39	95,9 (8,2)	10 mies.	22,9 (23,9)	<b>&lt;0,0001</b>
		Empson 2012	27	bd	≥42 dni	27	bd	9 mies.	29% poprawa	<b>&lt;0,001</b>		
		Ochs 2006	28	64,0 (3,1) <sup>h</sup>	≥4 mies.	28	95,0 (3,9) <sup>h</sup>	12 mies.	31	<b>≤0,0001</b>		
		Bienvenu 2016 <sup>i</sup>	46	82,3 (2,5)	bd	57	91,5 (2,2)	bd	9,2 [2,8; 15,5] <sup>j</sup>	<b>0,005</b>		
		NCT01218438 <sup>k</sup>	58	17,0 <sup>d</sup> [16,0; 18,0] <sup>i</sup>	3,25 mies.	54	20,0 <sup>d</sup> [19,0; 20,0] <sup>lm</sup>	6-7 mies.	1,0 [0,0; 3,0] <sup>e</sup>	bd		



Skala	Domena	Badanie	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg			
			N	Średnia (SD) <sup>a</sup>	OI	N	Średnia (SD) <sup>a</sup>	OI	MD <sup>**a</sup>	p		
	Koszty terapii (IV)	Gardulf 2004 NCT01218438 <sup>k</sup>	58	17,0 <sup>d</sup> [16,0; 18,0] <sup>i</sup>	3,25 mies.	52	20,0 <sup>d</sup> [19,0; 21,0] <sup>n</sup>	16-17 mies.	2,0 [0,0; 3,0] <sup>e</sup>	bd		
			39	55,3 (24,4)	≥6 mies.	39	79,5 (20,8)	10 mies.	24,1 (32,3)	<b>&lt;0,0001</b>		
			58	10,0 <sup>d</sup> [9,0; 10,0] <sup>i</sup>	3,25 mies.	54	11,5 <sup>d</sup> [10,0; 13,0] <sup>lm</sup>	6-7 mies.	1,0 [0,0; 2,0] <sup>e</sup>	bd		
			58	10,0 <sup>d</sup> [9,0; 10,0] <sup>i</sup>	3,25 mies.	52	13,0 <sup>d</sup> [11,0; 14,0] <sup>n</sup>	16-17 mies.	1,5 [1,0; 3,0] <sup>e</sup>	bd		
	Całkowity wynik	Gardulf 2004 (dorośli)	22	82,2 (15,0)	≥6 mies.	22	92	6 mies.	9,8	bd		
			22			22	93,7 (9,0) <sup>c</sup>	10 mies.	11,5	<b>0,0012</b>		
	TSQM	Skuteczność	NCT01218438 <sup>k</sup>	58	80,56 <sup>d</sup> [72,22; 88,89] <sup>i</sup>	3,25 mies.	54	83,33 <sup>d</sup> [77,78; 88,89] <sup>lm</sup>	6-7 mies.	0,00 [0,00; 5,56] <sup>e</sup>	bd	
				58	80,56 <sup>d</sup> [72,22; 88,89] <sup>i</sup>	3,25 mies.	53	83,33 <sup>d</sup> [77,78; 88,89] <sup>n</sup>	16-17 mies.	0,00 [0,00; 5,56] <sup>e</sup>	bd	
		Dogodność	NCT01218438 <sup>k</sup>	Jolles 2011	27	55,6 <sup>d</sup>	≥6 mies.	27	83,3 <sup>d</sup>	10 mies.	33,3 [22,2; 38,9] <sup>e</sup>	<b>IS<sup>f</sup></b>
				58	66,67 <sup>d</sup> [55,56; 72,22] <sup>i</sup>	3,25 mies.	54	83,33 <sup>d</sup> [72,22; 83,33] <sup>lm</sup>	6-7 mies.	11,11 [5,56; 16,67] <sup>e</sup>	bd	
58				66,67 <sup>d</sup> [55,56; 72,22] <sup>i</sup>	3,25 mies.	53	83,33 <sup>d</sup> [77,78; 88,89] <sup>n</sup>	16-17 mies.	11,11 [5,56; 16,67] <sup>e</sup>	bd		
58				85,71 <sup>d</sup> [78,57; 92,86] <sup>i</sup>	3,25 mies.	54	92,86 <sup>d</sup> [78,57; 92,86] <sup>lm</sup>	6-7 mies.	0,00 [0,00; 7,14] <sup>e</sup>	bd		
Całkowita satysfakcja		NCT01218438 <sup>k</sup>	58	85,71 <sup>d</sup> [78,57; 92,86] <sup>i</sup>	3,25 mies.	53	92,86 <sup>d</sup> [85,71; 92,86] <sup>n</sup>	16-17 mies.	0,00 [0,00; 7,14] <sup>e</sup>	bd		
			58	85,71 <sup>d</sup> [78,57; 92,86] <sup>i</sup>	3,25 mies.	53	92,86 <sup>d</sup> [85,71; 92,86] <sup>n</sup>	16-17 mies.	0,00 [0,00; 7,14] <sup>e</sup>	bd		
1-7 pkt <sup>g</sup>		Satysfakcja z drogi podania	Ochs 2006	28	5,7 (0,3) <sup>h</sup>	≥4 mies.	28	6,1 (0,3) <sup>h</sup>	12 mies.	0,4	≤ <b>0,05</b>	
		Satysfakcja z miejsca terapii	Ochs 2006	28	5,0 (0,2) <sup>h</sup>	≥4 mies.	28	7,0 (0,2) <sup>h</sup>	12 mies.	2,0	≤ <b>0,0001</b>	

Skala	Domena	Badanie	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg	
			N	Średnia (SD) <sup>a</sup>	OI	N	Średnia (SD) <sup>a</sup>	OI	MD <sup>**a</sup>	p
<b>Badania jednoramienne typu BAS (populacja pediatryczna)</b>										
LQI	<i>Zakłócenie codziennych czynności życiowych przez leczenie (I)</i>	NCT01218438 <sup>l</sup>	16	31,0 <sup>d</sup> ,0 [30,0; 41,0] <sup>i</sup>	3,25 mies.	15	35,0 <sup>d</sup> [30,0; 39,0] <sup>lm</sup>	6-7 mies.	0,0 [-2,0; 9,0] <sup>e</sup>	bd
			16	31,0 <sup>d</sup> ,0 [30,0; 41,0] <sup>i</sup>	3,25 mies.	16	34,5 <sup>d</sup> [30,0; 39,0] <sup>ln</sup>	16-17 mies.	-0,5 [-2,0; 9,0] <sup>e</sup>	bd
	<i>Problemy związane z terapią (II)</i>	NCT01218438 <sup>l</sup>	16	23,0 <sup>d</sup> [22,0; 26,0] <sup>i</sup>	3,25 mies.	15	22,0 <sup>d</sup> [20,0; 24,0] <sup>lm</sup>	6-7 mies.	0,0 [-2,0; 0,0] <sup>e</sup>	bd
			16	23,0 <sup>d</sup> [22,0; 26,0] <sup>i</sup>	3,25 mies.	16	21,5 <sup>d</sup> [21,0; 25,0] <sup>ln</sup>	16-17 mies.	-1,0 [-3,0; 0,0] <sup>e</sup>	bd
	<i>Umiejscowienie terapii (III)</i>	NCT01218438 <sup>l</sup>	16	18,0 <sup>d</sup> [16,0; 20,0] <sup>i</sup>	3,25 mies.	15	19,0 <sup>d</sup> [18,0; 21,0] <sup>lm</sup>	6-7 mies.	0,0 [0,0; 3,0] <sup>e</sup>	bd
			16	18,0 <sup>d</sup> [16,0; 20,0] <sup>i</sup>	3,25 mies.	16	20,0 <sup>d</sup> [17,0; 21,0] <sup>ln</sup>	16-17 mies.	1,0 [-1,0; 3,0] <sup>e</sup>	bd
	<i>Koszty terapii (IV)</i>	NCT01218438 <sup>l</sup>	16	11,0 <sup>d</sup> [10,0; 13,0] <sup>i</sup>	3,25 mies.	15	11,0 <sup>d</sup> [11,0; 12,0] <sup>lm</sup>	6-7 mies.	1,0 [0,0; 2,0] <sup>e</sup>	bd
			16	11,0 <sup>d</sup> [10,0; 13,0] <sup>i</sup>	3,25 mies.	16	10,5 <sup>d</sup> [9,0; 13,0] <sup>ln</sup>	16-17 mies.	-0,5 [-1,0; 2,0] <sup>e</sup>	bd

Skala	Domena	Badanie	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg	
			N	Średnia (SD) <sup>a</sup>	OI	N	Średnia (SD) <sup>a</sup>	OI	MD <sup>**a</sup>	p
TSQM	Skuteczność	NCT01218438 <sup>l</sup>	16	88,89 <sup>d</sup> (83,33; 100,00) <sup>i</sup>	3,25 mies.	16	83,33 <sup>d</sup> [66,67; 100,00] <sup>im</sup>	6-7 mies.	0,00 [-11,11; 0,00] <sup>e</sup>	bd
			16	88,89 <sup>d</sup> (83,33; 100,00) <sup>i</sup>	3,25 mies.	16	91,67 <sup>d</sup> [72,22; 100,00] <sup>in</sup>	16-17 mies.	0,00 [-5,56; 5,56] <sup>e</sup>	bd
	16		72,22 <sup>d</sup> [66,67; 83,33] <sup>i</sup>	3,25 mies.	16	80,56 <sup>d</sup> [77,78; 100,00] <sup>im</sup>	6-7 mies.	5,56 [0,00; 27,78] <sup>e</sup>	bd	
	16		72,22 <sup>d</sup> [66,67; 83,33] <sup>i</sup>	3,25 mies.	16	77,78 <sup>d</sup> [77,78; 94,44] <sup>in</sup>	16-17 mies.	5,56 [0,00; 16,67] <sup>e</sup>	bd	
	16		92,86 <sup>d</sup> [71,43; 100,00] <sup>i</sup>	3,25 mies.	16	100,00 <sup>d</sup> [71,43; 100,00] <sup>im</sup>	6-7 mies.	0,00 [0,00; 7,14] <sup>e</sup>	bd	
	16		92,86 <sup>d</sup> [71,43; 100,00] <sup>i</sup>	3,25 mies.	16	89,29 <sup>d</sup> [71,43; 100,00] <sup>in</sup>	16-17 mies.	0,00 [0,00; 7,14] <sup>e</sup>	bd	
	Całkowita satysfakcja									

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

\* – w pierwszej kolejności podawano średnią różnicę (MD) raportowaną w publikacjach z badań, a w przypadku jej braku w publikacji przeprowadzono własne obliczenia MD

a) Chyba że zaznaczono inaczej.

b) 60% dzieci raportowało wzrost o  $\geq 10$  pkt.

c) 50% dorosłych raportowało wzrost o  $\geq 10$  pkt.

d) Mediana.

e) Mediana zmiany [CI 95%].

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

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

h) Średnia najmniejszych kwadratów (SE).

i) [95% CI].

j) Wyniki dotyczą wartości *baseline* mierzonych na etapie kwalifikacji do badania, wśród pacjentów otrzymujących IVIg lub SCIg przez co najmniej 3 mies.

k) Dotyczy pacjentów  $\geq 13$  lat.

l) Dotyczy dzieci  $\leq 12$  lat; odpowiedzi zostały udzielone przez rodziców pacjentów.

m) Wynik mierzony na koniec 3 fazy badania, podczas której pacjenci przyjmowali SCIg w dawce dostosowanej w 2 fazie badania, która odpowiadała 145% dawki IVIg stosowanej w 1 fazie badania.

n) Wynik mierzony na koniec 4 fazy badania, podczas której pacjenci przyjmowali SCIg w dawce indywidualnie dostosowanej w 3 fazie badania.

#### 4.2.9. Jakość życia

Ocena jakości życia dla porównania SCIg vs IVIg dostępna była wyłącznie w 8 pracach, w tym w 7 badaniach jednoramiennych typu BAS i jednym badaniu, które stanowiło analizę danych pochodzących z ankiet, przeprowadzonych wśród pacjentów zidentyfikowanych w bazie IDF. W trzech badaniach (Berger 2010, Gardulf 2004 i NCT01218438) przeprowadzono analizę warstwową dla pacjentów dorosłych i dzieci.

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

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

W przypadku dzieci w poszczególnych badaniach po zmianie terapii na SCIg raportowano istotną statystycznie poprawę jakości życia mierzoną w skali CHQ w odniesieniu do:

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 33, Tabela 34; Tabela 35).

**Tabela 33.**  
**Wyniki dotyczące jakości życia dla porównania SClg vs IVlg w skalach SF-36 i SF-12 w populacji ogólnej**

Skala	Domena	Badanie	IVlg			SClg			SClg vs IVlg	
			N	Średnia (SD) <sup>a</sup>	OI	N	Średnia (SD) <sup>a</sup>	OI	MD* (SD) <sup>a</sup>	p
SF-36	Funkcjonowanie społeczne	Berger 2010 (dorośli)	26	74,0 (27,14)	>12 mies.	27	75,9 (27,72)	6 mies.	1,0 (24,98)	0,846
					26	76,9 (26,62)	12 mies.	1,5 (24,82)	0,776	
		Gardulf 2004 (dorośli)	22	77,7	≥6 mies.	22	83,2 <sup>b</sup>	10 mies.	5,5	<b>0,01</b>
		Ochs 2006	28	83 (3,6) <sup>f</sup>	≥4 mies.	28	85 (4,0) <sup>f</sup>	12 mies.	2	NS
		Bienvenu 2016	46	43,15 (11,25) <sup>h</sup>	bd	57	43,52 (13,51) <sup>h</sup>	bd	0,37	0,83
		NCT01218438 <sup>l</sup>	53	45,94 [40,94; 51,40] <sup>i</sup>	3,25 mies.	49	51,40 [45,94; 51,40] <sup>l</sup>	6-7 mies.	0,00 [0,00; 0,00] <sup>k</sup>	bd
		53	45,94 [40,94; 51,40] <sup>i</sup>	3,25 mies.	48	51,40 [45,94; 56,85] <sup>l</sup>	16-17 mies.	0,00 [0,00; 5,45] <sup>k</sup>	bd	
	Zdrowie psychiczne	Berger 2010 (dorośli)	26	73,5 (17,71)	>12 mies.	27	82,8 (17,45)	6 mies.	8,7 (15,46)	<b>0,006</b>
					26	80,2 (12,77)	12 mies.	5,2 (15,38)	0,104	
		Gardulf 2004 (dorośli)	22	87,5	≥6 mies.	22	94,3 <sup>b</sup>	10 mies.	6,8	<b>0,05</b>
		Ochs 2006	28	79 (3,1) <sup>f</sup>	≥4 mies.	28	81 (3,3) <sup>f</sup>	12 mies.	2	NS
		Bienvenu 2016	46	42,19 (12,56) <sup>h</sup>	bd	57	40,58 (12,36) <sup>h</sup>	bd	-1,61	0,81
NCT01218438 <sup>l</sup>		53	52,82 [47,19; 55,64] <sup>i</sup>	3,25 mies.	49	50,01 [47,19; 52,82] <sup>l</sup>	6-7 mies.	0,00 [-2,82; 2,82] <sup>k</sup>	bd	
	53	52,82 [47,19; 55,64] <sup>i</sup>	3,25 mies.	48	52,82 [50,01; 55,64] <sup>l</sup>	16-17 mies.	1,41 [-2,82; 2,82] <sup>k</sup>	bd		
Witalność	Berger 2010 (dorośli)	26	51,0 (21,56)	>12 mies.	27	60,0 (22,22)	6 mies.	8,2 (16,66)	<b>0,019</b>	
				26	58,4 (15,90)	12 mies.	7,3 (19,66)	0,078		
	Gardulf 2004 (dorośli)	22	62,8	≥6 mies.	22	70,2 <sup>c</sup>	10 mies.	7,4	<b>0,04</b>	
	Ochs 2006	28	56 (3,5) <sup>f</sup>	≥4 mies.	28	69 (3,8) <sup>f</sup>	12 mies.	13	<b>≤0,05</b>	
	Bienvenu 2016	46	44,11 (11,03) <sup>h</sup>	bd	57	45,38 (10,19) <sup>h</sup>	bd	1,27	0,43	
	NCT01218438 <sup>l</sup>	53	42,72 [36,48; 48,97] <sup>i</sup>	3,25 mies.	49	45,85 [39,60; 52,09] <sup>l</sup>	6-7 mies.	3,12 [0,00; 3,12] <sup>k</sup>	bd	

Skala	Domena	Badanie	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg	
			N	Średnia (SD) <sup>a</sup>	OI	N	Średnia (SD) <sup>a</sup>	OI	MD* (SD) <sup>a</sup>	p
			53	42,72 [36,48; 48,97] <sup>i</sup>	3,25 mies.	48	48,97 [42,72; 52,09] <sup>im</sup>	16-17 mies.	1,56 [0,00; 6,24] <sup>k</sup>	bd
	<i>Funkcjonowanie fizyczne</i>	Berger 2010 (dorośli)	26	73,7 (27,11)	>12 mies.	27	77,2 (27,92)	6 mies.	2,7 (7,65)	0,070
			26	74,8 (29,00)	12 mies.	3,8 (11,02)	0,134			
		Ochs 2006	28	87 (3,6) <sup>f</sup>	≥4 mies.	28	94 (3,9) <sup>f</sup>	12 mies.	7	NS
		Bienvenu 2016	46	47,61 (9,78) <sup>h</sup>	bd	57	49,11 (9,97) <sup>h</sup>	bd	1,5	0,76
		NCT01218438 <sup>l</sup>	53	52,82 [44,41; 54,93] <sup>i</sup>	3,25 mies.	49	50,72 [48,61; 52,82] <sup>il</sup>	6-7 mies.	0,00 [-2,10; 0,00] <sup>k</sup>	bd
			53	52,82 [44,41; 54,93] <sup>i</sup>	3,25 mies.	48	50,72 [46,51; 54,93] <sup>im</sup>	16-17 mies.	0,00 [-2,10; 2,10] <sup>k</sup>	bd
	<i>Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego</i>	Berger 2010 (dorośli)	26	65,1 (29,11)	>12 mies.	27	71,8 (31,36)	6 mies.	5,5 (22,52)	0,222
			26	69,5 (31,29)	12 mies.	3,0 (24,75)	0,550			
		Ochs 2006	28	79 (3,9) <sup>f</sup>	≥4 mies.	28	93 (4,3) <sup>f</sup>	12 mies.	14	<b>≤0,05</b>
		Bienvenu 2016	46	44,66 (10,04) <sup>h</sup>	bd	57	45,24 (11,39) <sup>h</sup>	bd	0,58	0,56
		NCT01218438 <sup>l</sup>	53	42,16 [37,26; 51,96] <sup>i</sup>	3,25 mies.	49	49,51 [42,16; 54,40] <sup>il</sup>	6-7 mies.	2,45 [0,00; 4,90] <sup>k</sup>	bd
			53	42,16 [37,26; 51,96] <sup>i</sup>	3,25 mies.	48	47,06 [44,61; 51,96] <sup>im</sup>	16-17 mies.	2,45 [0,00; 4,90] <sup>k</sup>	bd
	<i>Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych</i>	Berger 2010 (dorośli)	26	86,5 (22,12)	>12 mies.	27	88,9 (24,35)	6 mies.	1,9 (19,76)	0,914
			26	82,1 (25,02)	12 mies.	-5,7 (18,75)	0,199			
		Ochs 2006	28	90 (3,3) <sup>f</sup>	≥4 mies.	28	93 (3,6) <sup>f</sup>	12 mies.	3	NS
		Bienvenu 2016	46	41,28 (14,29) <sup>h</sup>	bd	57	44,29 (13,89) <sup>h</sup>	bd	3,01	0,47
		NCT01218438 <sup>l</sup>	53	55,88 [48,10; 55,88] <sup>i</sup>	3,25 mies.	49	51,99 [48,10; 55,88] <sup>il</sup>	6-7 mies.	0,00 [0,00; 0,00] <sup>k</sup>	bd
			53	55,88 [48,10; 55,88] <sup>i</sup>	3,25 mies.	48	53,94 [44,22; 55,88] <sup>im</sup>	16-17 mies.	0,00 [0,00; 0,00] <sup>k</sup>	bd
	<i>Dolegliwości</i>	Berger 2010 (dorośli)	26	61,4 (28,01)	>12 mies.	27	65,0 (28,05)	6 mies.	2,3 (21,73)	0,648

Skala	Domena	Badanie	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg	
			N	Średnia (SD) <sup>a</sup>	OI	N	Średnia (SD) <sup>a</sup>	OI	MD* (SD) <sup>a</sup>	p
	<i>bólowe</i>					26	70,6 (23,35)	12 mies.	9,2 (27,57)	0,110
		Ochs 2006	28	80 (3,6) <sup>f</sup>	≥4 mies.	28	86 (3,9) <sup>f</sup>	12 mies.	6	NS
		Bienvenu 2016	46	47,13 (10,63) <sup>h</sup>	bd	57	46,75 (13,81) <sup>h</sup>	bd	-0,38	0,78
		NCT01218438 <sup>l</sup>	53	45,64 [37,18; 50,29] <sup>i</sup>	3,25 mies.	49	50,29 [41,83; 51,13] <sup>jl</sup>	6-7 mies.	4,23 [0,00; 4,65] <sup>k</sup>	bd
			53	45,64 [37,18; 50,29] <sup>i</sup>	3,25 mies.	48	46,06 [41,83; 51,13] <sup>lm</sup>	16-17 mies.	0,00 [0,00; 4,65] <sup>k</sup>	bd
	<i>Ogólne poczucie zdrowia</i>	Berger 2010 (dorośli)	26	43,7 (25,90)	>12 mies.	27	53,0 (27,82)	6 mies.	9,0 (17,54)	<b>0,015</b>
			26			26	52,0 (24,22)	12 mies.	7,3 (17,36)	<b>0,047</b>
		Ochs 2006	28	52 (4,3) <sup>f</sup>	≥4 mies.	28	62 (4,7) <sup>f</sup>	12 mies.	10	<b>≤0,05</b>
		Bienvenu 2016	46	37,39 (10,35) <sup>h</sup>	bd	57	37,70 (10,38) <sup>h</sup>	bd	0,31	0,61
		NCT01218438 <sup>l</sup>	53	41,02 [33,87; 44,83] <sup>i</sup>	3,25 mies.	49	38,63 [36,25; 45,78] <sup>jl</sup>	6-7 mies.	0,95 [-1,43; 2,38] <sup>k</sup>	bd
				53	41,02 [33,87; 44,83] <sup>i</sup>	3,25 mies.	48	38,63 [36,25; 45,78] <sup>lm</sup>	16-17 mies.	0,72 [-2,38; 2,38] <sup>k</sup>
	<i>Aktualny stan zdrowia w porównaniu do stanu sprzed roku</i>	Ochs 2006	28	2,5 (0,2) <sup>f</sup>	≥4 mies.	28	2,1 (0,2) <sup>f</sup>	12 mies.	-0,4 <sup>g</sup>	<b>≤0,05</b>
	<i>Summaryczna ocena zdrowia psychicznego</i>	Berger 2010 (dorośli)	26	49,7 (9,36)	>12 mies.	27	53,1 (9,89)	6 mies.	3,1 (9,14)	0,092
				26			26	51,1 (9,47)	12 mies.	0,4 (9,23)
	<i>Summaryczna ocena zdrowia fizycznego</i>	Berger 2010 (dorośli)	26	41,5 (12,95)	>12 mies.	27	43,4 (12,44)	6 mies.	1,5 (6,06)	0,114
				26			26	44,2 (12,45)	12 mies.	3,2 (9,49)
	<i>Summaryczna ocena zdrowia psychicznego</i>	Empson 2012	27	48,7 (27,7-62,4) <sup>e</sup>	≥42 dni	27	51,1 (34,2-61,9) <sup>d</sup>	3,25 mies.	2,4	bd
		Bienvenu 2016	46	40,93 (13,70) <sup>h</sup>	bd	57	41,42 (12,98) <sup>h</sup>	bd	0,49	0,91
		NCT01218438 <sup>l</sup>	53	49,45 [46,87; 53,58] <sup>i</sup>	3,25 mies.	49	49,70 [46,37; 54,06] <sup>jl</sup>	6-7 mies.	0,57 [-2,17; 2,39] <sup>k</sup>	bd

Skala	Domena	Badanie	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg	
			N	Średnia (SD) <sup>a</sup>	OI	N	Średnia (SD) <sup>a</sup>	OI	MD* (SD) <sup>a</sup>	p
SF-36 and CHQ-PF50 Composites	Sumaryczna ocena zdrowia fizycznego		53	49,45 [46,87; 53,58] <sup>i</sup>	3,25 mies.	48	51,59 [48,03; 54,35] <sup>lm</sup>	16-17 mies.	1,31 [-3,69; 4,40] <sup>k</sup>	bd
		Empson 2012	27	44,0 (23,8-61,1) <sup>e</sup>	≥42 dni	27	46,9 (25,3-67,5)	9 mies..	2,9	bd
		Bienvenu 2016	46	46,25 (9,39) <sup>h</sup>	bd	57	46,94 (10,48) <sup>h</sup>	bd	0,69	0,64
		NCT01218438 <sup>l</sup>	53	39,93 [37,57; 47,98] <sup>i</sup>	3,25 mies.	49	46,13 [43,00; 50,84] <sup>jl</sup>	6-7 mies.	1,22 [-0,51; 3,29] <sup>k</sup>	bd
			53	39,93 [37,57; 47,98] <sup>i</sup>	3,25 mies.	48	46,07 [42,38; 49,25] <sup>lm</sup>	16-17 mies.	0,89 [-0,37; 2,49] <sup>k</sup>	bd
	Złożona ocena zdrowia psychicznego	Berger 2010	30	50,2 (8,92)	>12 mies.	30	52,0 (10,1)	6 mies.	1,8 (9,92)	bd
						30	51,0 (9,27)	12 mies.	0,2 (8,9)	bd
	Złożona ocena zdrowia fizycznego	Berger 2010	30	42,4 (12,3)	>12 mies.	30	43,8 (11,9)	6 mies.	1,4 (5,75)	0,208
					30	45,3 (11,9)	12 mies.	3,2 (8,98)	0,072	



Skala	Domena	Badanie	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg	
			N	Średnia (SD) <sup>a</sup>	OI	N	Średnia (SD) <sup>a</sup>	OI	MD* (SD) <sup>a</sup>	p
SF-12	<i>Sumaryczna ocena zdrowia fizycznego</i>	Rider 2017	69 <sup>n</sup>	38,2	bd	405	41,6	bd	3,4	NS
			147 <sup>o</sup>	39,2	bd	405	41,6	bd	2,4	NS
			69 <sup>p</sup>	42,0	bd	405	41,6	bd	-0,4	NS
	<i>Ogólne poczucie zdrowia</i>	Rider 2017	69 <sup>n</sup>	41,2	bd	405	44,1	bd	2,9	NS
			147 <sup>o</sup>	41,5	bd	405	44,1	bd	2,6	NS
			69 <sup>p</sup>	42,1	bd	405	44,1	bd	2,0	NS
	<i>Dolegliwości bólowe</i>	Rider 2017	69 <sup>n</sup>	41,7	bd	405	43,3	bd	1,6	NS
			147 <sup>o</sup>	41,8	bd	405	43,3	bd	1,5	NS
			69 <sup>p</sup>	43,1	bd	405	43,3	bd	0,2	NS
	<i>Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego</i>	Rider 2017	69 <sup>n</sup>	38,5	bd	405	41,6	bd	3,1	NS
			147 <sup>o</sup>	38,8	bd	405	41,6	bd	2,8	NS
			69 <sup>p</sup>	41,5	bd	405	41,6	bd	0,1	NS
	<i>Funkcjonowanie fizyczne</i>	Rider 2017	69 <sup>n</sup>	39,6	bd	405	42,4	bd	2,8	NS
			147 <sup>o</sup>	40,6	bd	405	42,4	bd	1,8	NS
			69 <sup>p</sup>	43,0	bd	405	42,4	bd	-0,6	NS
	<i>Sumaryczna ocena zdrowia psychicznego</i>	Rider 2017	69 <sup>n</sup>	47,1	bd	405	47,0	bd	-0,1	NS
			147 <sup>o</sup>	45,9	bd	405	47,0	bd	1,1	NS
			69 <sup>p</sup>	44,3	bd	405	47,0	bd	2,7	NS
	<i>Witalność</i>	Rider 2017	69 <sup>n</sup>	42,7	bd	405	44,1	bd	1,4	NS
			147 <sup>o</sup>	42,5	bd	405	44,1	bd	1,6	NS
			69 <sup>p</sup>	43,4	bd	405	44,1	bd	0,7	NS
	<i>Funkcjonowanie społeczne</i>	Rider 2017	69 <sup>n</sup>	42,1	bd	405	43,3	bd	1,2	NS
			147 <sup>o</sup>	41,8	bd	405	43,3	bd	1,5	NS
			69 <sup>p</sup>	42,4	bd	405	43,3	bd	0,9	NS

Skala	Domena	Badanie	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg	
			N	Średnia (SD) <sup>a</sup>	OI	N	Średnia (SD) <sup>a</sup>	OI	MD* (SD) <sup>a</sup>	p
	Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	Rider 2017	69 <sup>n</sup>	44,8	bd	405	45,6	bd	0,8	NS
			147 <sup>o</sup>	43,7	bd	405	45,6	bd	1,9	NS
			69 <sup>p</sup>	44,0	bd	405	45,6	bd	1,6	NS
	Zdrowie psychiczne	Rider 2017	69 <sup>n</sup>	46,9	bd	405	47,2	bd	0,3	NS
			147 <sup>o</sup>	46,4	bd	405	47,2	bd	0,8	NS
			69 <sup>p</sup>	44,2	bd	405	47,2	bd	3,0	NS

SF-36 (*Short Form (36) Health Survey*) – poprawę oznacza wynik rosnący; CHQ-PF (*Child Health Questionnaire – Parent Form*) – poprawę oznacza wynik rosnący; SF-12 (*Short Form (12) Health Survey*) – poprawę oznacza wynik rosnący

\* – w pierwszej kolejności podawano średnią różnicę (MD) raportowaną w publikacjach z badań, a w przypadku jej braku w publikacji przeprowadzono własne obliczenia

- a) Chyba że zaznaczono inaczej.
- b) 32% dorosłych pacjentów uzyskało poprawę o co najmniej 5 pkt.
- c) 50% dorosłych pacjentów uzyskało poprawę o co najmniej 5 pkt.
- d) Powrót do wartości początkowej po 36 tyg.
- e) Średnia (zakres).
- f) Średnia najmniejszych kwadratów (SE).
- g) Zgodnie z interpretacją autorów badania pacjenci doświadczyli istotnej statystycznie poprawy w zakresie zmiany percepcji zdrowia.
- h) Wyniki dotyczą wartości *baseline* mierzonych na etapie kwalifikacji do badania, wśród pacjentów otrzymujących IVIg lub SCIg przez co najmniej 3 mies.
- i) Mediana [95% CI].
- j) Dotyczy pacjentów  $\geq 14$  lat.
- k) Mediana zmiany [95% CI].
- l) Wynik mierzony na koniec 3 fazy badania, podczas której pacjenci przyjmowali SCIg w dawce dostosowanej w 2 fazie badania, która odpowiadała 145% dawki IVIg stosowanej w 1 fazie.
- m) Wynik mierzony na koniec 4 fazy badania, podczas której pacjenci przyjmowali SCIg w dawce indywidualnie dostosowanej w 3 fazie badania.
- n) Dotyczy pacjentów przyjmujących IVIg w ambulatorium szpitalnym.
- o) Dotyczy pacjentów przyjmujących IVIg w centrach infuzji.
- p) Dotyczy pacjentów przyjmujących IVIg w innych miejscach niż: w domu, ambulatorium szpitalnym i centrach infuzji.

**Tabela 34.**  
**Wyniki dotyczące jakości życia dzieci dla porównania SCIg vs IVIg w skali CHQ (przedstawiono osobno odpowiedzi rodziców [R] i dzieci [Dz])**

Domena	Badanie	IVIg			SCIg [1]			SCIg [1] vs IVIg		
		N	Mediana (zakres)	OI	N	Mediana (zakres)	OI	Mediana zmiany [CI 95%]	p	
Zachowanie	Fasth 2007 [R]	12	72,5 (43,3-85)	3 mies.	12	77,9 (35,0-87,5)	3 mies.	2,1 [-4,2; 9,6]	0,506	
					12	78,8 (35,0-91,7)	6 mies.	3,3 [-4,2; 11,7]	0,384	
	Berger 2010 [R]	5	79,0 (9,38)	>12 mies.	5	71,9 (14,69)	6 mies.	-3,5 (9,09)	0,493	
					5	69,4 (14,58)	12 mies.	-6,0 (10,77)	0,343	
	Gardulf 2004 [R]	15	67,3 (16,2)	≥6 mies.	15	69,0 (20,0)	6 mies.	1,7	NS	
					15	72,4 (16,5)	10 mies.	5,1	NS	
	Fasth 2007 [Dz]	12	86,3 (55,0-98,4)	3 mies.	12	82,7 (69,7-89,7)	3 mies.	0,4 [-8,2; 9,3]	1	
					12	88,1 (74,1-95,6)	6 mies.	5,3 [-0,4; 12,1]	0,069	
	<b>Całkowite zachowanie</b>	Gardulf 2004 [R]	15	69,7 (16,6)	≥6 mies.	15	69,0 (22,8)	6 mies.	-0,7	NS
	Dolegliwości bólowe	Fasth 2007 [R]	12	75,0 (40-100)	3 mies.	12	80,0 (40,0-100)	3 mies.	10,0 [-20,0; 20,0]	0,474
12						75,0 (20,0-100)	6 mies.	0,0 [-30,0; 20,0]	0,952	
Berger 2010 [R]		5	84,0 (15,17)	>12 mies.	5	70,0 (16,33)	6 mies.	-15,0 (12,91)	0,103	
					5	85,0 (17,32)	12 mies.	0,00 (24,49)	0,999	
Gardulf 2004 [R]		15	80,0 (23,9)	≥6 mies.	15	78,0 (22,7)	6 mies.	-2,0	NS	
					15	88,7 (17,3)	10 mies.	8,7	NS	
Fasth 2007 [Dz]		12	90,0 (40-100)	3 mies.	12	80,0 (80,0-100)	3 mies.	10,0 [-20,0; 40,0]	0,916	
					12	80,0 (30,0-100)	6 mies.	-15,0 [-60,0; 30,0]	0,397	
Zmiana stanu zdrowia		Fasth 2007 [R]	12	3,0 (2,0-5,0)	3 mies.	12	3,0 (2,0-5,0)	3 mies.	1,0 [-0,5; 1,0]	0,527
						12	4,5 (3,0-5,0)	6 mies.	1,0 [0,0; 2,0]	<b>0,041</b>
	Fasth 2007 [Dz]	12	4,0 (3,0-5,0)	3 mies.	12	4,0 (3,0-5,0)	3 mies.	-0,3	1	
					12	5,0 (3,0-5,0)	6 mies.	1,5	0,18	

Domena	Badanie	IVIg			SCIg [1]			SCIg [1] vs IVIg		
		N	Mediana (zakres)	OI	N	Mediana (zakres)	OI	Mediana zmiany [CI 95%]	p	
Ogólne poczucie zdrowia	Fasth 2007 [R]	12	22,5 (5,0-80,0)	3 mies.	12	32,5 (10,0-60,0)	3 mies.	-2,5 [-22,5; 15,0]	0,719	
					12	35,0 (25,0-80,0)	6 mies.	10,0 [-2,5; 22,5]	0,178	
	Berger 2010 [R]	5	41,7 (19,78)	>12 mies.	5	46,0 (22,34)	6 mies.	8,5 (11,9)	0,224	
					5	52,7 (24,15)	12 mies.	15,2 (8,51)	<b>0,037</b>	
	Gardulf 2004 [R]	15	36,1 (13,4)	≥6 mies.	15	51,3 (15,3)	6 mies.	15,2	<b>0,01</b>	
					15	53,7 (11,5)	10 mies.	17,6	<b>0,001</b>	
	Fasth 2007 [Dz]	12	55,7 (36,4-93,2)	3 mies.	12	52,3 (38,6-77,3)	3 mies.	-0,6 [-11,4; 8,0]	0,888	
					12	62,5 (36,4-79,5)	6 mies.	6,3 [-11,4; 19,3]	0,553	
	Całkowity stan zdrowia	Fasth 2007 [R]	12	60,0 (0-85,0)	3 mies.	12	60,0 (0-100)	3 mies.	-12,5 [-57,5; 50,0]	0,752
						12	60,0 (30,0-100)	6 mies.	40,0 [0,0; 57,5]	0,058
Gardulf 2004 [R]		15	55,0 (23,6)	≥6 mies.	15	77,8 (11,3)	6 mies.	22,8	<b>0,008</b>	
					15	78,7 (14,6)	10 mies.	23,7	<b>0,01</b>	
Fasth 2007 [Dz]		12	60,0 (30,0-100)	3 mies.	12	85,0 (0-100)	3 mies.	1,3	1	
					12	92,5 (60,0-100)	6 mies.	35,0 [15,0; 55,0]	<b>0,042</b>	
Zdrowie psychiczne	Fasth 2007 [R]	12	72,5 (25,0-90)	3 mies.	12	80,0 (25,0-95)	3 mies.	7,5 [-5,0; 20,0]	0,284	
					12	82,5 (25,0-95,0)	6 mies.	15,0 [0,0; 22,5]	<b>0,036</b>	
	Berger 2010 [R]	5	82,0 (6,71)	>12 mies.	5	71,3 (20,97)	6 mies.	-10,0 (17,80)	0,343	
					5	75,0 (14,72)	12 mies.	-6,3 (11,81)	0,368	
	Gardulf 2004 [R]	15	70,8 (19,4)	≥6 mies.	15	71,3 (20,0)	6 mies.	0,5	NS	
					15	76,3 (13,9)	10 mies.	5,5	NS	
	Fasth 2007 [Dz]	12	73,4 (59,6-95,3)	3 mies.	12	76,6 (68,8-89,1)	3 mies.	3,1 [-3,9; 7,8]	0,398	
					12	82,0 (65,6-89,1)	6 mies.	3,9 [-8,6; 14,8]	0,441	

Domena	Badanie	IVIg			SCIg [1]			SCIg [1] vs IVIg		
		N	Mediana (zakres)	OI	N	Mediana (zakres)	OI	Mediana zmiany [CI 95%]	p	
Funkcjonowanie fizyczne	Fasth 2007 [R]	12	91,7 (55,6-100)	3 mies.	12	88,9 (44,4-100)	3 mies.	-5,6 [-25,0; 13,9]	0,475	
					12	91,7 (22,2-100)	6 mies.	-8,3 [-30,6; 19,4]	0,552	
	Berger 2010 [R]	5	100 (0,00)	>12 mies.	5	100 (0,00)	6 mies.	0,00 (0,00)	bd	
					5	100 (0,00)	12 mies.	0,00 (0,00)	bd	
	Gardulf 2004 [R]	15	90,4 (11,4)	≥6 mies.	15	91,5 (25,8)	6 mies.	1,1	NS	
					15	90,4 (16,1)	10 mies.	0,0	NS	
	Fasth 2007 [Dz]	12	87,0 (77,8-100)	3 mies.	12	92,6 (77,8-100)	3 mies.	3,7 [-3,7; 7,4]	0,129	
					12	96,3 (70,4-100)	6 mies.	2,8 [-11,1; 14,8]	0,481	
	Sumaryczna ocena zdrowia fizycznego	Berger 2010 [R]	5	48,1 (2,76)	>12 mies.	5	47,7 (4,21)	6 mies.	-0,4 (1,51)	0,685
						5	52,3 (3,55)	12 mies.	3,4 (2,87)	0,18
Sumaryczna ocena zdrowia psychicznego i funkcjonowania społecznego	Berger 2010 [R]	5	53,5 (5,32)	>12 mies.	5	41,5 (13,93)	6 mies.	-9,9 (10,14)	0,232	
					5	50,0 (9,08)	12 mies.	-5,1 (2,48)	0,07	
Emocjonalne ograniczenia w pełnieniu ról społecznych	Fasth 2007 [Dz]	12	88,9 (33,3-100)	3 mies.	12	100 (55,6-100)	3 mies.	22,2 [11,1; 33,3]	<b>0,041</b>	
					12	100 (77,8-100)	6 mies.	22,2 [11,1; 66,7]	<b>0,041</b>	
Behawioralne ograniczenia w pełnieniu ról społecznych	Fasth 2007 [Dz]	12	100 (55,6-100)	3 mies.	12	100 (66,7-100)	3 mies.	11,1	0,157	
					12	100 (100-100)	6 mies.	33,3	0,18	
Emocjonalne / behawioralne ograniczenia w pełnieniu ról społecznych	Fasth 2007 [R]	12	100 (22,2-100)	3 mies.	12	100 (66,7-100)	3 mies.	22,2	0,465	
					12	88,9 (22,2-100)	6 mies.	-22,2 [-55,6; 22,2]	0,244	
	Berger 2010 [R]	5	97,2 (5,56)	>12 mies.	5	77,8 (38,49)	6 mies.	-18,5 (42,07)	0,525	
					5	100 (0,00)	12 mies.	3,7 (6,42)	0,999	
	Gardulf 2004 [R]	15	79,5 (25,6)	≥6 mies.	15	83,0 (32,8)	6 mies.	3,5	NS	
					15	95,6 (10,1)	10 mies.	16,1	<b>0,02</b>	

Domena	Badanie	IVIg			SCIg [1]			SCIg [1] vs IVIg	
		N	Mediana (zakres)	OI	N	Mediana (zakres)	OI	Mediana zmiany [CI 95%]	p
<b>Zdrowotne ograniczenia w pełnieniu ról społecznych</b>	Fasth 2007 [R]	12	88,9 (0-100)	3 mies.	12	94,4 (33,3-100)	3 mies.	11,1 [-22,2; 44,4]	0,309
					12	94,4 (33,3-100)	6 mies.	16,7 [-22,2; 50,0]	0,361
<b>Fizyczne ograniczenia w pełnieniu ról społecznych</b>	Fasth 2007 [R]	12	100 (0-100)	3 mies.	12	100 (33,3-100)	3 mies.	8,3 [-33,3; 44,4]	0,51
					12	88,9 (33,3-100)	6 mies.	5,6 [-38,9; 50,0]	0,72
	Berger 2010 [R]	5	100 (0,00)	>12 mies.	5	100 (0,00)	6 mies.	0,00 (0,00)	bd
					5	100 (0,00)	12 mies.	0,00 (0,00)	bd
	Gardulf 2004 [R]	15	85,6 (23,5)	≥6 mies.	15	86,7 (30,3)	6 mies.	1,1	NS
					15	92,2 (18,8)	10 mies.	6,6	NS
	Fasth 2007 [Dz]	12	100 (55,6-100)	3 mies.	12	100 (66,7-100)	3 mies.	16,7	0,655
					12	100 (88,9-100)	6 mies.	33,3	0,18
<b>Samoocena (ogólne zadowolenie)</b>	Fasth 2007 [R]	12	81,3 (50,0-100)	3 mies.	12	89,6 (58,3-100)	3 mies.	4,2 [0,0; 10,4]	0,097
					12	87,5 (62,5-95,8)	6 mies.	8,3 [-3,8; 12,5]	0,209
	Berger 2010 [R]	5	93,5 (7,76)	>12 mies.	5	80,4 (5,20)	6 mies.	-12,5 (10,76)	0,103
					5	85,4 (14,23)	12 mies.	-7,5 (20,98)	0,526
	Gardulf 2004 [R]	15	80,5 (11,0)	≥6 mies.	15	77,2 (16,2)	6 mies.	-3,3	NS
					15	82,2 (15,4)	10 mies.	1,7	NS
	Fasth 2007 [Dz]	12	77,7 (48,2-92,9)	3 mies.	12	83,0 (60,7-92,9)	3 mies.	4,0 [-1,8; 8,9]	0,121
					12	88,4 (58,9-98,2)	6 mies.	8,9 [-3,6; 17,9]	0,175

Domena	Badanie	IVIg			SCIg [1]			SCIg [1] vs IVIg		
		N	Mediana (zakres)	OI	N	Mediana (zakres)	OI	Mediana zmiany [CI 95%]	p	
Aktywność rodzinna	Fasth 2007 [R]	12	60,4 (33,3-100)	3 mies.	12	77,1 (25,0-100)	3 mies.	12,5 [-4,2; 27,1]	0,097	
					12	77,1 (50,0-100)	6 mies.	12,5 [2,1; 25,0]	<b>0,037</b>	
	Berger 2010 [R]	5	77,5 (24,04)	>12 mies.	5	77,1 (17,51)	6 mies.	-3,1 (12,44)	0,65	
					5	85,4 (18,48)	12 mies.	11,5 (8,9)	0,076	
	Gardulf 2004 [R]	15	68,1 (20,1)	≥6 mies.	15	77,8 (21,2)	6 mies.	9,7	<b>0,04</b>	
					15	85,6 (16,4)	10 mies.	17,5	<b>0,002</b>	
Spójność rodziny	Fasth 2007 [R]	12	72,5 (0,0-100)	3 mies.	12	85,0 (30,0-100)	3 mies.	0,0 [-40,0; 40,0]	0,905	
					12	85,0 (30,0-100)	6 mies.	22,5 [-20,0; 55,0]	0,16	
	Gardulf 2004 [R]	15	67,3 (17,3)	≥6 mies.	15	70,3 (21,0)	6 mies.	3	NS	
					15	76,0 (14,0)	10 mies.	8,7	NS	
	Zaangażowanie rodzicielskie – wymiar emocjonalny	Fasth 2007 [R]	12	62,5 (8,3-100)	3 mies.	12	79,2 (8,3-100)	3 mies.	16,7 [-8,3; 25,0]	0,201
						12	87,5 (8,3-91,7)	6 mies.	8,3 [-8,3; 20,8]	0,301
Berger 2010 [R]		5	70,0 (30,39)	>12 mies.	5	45,8 (41,11)	6 mies.	-20,8 (20,97)	0,141	
					5	62,5 (32,27)	12 mies.	-4,2 (15,96)	0,638	
Gardulf 2004 [R]	15	52,8 (27,4)	≥6 mies.	15	68,9 (27,4)	6 mies.	16,1	<b>0,05</b>		
				15	72,8 (24,5)	10 mies.	20,0	<b>0,02</b>		

Domena	Badanie	IVIg			SCIg [1]			SCIg [1] vs IVIg	
		N	Mediana (zakres)	OI	N	Mediana (zakres)	OI	Mediana zmiany [CI 95%]	p
Zaangażowanie rodzicielskie – wymiar organizacji czasu	Fasth 2007 [R]	12	61,1 (11,1-100)	3 mies.	12	77,8 (22,2-100)	3 mies.	11,1 [0,0; 22,2]	0,102
		12			12	72,2 (22,2-100)	6 mies.	5,6 [-11,1; 22,2]	0,298
	Berger 2010 [R]	5	82,2 (27,89)	>12 mies.	5	77,8 (20,29)	6 mies.	0,0 (27,22)	0,999
		5			5	91,7 (16,67)	12 mies.	13,9 (13,98)	0,141
	Gardulf 2004 [R]	15	64,4 (28,8)	≥6 mies.	15	71,9 (26,8)	6 mies.	7,5	NS
		15			15	81,5 (20,9)	10 mies.	17,1	<b>0,004</b>

CHQ (Child Health Questionare) – poprawę oznacza wynik rosnący

Tabela 35.

Wyniki dotyczące jakości życia dzieci dla porównania SCIg vs IVIg w skali PEDS-QL (przedstawiono osobno odpowiedzi rodziców [R] dla grupy pacjentów ≤ 7 lat oraz odpowiedzi dzieci w wieku 8–13 lat [Dz])

Domena	Badanie	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg	
		N	Mediana [95% CI]	OI	N	Mediana [95% CI]	OI	Mediana zmiany [CI 95%]	p
Funkcjonowanie fizyczne	NCT01218438 [R]	6	93,75 [56,25; 100,00]	3,25 mies.	6	96,88 [62,50; 100,00] <sup>a</sup>	6-7 mies.	1,56 [-3,13; 9,38]	bd
	NCT01218438 [Dz]	15	90,63 [78,13; 100,00]		15	87,50 [75,00; 100,00] <sup>a</sup>		0,00 [-3,13; 9,38]	bd
	NCT01218438 [R]	6	93,75 [56,25; 100,00]	3,25 mies.	6	92,19 [75,00; 100,00] <sup>b</sup>	16-17 mies.	1,56 [-12,50; 18,75]	bd
	NCT01218438 [Dz]	15	90,63 [78,13; 100,00]		14	93,75 [71,88; 100,00] <sup>b</sup>		6,25 [0,00; 15,63]	bd
Funkcjonowanie emocjonalne	NCT01218438 [R]	6	85,00 [50,00; 95,00]	3,25 mies.	6	82,50 [60,00; 100,00] <sup>a</sup>	6-7 mies.	0,00 [-5,00; 10,00]	bd
	NCT01218438 [Dz]	15	80,00 [70,00; 90,00]		15	80,00 [70,00; 95,00] <sup>a</sup>		0,00 [-5,00; 5,00]	bd
	NCT01218438 [R]	6	85,00 [50,00; 95,00]	3,25 mies.	6	77,50 [55,00; 85,00] <sup>b</sup>	16-17 mies.	-2,50 [-20,00; 10,00]	bd
	NCT01218438 [Dz]	15	80,00 [70,00; 90,00]		14	87,50 [65,00; 95,00] <sup>b</sup>		10,00 [-5,00; 15,00]	bd



Domena	Badanie	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg	
		N	Mediana [95% CI]	OI	N	Mediana [95% CI]	OI	Mediana zmiany [CI 95%]	p
Funkcjonowanie społeczne	NCT01218438 [R]	6	95,00 [25,00; 100,00]	3,25 mies.	6	97,50 [25,00; 100,00] <sup>a</sup>	6-7 mies.	0,00 [-5,00; 10,00]	bd
	NCT01218438 [Dz]	15	95,00 [80,00; 100,00]		15	95,00 [85,00; 100,00] <sup>a</sup>		0,00 [0,00; 5,00]	bd
	NCT01218438 [R]	6	95,00 [25,00; 100,00]	3,25 mies.	6	87,50 [50,00; 100,00] <sup>b</sup>	16-17 mies.	0,00 [-15,00; 25,00]	bd
	NCT01218438 [Dz]	15	95,00 [80,00; 100,00]		14	95,00 [85,00; 100,00] <sup>b</sup>		0,00 [0,00; 5,00]	bd
Funkcjonowanie w szkole	NCT01218438 [R]	6	75,00 [30,00; 83,33]	3,25 mies.	6	81,67 [40,00; 100,00] <sup>a</sup>	6-7 mies.	7,50 [0,00; 25,00]	bd
	NCT01218438 [Dz]	15	80,00 [60,00; 85,00]		15	75,00 [55,00; 85,00] <sup>a</sup>		0,00 [-10,00; 10,00]	bd
	NCT01218438 [R]	6	75,00 [30,00; 83,33]	3,25 mies.	6	67,50 [25,00; 91,67] <sup>b</sup>	16-17 mies.	-5,00 [-10,00; 8,33]	bd
	NCT01218438 [Dz]	15	80,00 [60,00; 85,00]		14	70,00 [55,00; 85,00] <sup>b</sup>		-2,50 [-15,00; 10,00]	bd
Sumaryczna ocena zdrowia psychospołecznego	NCT01218438 [R]	6	83,33 [38,33; 92,31]	3,25 mies.	6	84,17 [41,67; 100,00] <sup>a</sup>	6-7 mies.	2,50 [0,00; 11,67]	bd
	NCT01218438 [Dz]	15	83,33 [71,67; 91,67]		15	81,67 [75,00; 93,33] <sup>a</sup>		0,00 [-3,33; 8,33]	bd
	NCT01218438 [R]	6	83,33 [38,33; 92,31]	3,25 mies.	6	77,50 [46,67; 90,38] <sup>b</sup>	16-17 mies.	-3,33 [-8,33; 8,33]	bd
	NCT01218438 [Dz]	15	83,33 [71,67; 91,67]		14	81,67 [78,33; 91,67] <sup>b</sup>		3,33 [-1,67; 10,00]	bd
Sumaryczna ocena zdrowia fizycznego	NCT01218438 [R]	6	93,75 [56,25; 100,00]	3,25 mies.	6	96,88 [62,50; 100,00] <sup>a</sup>	6-7 mies.	1,56 [-3,13; 9,38]	bd
	NCT01218438 [Dz]	15	90,63 [78,13; 100,00]		15	87,50 [75,00; 100,00] <sup>a</sup>		0,00 [-3,13; 9,38]	bd
	NCT01218438 [R]	6	93,75 [56,25; 100,00]	3,25 mies.	6	92,19 [75,00; 100,00] <sup>b</sup>	16-17 mies.	1,56 [-12,50; 18,75]	bd
	NCT01218438 [Dz]	15	90,63 [78,13; 100,00]		14	93,75 [71,88; 100,00] <sup>b</sup>		6,25 [0,00; 15,63]	bd
Całkowity wynik	NCT01218438 [R]	6	86,96 [59,78; 94,05]	3,25 mies.	6	88,04 [60,87; 100,00] <sup>a</sup>	6-7 mies.	1,63 [0,00; 10,87]	bd
	NCT01218438 [Dz]	15	89,13 [69,57; 91,30]		15	81,52 [76,09; 93,48] <sup>a</sup>		1,09 [-1,09; 7,61]	bd
	NCT01218438 [R]	6	86,96 [59,78; 94,05]	3,25 mies.	6	82,61 [60,87; 94,05] <sup>b</sup>	16-17 mies.	0,00 [-5,43; 4,35]	bd
	NCT01218438 [Dz]	15	89,13 [69,57; 91,30]		14	85,87 [79,35; 92,39] <sup>b</sup>		2,17 [-3,26; 10,87]	bd

PEDS-QL™ (Quality of Life- Pediatric Quality of Life Inventory™) – poprawę oznacza wynik rosnący

a) Wynik mierzony na koniec 3 fazy badania, podczas której pacjenci przyjmowali SClg w dawce dostosowanej w 2 fazie badania, która odpowiadała 145% dawki IVIg stosowanej w 1 fazie.

b) Wynik mierzony na koniec 4 fazy badania, podczas której pacjenci przyjmowali SClg w dawce indywidualnie dostosowanej w 3 fazie badania.

#### 4.2.10. Bezpieczeństwo

Dane nt. zdarzeń niepożądanych przedstawione jako częstość zdarzeń na pacjenta / rok raportowano jedynie w 2 badaniach jednoramiennych typu BAS. W żadnym z badań nie przedstawiono analizy statystycznej dla porównania SCIG vs IVIg.

W badaniu Wasserman 2010 AE ogółem raportowano niemal 8-krotnie częściej w grupie stosującej terapię substytucyjną SCIG niż IVIg, aczkolwiek większość zdarzeń w trakcie terapii SCIG miało charakter miejscowy. Ciężkie AE wystąpiło u 1 pacjenta przyjmującego SCIG, zdarzenie to zostało uznane za niezwiązane z przyjmowaną terapią (Tabela 36).

W badaniu Borte 2017 częstość AE (bez uwzględniania SAE i infekcji) w przeliczeniu na pacjentolata była zbliżona w grupach przyjmujących IVIg i SCIG 20%, natomiast numerycznie niższa w grupie stosującej SCIG 16% (odpowiednio 11,8 vs 11,5 vs 9,5 zdarzenia na pacjenta / rok). W grupie SCIG 20% częściej niż w grupie IVIg występowały zdarzenia uznane za związane z leczeniem, aczkolwiek niemal 70% z nich miało charakter miejscowy. Z kolei układowe AE związane z leczeniem raportowano częściej w grupie leczonej IVIg niż SCIG 20%. Większość raportowanych zdarzeń miało charakter łagodny lub umiarkowany. Ciężkie zdarzenia obserwowano numerycznie rzadziej w grupie SCIG 20% niż w grupie IVIg, czy SCIG 16% (odpowiednio 0,18, 0,24, 0,54 zdarzenia na pacjenta / rok; Tabela 36).

Do najczęściej raportowanych AE występujących w miejscu podania u pacjentów przyjmujących SCIG, a nieobserwowanych w grupie IVIg należały: rumień, ból, opuchlizna, wynaczynienie, świąd, zasinienie, krwotok, obrzęk. Z kolei w odniesieniu do układowych AE w grupie SCIG rzadziej niż w grupie IVIg raportowano: infekcje górnych dróg oddechowych, biegunkę, zawroty głowy i ból zęba, z kolei częściej zapalenie zatok, ból głowy, zmęczenie i nudności (Tabela 37).

Tabela 36.  
AE ogółem dla porównania SCIG vs IVIg – populacja ogólna

Kategoria	Badanie	IVIg 10%		SCIG	
		N zdarzeń/ pacjenta/rok	OI	N zdarzeń/ pacjenta/rok	OI
AE ogółem	Wasserman 2010	16 / 3,1 (5,16)	1,25 mies.	595 / 14,5 (41,03) <sup>a</sup>	6 mies.
	<u>Łącznie</u>	99 / 8,42 (11,76)	3,25 mies.	35 / 3,70 (9,46) <sup>b</sup>	3 mies.
AE ogółem, nieobejmujące SAE (z wykluczeniem infekcji)	Borte 2017	99 / 8,42 (11,76)	3,25 mies.	524 / 45,66 (11,48) <sup>c</sup>	13 mies.
	<u>Łagodne</u>	85 / 8,42 (10,10)	3,25 mies.	25 / 3,70 (6,76) <sup>b</sup>	3 mies.
	Borte 2017	85 / 8,42 (10,10)	3,25 mies.	438 / 45,66 (9,59) <sup>c</sup>	13 mies.
	<u>Umiarkowane</u>	14 / 8,42 (1,66)	3,25 mies.	10 / 3,70 (2,70) <sup>b</sup>	3 mies.
	Borte 2017	14 / 8,42 (1,66)	3,25 mies.	84 / 45,66 (1,84) <sup>c</sup>	13 mies.
<u>Poważne</u>	0	3,25 mies.	0 <sup>b</sup>	3 mies.	
	Borte 2017	0	3,25 mies.	2 / 45,66 (0,04) <sup>c</sup>	13 mies.

Kategoria	Badanie	IVIg 10%		SCIg		
		N zdarzeń/ pacjenta/rok	OI	N zdarzeń/ pacjenta/rok	OI	
AE związane z leczeniem, nieobejmujące SAE (z wykluczeniem infekcji)	<i>Łącznie</i>	Borte 2017	24 / 8,42 (2,85)	3,25 mies.	11 / 3,70 (2,97) <sup>b</sup>	3 mies.
					237 / 45,66 (5,19) <sup>c</sup>	13 mies.
	<i>Łagodne</i>	Borte 2017	21 / 8,42 (2,49)	3,25 mies.	10 / 3,70 (2,70) <sup>b</sup>	3 mies.
					187 / 45,66 (4,10) <sup>c</sup>	13 mies.
	<i>Umiarkowane</i>	Borte 2017	3 / 8,42 (0,36)	3,25 mies.	1 / 3,70 (0,27) <sup>b</sup>	3 mies.
				50 / 45,66 (1,10) <sup>c</sup>	13 mies.	
	<i>Poważne</i>	Borte 2017	0	3,25 mies.	0 <sup>b</sup>	3 mies.
					0 <sup>c</sup>	13 mies.
AE miejscowe związane z leczeniem, nieobejmujące SAE (z wykluczeniem infekcji)	<i>Łącznie</i>	Borte 2017	0	3,25 mies.	1 / 3,70 (0,27) <sup>b</sup>	3 mies.
					162 / 45,66 (3,55) <sup>ce</sup>	13 mies.
	<i>Łagodne</i>	Borte 2017	0	3,25 mies.	1 / 3,70 (0,27) <sup>b</sup>	3 mies.
					160 / 45,66 (3,50) <sup>c</sup>	13 mies.
	<i>Umiarkowane</i>	Borte 2017	0	3,25 mies.	0 <sup>b</sup>	3 mies.
				2 / 45,66 (0,04) <sup>c</sup>	13 mies.	
	<i>Poważne</i>	Borte 2017	0	3,25 mies.	0 <sup>b</sup>	3 mies.
					0 <sup>c</sup>	13 mies.
AE układowe związane z leczeniem, nieobejmujące SAE (z wykluczeniem infekcji)	<i>Łącznie</i>	Borte 2017	24 / 8,42 (2,85)	3,25 mies.	10 / 3,70 (2,70) <sup>b</sup>	3 mies.
					75 / 45,66 (1,64) <sup>c</sup>	13 mies.
	<i>Łagodne</i>	Borte 2017	21 / 8,42 (2,49)	3,25 mies.	9 / 3,70 (2,43) <sup>b</sup>	3 mies.
					27 / 45,66 (0,59) <sup>c</sup>	13 mies.
	<i>Umiarkowane</i>	Borte 2017	3 / 8,42 (0,36)	3,25 mies.	1 / 3,70 (0,27) <sup>b</sup>	3 mies.
				48 / 45,66 (1,05) <sup>c</sup>	13 mies.	
	<i>Poważne</i>	Borte 2017	0	3,25 mies.	0 <sup>b</sup>	3 mies.
					0 <sup>c</sup>	13 mies.
AE związane z leczeniem, prowadzące do przerwania terapii	Borte 2017	0	3,25 mies.	0 <sup>b</sup>	3 mies.	
				1 / 45,66 (0,02) <sup>c</sup>	13 mies.	
SAE niezwiązane z leczeniem	Wasserman 2010	0	1,25 mies.	1 / 14,5 (0,07) <sup>ad</sup>	6 mies.	
SAE (z włączeniem infekcji)	<i>Łącznie</i>	Borte 2017	2 / 8,42 (0,24)	3,25 mies.	2 / 3,70 (0,54) <sup>b</sup>	3 mies.
					8 / 45,66 (0,18) <sup>c</sup>	13 mies.
	<i>Łagodne</i>	Borte 2017	0	3,25 mies.	0 <sup>b</sup>	3 mies.
					1 / 45,66 (0,02) <sup>c</sup>	13 mies.
	<i>Umiarkowane</i>	Borte 2017	2 / 8,42 (0,24)	3,25 mies.	2 / 3,70 (0,54) <sup>b</sup>	3 mies.
				5 / 45,66 (0,11) <sup>c</sup>	13 mies.	
	<i>Poważne</i>	Borte 2017	0	3,25 mies.	0 <sup>b</sup>	3 mies.
				2 / 45,66 (0,04) <sup>c</sup>	13 mies.	

- a) Dotyczy SCIg 10%.  
 b) Dotyczy SCIg 16%.  
 c) Dotyczy SCIg 20%.  
 d) Uzależnienie od leku alprazolam.  
 e) Ze 162 raportowanych miejscowych AE, aż 79 wystąpiło u jednego pacjenta (13-letni chłopiec); zdarzenia zgłaszali rodzice chłopca.

**Tabela 37.**  
**AE z podziałem na zdarzenia dla porównania SCIg vs IVIg – populacja ogólna**

AE	Badanie	IVIg 10 %		SCIg	
		N zdarzeń/ pacjenta/rok	OI	N zdarzeń/ pacjenta/rok	OI
<b>Miejscowe AE (w miejscu podania)</b>					
Rumień	Wasserman 2010	0	1,25 mies.	123 / 14,5 (8,48)	6 mies.
	Borte 2017	-	3,25 mies.	54 / 45,66 (1,18) *	13 mies.
Ból	Wasserman 2010	0	1,25 mies.	58 / 14,5 (4)	6 mies.
	Borte 2017	-	3,25 mies.	24 / 45,66 (0,53) *	13 mies.
Opuchlizna	Wasserman 2010	0	1,25 mies.	51 / 14,5 (3,5)	6 mies.
	Borte 2017	-	3,25 mies.	46 / 45,66 (1,01) *	13 mies.
Wynaczynienie	Wasserman 2010	0	1,25 mies.	15 / 14,5 (1,03)	6 mies.
Świąd	Wasserman 2010	0	1,25 mies.	51 / 14,5 (3,5)	6 mies.
	Borte 2017	-	3,25 mies.	30 / 45,66 (0,66) *	13 mies.
Zasinienie	Wasserman 2010	0	1,25 mies.	15 / 14,5 (1,03)	6 mies.
	Borte 2017	-	3,25 mies.	1 / 45,66 (0,02) *	13 mies.
Krwotok	Wasserman 2010	0	1,25 mies.	15 / 14,5 (1,03)	6 mies.
Obrzęk	Wasserman 2010	0	1,25 mies.	51 / 14,5 (3,5)	6 mies.
Pokrzywka	Borte 2017	-	3,25 mies.	5 / 45,66 (0,11)	13 mies.
<b>Układowe AE</b>					
Zapalenie zatok	Wasserman 2010	0	1,25 mies.	15 / 14,5 (1,03)	6 mies.
Infekcje GDO	Wasserman 2010	2 / 3,1 (0,65)	1,25 mies.	7 / 14,5 (0,48)	6 mies.
Ból głowy	Wasserman 2010	1 / 3,1 (0,32)	1,25 mies.	36 / 14,5 (2,48)	6 mies.
	Borte 2017	-	3,25 mies.	22 / 45,66 (0,48) *	13 mies.
Biegunka	Wasserman 2010	3 / 3,1 (0,97)	1,25 mies.	7 / 14,5 (0,48)	6 mies.
	Borte 2017	-	3,25 mies.	47 / 45,66 (1,03) *	13 mies.
Zmęczenie	Wasserman 2010	0	1,25 mies.	7 / 14,5 (0,48)	6 mies.
	Borte 2017	-	3,25 mies.	3 / 45,66 (0,07) *	13 mies.
Nudności	Wasserman 2010	1 / 3,1 (0,32)	1,25 mies.	7 / 14,5 (0,48)	6 mies.
Zawroty głowy	Wasserman 2010	2 / 3,1 (0,65)	1,25 mies.	0	6 mies.
Ból zęba	Wasserman 2010	2 / 3,1 (0,65)	1,25 mies.	0	6 mies.
Niedociśnienie	Borte 2017	-	3,25 mies.	1 / 45,66 (0,02) *	13 mies.
Ból brzucha	Borte 2017	-	3,25 mies.	1 / 45,66 (0,02) *	13 mies.

AE	Badanie	IVIg 10 %		SCIg	
		N zdarzeń/ pacjenta/rok	OI	N zdarzeń/ pacjenta/rok	OI
Pozytywny odczyn antyglobulinowy Coombsa	Borte 2017	-	3,25 mies.	1 / 45,66 (0,02) *	13 mies.

\* – Dotyczą SClg 20%, pozostałe SClg 10%.

### 4.3. Porównanie pośrednie fSCiG vs SClg

Dane porównawcze dla fSCiG i SClg raportowano wyłącznie w jednym badaniu, przeprowadzonym na niskiej liczebnie próbie (31 pacjentów), a wiarygodność metodologiczna przeprowadzonego porównania posiadała szereg ograniczeń. Z tego powodu uznano za zasadne przeprowadzenie porównania pośredniego w celu uzupełnienia informacji dotyczących efektywności fSCiG względem SClg. Ze względu na wysoki poziom heterogeniczności włączonych badań w obszarach związanych zarówno z metodyką (badania nierandomizowane z grupą kontrolną, badania RCT, badania typu BAS), jak i populacją docelową oraz sposobem raportowania wyników, wnioskowanie pośrednie było możliwe wyłącznie na drodze tabelarycznego zestawienia wyników dla porównania fSCiG i SClg względem wspólnej grupy referencyjnej IVIg.

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

- osiągnięto rekomendowany cel terapeutyczny – roczną częstość infekcji ciężkich <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta,
- obserwowano niższą częstość infekcji ogółem podczas terapii fSCiG / SClg w porównaniu z IVIg.

W badaniach porównujących SClg vs IVIg stężenie IgG podczas terapii SClg w populacji ogólnej i pediatrycznej było wyższe niż podczas leczenia IVIg, co mogło być związane z większą częstością iniekcji. W przypadku porównania fSCiG vs IVIg obserwowany poziom stężenia IgG był porównywalny, co przy takiej samej częstości podawania IgG (co 3–4 tyg.), świadczy o porównywalnej biodostępności. Podskórne podanie IgG z rekombinowaną hialuronidazą ludzką zwiększa biodostępność fSCiG o ok. 20% w porównaniu z konwencjonalnym podaniem SClg. [11]

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

W populacji pediatrycznej nieobecności w szkole / pracy (opiekunów) ogółem występowały rzadziej w przypadku SClg niż IVIg, osiągając istotność statystyczną (1 BAS). Natomiast dla porównania fSCiG vs IVIg liczba dni nieobecności była porównywalna w obu grupach.

Ocena preferencji pacjentów sugeruje, że chorzy skłaniają się częściej ku terapii domowej, możliwej w przypadku wyboru podskórnej drogi podania. Terapia SCIg wiąże się jednak z koniecznością częstszych infuzji (3–4 w miesiącu) do kilku miejsc w trakcie jednego podania. Przekłada się to na niezadowolenie pacjentów w odniesieniu do częstości infuzji oraz liczby wkłuć w trakcie podania jednej dawki IgG w trakcie terapii SCIg. Aż 70–83% pacjentów preferowało kontynuację leczenia fSCIg, wskazując jako zalety tej formy terapii: ogólną wygodę leczenia, możliwość dostosowania leczenia do planu dnia oraz redukcję częstości podawania.

Profil bezpieczeństwa fSCIg oraz SCIg jest zbliżony. Większość raportowanych działań niepożądanych miała charakter łagodny. Podanie podskórne dość często wiąże się z wystąpieniem reakcji o charakterze miejscowym, takich jak: rumień, opuchlizna, ból, świąd, wynacznienie lub zasinienie w miejscu podania, natomiast reakcje uogólnione raportowane były rzadko i niejednokrotnie występowały z niższą częstością w porównaniu z IVIg.

**Tabela 38.**  
Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania fSCIg i SCIg

Punkt końcowy	fSCIg vs IVIg	SCIg vs IVIg
<b>Ciężkie infekcje</b>	Podczas stosowania fSCIg oraz IVIg osiągnięto rekomendowany cel terapeutyczny, tj. roczną częstość infekcji ciężkich <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta. Cel terapeutyczny podczas stosowania fSCIg osiągnięto zarówno w populacji ogólnej, jak i pediatrycznej.	We wszystkich badaniach osiągnięto rekomendowany cel terapeutyczny, tj. roczną częstość infekcji ciężkich <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta
<b>Infekcje ogółem</b>	Częstość infekcji ogółem na pacjenta / rok numerycznie niższa w grupie fSCIg niż IVIg (2,97 vs 4,51; różnica: 1,54 infekcji na pacjenta / rok). W całym okresie obserwacji częstość infekcji w populacji pediatrycznej i ogólnej była porównywalna (3,02 i 2,99).	Wyniki badań RCT są niejednoznaczne. W większości badań nRCT częstość infekcji, w populacji ogólnej i pediatrycznej, była mniejsza podczas terapii SCIg w porównaniu z okresem poprzedzającym, w którym chorzy otrzymywali IVIg. Różnica wynosiła 1,2–2,63 infekcji na pacjenta / rok (populacja ogólna) i 1–1,4 infekcji na pacjenta / rok (populacja pediatryczna).
<b>Stężeniem IgG [g/l]</b>	Stężenie IgG było porównywalne podczas terapii fSCIg oraz IVIg: <12 lat: 9,95 vs 9,63 g/l, ≥12 lat: 10,7 vs 10,4 g/l. W całym okresie obserwacji stężenie IgG w zależności od częstości infuzji fSCIg utrzymywało się na poziomie: populacja ogólna: 9,38–11,95 g/l, populacja pediatryczna: 10,09–16,60 g/l.	Wzrost stężenia IgG podczas terapii SCIg względem terapii IVIg (populacja ogólna 3,5%–49%; populacja pediatryczna 2,1%–37,2%) W badaniach, w których przeprowadzono analizę statystyczną, wykazano istotną statystycznie przewagę SCIg nad IVIg (populacja ogólna 2 BAS, pediatryczna 2 BAS), <i>non-inferiority</i> SCIg względem IVIg (populacja pediatryczna i ogólna 1 BAS), brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (populacja ogólna 1 BAS, pediatryczna 2 BAS) oraz brak istotnych statystycznie różnic przy istotnej statystycznie redukcji dawki IgG (populacja ogólna 1 BAS). W 1 badaniu (BAS) stężenie IgG było porównywalne podczas stosowania SCIg oraz IVIg.
<b>Hospitalizacje</b>	Średnia liczba dni hospitalizacji w ciągu roku była numerycznie niższa w trakcie terapii fSCIg w porównaniu z IVIg (0,02 vs 0,06). Średnia liczba dni hospitalizacji z powodu infekcji w przeliczeniu na pacjenta w ciągu roku wynosiła 0,00 oraz 0,03 odpowiednio w grupie fSCIg i IVIg. W dłuższym okresie obserwacji w trakcie terapii fSCIg średnia liczba dni hospitalizacji/pacjenta/rok wyniosła 0,61, a liczba hospitalizacji/pacjenta/rok 0,12.	Hospitalizacje występowały rzadko, a ich częstość była porównywalna dla IVIg i SCIg.

Punkt końcowy	fSClg vs IVlg	SClg vs IVlg
<b>Nieobecność w szkole/pracy</b>	Liczba dni nieobecności w szkole/pracy była porównywalna w obu grupach (0,28 vs 0,23). W całym okresie obserwacji liczba dni nieobecności w szkole/pracy wyniosła średnio 5,75 dnia/pacjenta/rok.	W populacji pediatrycznej odnotowano redukcję nieobecności w szkole/pracy po zmianie terapii z IVlg na SClg (1 badanie różnica istotna statystycznie). W populacji ogólnej w większości badań nie odnotowano różnic pomiędzy IVlg a SClg w odniesieniu do absencji z powodu infekcji, w 1 badaniu raportowano wzrost częstości nieobecności w szkole/pracy z powodu choroby/infekcji w grupie SClg.
<b>Preferencje pacjentów</b>	W badaniu PT 83% pacjentów preferowało kontynuację leczenia fSClg. W całym okresie obserwacji (PT i ET) 70% respondentów preferowało fSClg.	Ocena preferencji pacjentów przeprowadzona w 2 badaniach RCT i 10 badaniach typu BAS sugeruje, że chorzy skłaniają się częściej (niemalże wszystkie dzieci i/lub opiekunowie) ku terapii domowej, możliwej w przypadku wyboru podskórnej drogi podania.
<b>Satysfakcja z leczenia</b>	Pacjenci preferujący fSClg wskazywali na ogólną wygodę leczenia (86%), możliwość dostosowania leczenia do planu dnia (83%) oraz korzystną częstotliwość podawania (77%).	Populacja pediatryczna – ponad 80% pacjentów wcześniej stosujących IVlg, po zmianie terapii na SClg deklarowało redukcję niedogodności i dyskomfortu związanych z terapią. 64% rodziców raportowało zmniejszenie wydatków dla SClg vs IVlg. W 1 badaniu odnotowano brak różnic w odniesieniu do zadowolenia z terapii SClg i IVlg. Populacja ogólna – obserwowano istotny wzrost zadowolenia po zmianie terapii IVlg na SClg w zakresie: wpływu terapii na codzienną aktywność (4 BAS), problemów związanych z terapią (1 BAS), warunków prowadzenia terapii (5 BAS), kosztów związanych z terapią (2 BAS) oraz ogólnego wskaźnika satysfakcji (2 BAS).
<b>Bezpieczeństwo</b>	Większość obserwowanych AE w trakcie terapii fSClg miała charakter łagodny (69%) lub umiarkowany (30%). Czasowo związane z podaniem leku układowe działania niepożądane ogółem występowały znacząco rzadziej w trakcie terapii fSClg w porównaniu z IVlg. Podczas stosowania fSClg obserwowano reakcje miejscowe na podanie leku: dyskomfort/ból, rumień, opuchlizna/obrzęk oraz świąd. W kolejnych latach terapii obserwowano spadek częstości AE. U pacjentów <18 lat stosujących fSClg miejscowe i układowe AE występowały rzadziej niż w populacji ogólnej. AE występujące z częstością >0,3 na pacjenta/rok podczas terapii fSClg to: nudności, ból w miejscu podania, rumień w miejscu podania, zapalenie zatok, infekcja górnych dróg oddechowych, ból głowy i astma.	SClg i IVlg są dobrze tolerowane. AE miały w większości charakter łagodny lub umiarkowany. Podanie podskórne dość często wiąże się z wystąpieniem reakcji o charakterze miejscowym, takich jak: rumień, ból, opuchlizna, wynaczynienie, świąd, zasinienie, krwotok, obrzęk.

## 5. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

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

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

### 5.1. Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa fSClg

W wyniku przeszukiwania stron internetowych agencji i urzędów zidentyfikowano 1 dokument opublikowany przez EMA dotyczący aktualizacji danych o bezpieczeństwie zawartych w ChPL HyQvia, którego podsumowanie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 39).

**Tabela 39.**  
Doniesienia na temat bezpieczeństwa stosowania preparatów fSClg zidentyfikowane na stronie internetowej EMA

Agencja	Data publikacji	Najważniejsze informacje
EMA [68]	2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przypadki wystąpienia zespołu aseptycznego zapalenia opon mózgowych (AMS) niezależnie od wielkości stosowanej dawki IgG. Obserwowano wyższą częstość zdarzeń w populacji kobiet w stosunku do mężczyzn.</li> <li>• Możliwość uzyskania fałszywie dodatnich odczytów oznaczeń stosowanych w diagnostyce zakażeń grzybiczych (wykrywanie beta-D-glukanów)</li> </ul>

### 5.2. Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa IVIg i SClg

W wyniku przeszukania stron internetowych agencji i urzędów zidentyfikowano 8 dokumentów zawierających ostrzeżenia i uaktualnienia ChPL preparatów IVIg oraz 4 dokumenty dla preparatów SClg. Dodatkowo na stronie FDA zamieszczono ogólne ostrzeżenie, mówiące o tym, że w związku z zagrożeniem zakrzepicą, zalecana jest ostrożność w stosowaniu preparatów zawierających ludzką IgG. [69]

Najważniejsze informacje przedstawione w treści dokumentów zaprezentowano poniżej (Tabela 40).



Tabela 40.

Doniesienia na temat bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających IgG ludzką zidentyfikowane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA oraz MHRA

Agencja [ref.]	Data publikacji	Najważniejsze informacje
<b>IVIg</b>		
FDA [70]	2010	Zwiększona liczba epizodów reakcji alergicznych (Kiovig/ GammaGard Liquid – USA) – dotyczy wybranych partii produktu <sup>a</sup>
EMA [71, 72]	2010, 2016	Przypadki TRALI (Kiovig, Privigen)
EMA [71]	2010 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przypadki AMS zgłaszane w związku z leczeniem IVIg (Kiovig)</li> <li>• Zwiększona częstość AMS u kobiet oraz brak zależności między zwiększonymi dawkami IVIg a częstością AMS (Kiovig)</li> </ul>
EMA [71, 72] FDA, EMA [72, 73] EMA [72]	2010 2012 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Możliwość wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej w wyniku terapii IVIg (Kiovig, Privigen)</li> <li>• Przypadki ciężkich zaburzeń czynności nerek i wykrzepiania wewnątrznaczyniowego związanych z niedokrwistością hemolityczną (Privigen)</li> <li>• Rozważenie przerwania terapii IVIg przy objawach hemolizy podczas/po infuzji (Privigen)</li> <li>• Czynniki ryzyka wystąpienia hemolizy:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wysoka dawka <math>\geq 2</math> g/kg</li> <li>○ grupa krwi inna niż 0</li> <li>○ inne indywidualne czynniki ryzyka np. stan zapalny</li> </ul> </li> </ul>
EMA [71]	2010	Chorzy z zaburzeniami czynności serca jako szczególna grupa ryzyka związana z przedawkowaniem (Kiovig)
EMA [71]	2011	Możliwość wystąpienia hiperproteinemii, zwiększonej lepkości surowicy oraz następczej pseudohiponatremii u pacjentów otrzymujących IVIg (Kiovig)
EMA [71]	2013	Uzupełnienie ChPL o informację nt. nieznaną częstość wystąpienia udaru i zawału serca (Kiovig)
EMA [71]	2015	Możliwość uzyskania fałszywie dodatnich wyników testów na obecność beta-D-glukanów w diagnostyce zakażeń grzybiczych (Kiovig)
EMA [74]	2012	Inna częstość występowania zdarzeń niepożądanych w populacji dzieci w porównaniu z populacją dorosłych. Dodatkowo u dzieci rekomenduje się obserwowanie czynności życiowych w trakcie infuzji IVIg (temperatury ciała, ciśnienia krwi, rytmu serca i częstości oddechów).
FDA [75] EMA [76] MHRA [77]	2010 2011 2011	Epizody zatorowo-zakrzepowe: udar, zawał mięśnia sercowego, zatorowość płucna, zakrzepica żył (Octagama) <sup>b</sup>
<b>SCIg</b>		
EMA [78]	2013	Możliwość wystąpienia AMS, powikłań zakrzepowo-zatorowych, reakcji anafilaktycznych, drżenia i uczucia pieczenia (Hizentra)
URPL [79] EMA [80] MHRA [81]	2011	Epizody zatorowo-zakrzepowe: udar, zatorowość płucna, zakrzepica żył (Vivaglobin) <sup>d</sup> – dotyczy wybranych partii produktu <sup>c</sup>

AMS – zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowych; TRALI – ostre przetoczeniowe uszkodzenie płuc

a) Partie produktu wywołującego objawy alergii zostały wycofane z rynku.

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

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

d) W 2016 roku preparat usunięto z Rejestru Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

## 6. WYNIKI ODNALEZIONYCH PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH

W wyniku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie zidentyfikowano wiarygodnych opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii fSClg w leczeniu pacjentów z PNO. Zidentyfikowano natomiast 4 opracowania wtórne dedykowane ocenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii zastępczej IgG (IVIg, SClg) w leczeniu PNO.

Zestawienie zidentyfikowanych opracowań wtórnych, wraz z wnioskami sformułowanymi przez autorów prac, przedstawiono poniżej (Tabela 41).

**Tabela 41.**  
Przeglądy systematyczne dla porównania SClg vs IVIg

Autor	Cel	Liczba badań	N	Główne wnioski	Ocena AMSTAR
<b>Shabaninejad 2016 [82]</b>	Porównanie SClg vs IVIg w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów (≥12 lat) z PNO.	24 (6 RCT)	945	W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzono metaanalizę w odniesieniu do punktów końcowych takich jak stężenie IgG oraz zdarzenia niepożądane. Wyniki przeprowadzonych meta-analiz wskazywały na istotną przewagę SClg nad IVIg w zakresie zwiększania stężenia IgG w surowicy. Terapia SClg wiązała się również z mniejszym ryzykiem systemowych AE (różnica nie była istotna statystycznie). Autorzy podkreślają jednak, że z powodu niskiej jakości badań nie można wysnuć jednoznacznych wniosków na temat wyższości którejkolwiek z metod terapii.	7/11
<b>Lingman-Famme 2013 [83]</b>	Porównanie SClg vs IVIg w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, HRQoL oraz aspektów ekonomicznych u pacjentów z PNO i WNO.	25 <sup>a</sup> (2 RTC)	bd	Ze względu na niską jakość badań oraz niepełne raportowanie danych (brak SD, CI etc.) w ramach analizy klinicznej nie przeprowadzono metaanalizy. Dostępne dowody naukowe wskazują na wysoką skuteczność obu dróg podania w zakresie zapobiegania ciężkim infekcjom bakteryjnym. Stężenie IgG (mierzone przed kolejnym podaniem) było wyższe w przypadku SClg. Obie terapie są bezpieczne (brak SAE); miejscowe, łagodne AE obserwowano częściej po podaniu SClg. HRQoL ulegała poprawie po zamianie terapii szpitalnej IVIg na podanie domowe SClg. Autorzy wnioskują, że zarówno IVIg i SClg zapewniają ochronę przed ciężkimi infekcjami bakteryjnymi i mają korzystny profil bezpieczeństwa. Dostępne dowody naukowe nie pozwalają na wskazanie przewagi jednej formy podania nad drugą. Wzrost HRQoL podczas stosowania SClg związany jest z możliwością prowadzenia terapii w domu.	8/11
<b>Abolhassani 2012 [84]</b>	Porównanie SClg vs IVIg w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z PNP.	47 <sup>b</sup> (2 RTC)	1484	W ramach analizy klinicznej przeprowadzono metaanalizę wyników w odniesieniu do punktów końcowych, dla których, wg autorów, było to możliwe. Podanie SClg pozwala na osiągnięcie akceptowalnego stężenia IgG, związane jest z niską częstością AE, skutecznością zbliżoną do IVIg, wyższym poziomem HRQoL i satysfakcji z leczenia oraz mniejszą liczbą dni nieobecności w pracy. Wyniki przeprowadzonych meta-analiz wskazywały na istotną statystycznie przewagę SClg nad IVIg w zakresie: stężenia IgG (mierzonego przed kolejnym podaniem), ciężkich infekcji oraz ogólnoustrojowych AE. Autorzy wnioskują, że zamiana terapii IVIg na SClg może być korzystna u odpowiednio przeszkolonych pacjentów.	7/11

Autor	Cel	Liczba badań	N	Główne wnioski	Ocena AMSTAR
Ho 2008 (CADTH) [85]	Porównanie SCIg vs IVIg w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa oraz analiza ekonomiczna u pacjentów z PNO.	9 (1 RTC)	>500	Ze względu na heterogeniczność badań w ramach analizy klinicznej nie przeprowadzono metaanalizy. Dostępne dowody naukowe sugerują zbliżoną skuteczność IVIg i SCIg w odniesieniu do większości analizowanych punktów końcowych, z wyjątkiem HRQoL, która była wyższa u pacjentów otrzymujących SCIg. Ze względu na ograniczoną liczbę dowodów naukowych autorzy konkludują, że SCIg może stanowić wyłącznie alternatywę dla pacjentów z przeciwwskazaniami do IVIg lub złym dostępem żylnym.	4/11

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

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

b) W tym 2 analizy ekonomiczne.

## 7. WNIOSKI KOŃCOWE

### **Efektywność kliniczna**

Wszystkie oceniane formy suplementacji IgG u chorych z PNO, obejmujące podanie dożylnie (IVIg), podskórne (SCIg), jak również podskórne podanie IgG z rekombinowaną hialuronidazą ludzką (fSCIg) posiadają udowodnioną skuteczność w zakresie kontroli infekcji u pacjentów z PNO i zapewniają osiągnięcie rekomendowanego przez EMA [1, 2] oraz FDA [66] celu terapeutycznego, tj. ograniczenie średniej rocznej częstości infekcji ciężkich w przeliczeniu na jednego pacjenta do poziomu nie wyższego niż 1.

Analiza warstwowa wykazała, iż suplementacja IgG z wykorzystaniem preparatu fSCIg umożliwia dobrą kontrolę choroby w odniesieniu do rocznej częstości ciężkich infekcji w przeliczeniu na pacjenta zarówno w populacji ogólnej chorych bez względu na wiek (0,03), jaki i w podgrupie pacjentów pediatrycznych (0,08). Podobnie, skuteczność preparatu fSCIg w odniesieniu do częstości AE ogółem była porównywalna w populacji ogólnej bez względu na wiek (2,99/pacjenta/rok) oraz w podgrupie pacjentów pediatrycznych (3,02/pacjenta/rok).

Wyniki porównania bezpośredniego o charakterze BAS wskazują na niższą częstość infekcji ogółem w trakcie terapii fSCIg (2,41/pacjenta/rok) w porównaniu zarówno ze SCIg (3,77/pacjenta/rok), jak i z IVIg (4,17/pacjenta/rok). W kolejnych latach stosowania fSCIg obserwowano redukcję częstości infekcji w ciągu roku.

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

Zastosowanie fSCIg umożliwia, podobnie jak w przypadku SCIg, po odpowiednim przeszkoleniu chorego lub opiekuna, prowadzenie terapii w warunkach domowych, z czym wiążą się m.in. poprawa jakości życia chorych oraz wzrost ich satysfakcji ze stosowanego leczenia. Jednocześnie dzięki zastosowaniu rekombinowanej ludzkiej hialuronidazy biodostępność fSCIg jest większa niż SCIg, a tym samym częstość iniekcji może być mniejsza. Ponadto zastosowanie fSCIg wiąże się z redukcją liczby wkłuc wymaganych podczas pojedynczej infuzji w porównaniu ze SCIg. Zdecydowana większość pacjentów stosujących fSCIg preferowało kontynuację leczenia nad terapią SCIg oraz IVIg.

### **Profil bezpieczeństwa**

Wyniki badania porównawczego o strukturze BAS wskazują, iż zdarzenia o charakterze układowym występowały rzadziej w okresie przyjmowania fSCIg (1,46/pacjenta/rok) w porównaniu z leczeniem SCIg (1,93/pacjenta/rok) i IVIg (5,6/pacjenta/rok). Zdarzenia układowe o charakterze poważnym raportowano pięciokrotnie rzadziej w okresie przyjmowania fSCIg (0,05/pacjanta/rok) w porównaniu

z IVIg (0,26/pacjanta/rok). Ponadto, w czasie leczenia fSClg chorzy rzadziej niż w przypadku IVIg raportowali ból głowy, nudności, gorączkę, wymioty, dreszcze. Z kolei podskórna droga podania IgG, w tym fSClg charakteryzowała się wyższą częstością efektów niepożądanych o charakterze miejscowym, takich jak: rumień, opuchlizna, ból, świąd, wynaczynienie lub zasinienie w miejscu podania. Miejscowe zdarzenia niepożądane występujące w trakcie terapii SClg oraz fSClg mają najczęściej łagodny i przemijający charakter. O ich znikomym wpływie na komfort pacjentów świadczy fakt, że większość chorych, po zamianie terapii z IVIg na fSClg / SClg preferuje kontynuację leczenia za pomocą tej drogi podania.

Zarówno miejscowe działania niepożądane oraz zdarzenia o charakterze układowym, związane z podawanym lekiem występowały najczęściej w pierwszym roku przyjmowania fSClg, a ich częstość ulegała sukcesywnej redukcji w późniejszych latach leczenia.

Terapia z zastosowaniem fSClg charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa zarówno w populacji ogólnej bez względu na wiek, jak i wśród pacjentów pediatrycznych. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała wręcz, iż częstość raportowania poszczególnych działań niepożądanych w populacji dziecięcej była niższa w porównaniu z populacją ogólną.

## 8. OGRANICZENIA

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

1. Niska jakość dostępnych dowodów naukowych dla porównania fSClg względem pozostałych technologii alternatywnych. Brak badań RCT porównujących oceniane interwencje w sposób równoległy (równoczesowy) wymuszał oparcie wnioskowania o badania o charakterze BAS. Niski poziom wiarygodności metodologicznej dostępnych dowodów naukowych wynika z faktu, iż agencje EMA i FDA za wystarczające do wykazania skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania IgG w PNO uznają przeprowadzenie badań jednoramiennych z porównaniem do wyników zebranych retrospektywnie lub do danych literaturowych. [1, 2, 66] Podejście takie jest uzasadnione, gdyż IgG w przypadku leczenia PNO stanowią terapię o bezpośrednim charakterze substytucyjnym polegającą na uzupełnianiu ilościowych lub jakościowych niedoborów cząsteczek naturalnie występujących w organizmie osoby zdrowej.
2. Wnioskowanie dla populacji pediatrycznej otrzymującej badaną interwencję możliwe było jedynie na podstawie wyników analizy warstwowej włączonych badań rekrutujących pacjentów niezależnie od wieku. Wyniki analizy w podgrupach wskazują na porównywalny efekt kliniczny fSClg niezależnie od wieku chorych. Tym samym wyniki dotyczące efektywności klinicznej ocenianych interwencji uzyskane w populacji ogólnej najpewniej będą reprezentatywne również dla populacji docelowej, obejmującej pacjentów pediatrycznych. Ponadto, Agencja EMA w wytycznych dotyczących prowadzenia badań w PNO dopuszcza prowadzenie badań na populacjach mieszanych obejmujących zarówno dorosłych, jak i dzieci. [1, 2]
3. Brak możliwości przeprowadzenia kumulacji ilościowej danych, ze względu na wysoki stopień heterogeniczności badań w odniesieniu do metodyki (*cross-over* RCT, nRCT, BAS).
4. Ze względu na niski stopień wiarygodności wyników oraz brak badań RCT porównujących fSClg z IVlg w sposób równoległy przeprowadzenie wnioskowania pośredniego z wykorzystaniem metod ilościowych uznano za nieuprawnione.
5. Niepełne raportowanie precyzji wyników uzyskanych w poszczególnych badaniach (brak SD, przedziałów ufności, oraz innych miar precyzji) oraz brak porównawczej analizy statystycznej niejednokrotnie uniemożliwiał formalne porównanie badanych interwencji.

## 9. DYSKUSJA

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (HyQvia) stosowanej u pacjentów pediatrycznych w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności (PNO). Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o przeprowadzoną analizę problemu decyzyjnego, w ramach której, przy uwzględnieniu aktualnej praktyki klinicznej oraz obecnego stanu finansowania terapii w Polsce, za komparatory odpowiednie dla immunoglobuliny ludzkiej normalnej, podawanej z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (fSClg) uznano zarówno preparaty IgG podawane podskórnym bez dodatku hialuronidazy (SClg), jak i preparaty immunoglobuliny ludzkiej normalnej o podaniu dożylnym (IVIg).

HyQvia zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), która przejściowo modyfikuje przepuszczalność tkanki łącznej poprzez hydrolizę jednego ze składników macierzy międzykomórkowej – hialuronianu, co umożliwia znaczące zwiększenie objętości leku podawanego w ramach pojedynczej infuzji. [13, 86] Odwracalna hydroliza hialuronianu poprzedzająca podanie roztworu IgG, przyspiesza jego rozprowadzanie, wchłanianie oraz zwiększa biodostępność leku. [87] Preparat fSClg łączy w sobie zalety zarówno preparatów SClg, jak i IVIg. Oceniany lek podawany jest z pominięciem dostępu żylnego, a tym samym ogranicza ryzyko związanych z nim działań niepożądanych i umożliwia suplementację IgG w warunkach domowych, przy jednoczesnym wydłużeniu okresu między podaniami, co dodatkowo zmniejsza uciążliwość terapii poprzez redukcję częstotliwości wkłuć. W efekcie, jak wykazały badania, większość pacjentów leczonych fSClg preferuje kontynuację tej formy terapii nad IVIG lub SClg. [11, 15]

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [6] analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury. Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, co zaowocowało identyfikacją 30 prób klinicznych. Efektywność kliniczna fSClg oceniana była w 2 nierandomizowanych badaniach klinicznych typu „przed-po” (BAS), z których 1 porównywało terapię fSClg z IVIg, a drugie oceniało skuteczność i bezpieczeństwo fSClg względem wartości na początku badania oraz względem IVIg/SClg stosowanych w ramach dodatkowej fazy oceniającej bezpieczeństwo (*safety follow up*). W obu pracach rekrutowano populację mieszaną pod względem wieku. Pozostałe 28 badań porównywało SClg vs IVIg (2 RCT w schemacie skrzyżowanym, 3 badania nierandomizowane z grupą kontrolną, 1 badanie oceniające IVIg i SClg stosowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz 22 badania jednoramienne typu BAS obejmujących chorych początkowo leczonych IVIg, u których dokonano zmiany drogi podania na SClg).

Wyniki odnoszące się do populacji pacjentów pediatrycznych przedstawiono w ramach 14 badań: 7 obejmujących wyłącznie populację pediatryczną (Knutson 2015, Bal 2015, Bezrodnik 2013, Fasth 2007, Gaspar 1998, Heilmall 2016, Patel 2015) oraz 7 obejmujących populację mieszaną, w których przedstawiono wyniki w subpopulacji dzieci (Wasserman 2012, Borte 2017, Gardulf 2004, Jolles 2011,

Shapiro 2010, Berger 2010, NCT01218438). Wnioskowanie dla fSClg w populacji pediatrycznej możliwe było na podstawie wyników analizy warstwowej obejmującej 24 pacjentów w wieku do 18 r.ż. Wyniki analiz warstwowych wykazała, iż skuteczność preparatów fSClg wyrażona częstością infekcji w subpopulacji pediatrycznej jest porównywalna do populacji ogólnej, co wskazuje, iż efektywność kliniczna fSClg nie zależy od wieku chorych. Ponadto agencja EMA, w wytycznych dotyczących prowadzenia badań w PNO, dopuszcza prowadzenie badań na populacjach mieszanych obejmujących zarówno dorosłych, jak i dzieci. [1, 2] Tym samym, wnioskowanie o efektywności klinicznej fSClg w subpopulacji pacjentów pediatrycznych w oparciu o wyniki analizy warstwowej oraz wyniki populacji łącznej wydaje się być podejściem uprawnionym i zasadnym.

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

W grupie pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniu Wasserman 2011 częstość infekcji ogółem w ciągu roku była najniższa podczas stosowania fSClg i wynosiła 2,41 w porównaniu do wartości 3,77 podczas terapii SClg oraz 4,17 dla IVlg (Rozdz. 4.1.8). W pracy Wasserman 2012 roczna częstość infekcji ogółem w trakcie stosowania terapii fSClg była zbliżona na każdym etapie odnalezionych badań i wynosiła od 2,45 do 2,99 w przeliczeniu na pacjenta w populacji ogólnej, oraz 3,02 na pacjenta w subpopulacji pacjentów pediatrycznych. Ponadto w odnalezionych pracach obserwowano systematyczną redukcję częstości infekcji w kolejnych latach terapii fSClg począwszy od 3,25 w pierwszym roku leczenia do 2,33 na pacjenta/rok w trzecim roku w populacji ogólnej oraz od 3,39 do 1,71 na pacjenta/rok w populacji pediatrycznej.

Terapia za pomocą IgG ma charakter przewlekły i zazwyczaj prowadzona jest dożywotnio w sposób regularny. Tym samym możliwość samodzielnego podawania leku przez pacjentów w warunkach domowych w znaczący sposób ogranicza konieczność zgłaszania się chorego na wykonanie wlewu do placówek służby zdrowia i umożliwia dostosowanie podawania preparatu do rytmu domowego. Z kolei interwencje o niskiej częstości podawania pozwalają na znaczącą redukcję liczby wkluć, co przekłada się na satysfakcję z leczenia oraz jakość życia chorych. Preparaty podawane drogą podskórną, mogą być stosowane w warunkach domowych, jednakże wadą takiej formy podania jest konieczność częstszego podawania kolejnych dawek leku w porównaniu z IVlg (3–4 razy w miesiącu vs 1–2 razy w mies.). Natomiast stosowanie fSClg wiąże się z możliwością samodzielnego (w warunkach domowych) wykonywania wlewów podskórnych roztworu IgG o zwiększonej objętości, co umożliwia znaczące zwiększenie okresu pomiędzy podaniami. W badaniu Wasserman 2012 aż 94% pacjentów stosowało fSClg co 3–4 tygodnie, a jedynie u 2 osób wystąpiła konieczność zastosowania innego schematu leczenia (co 2 tyg.), co było związane z występowaniem działań niepożądanych – głównie obrzęku w miejscu podania. W analizie badań PT+ET uwzględniającej łącznie 2729 infuzji fSClg aż 97,8% pacjentów nie wymagało redukcji częstości podawania leku oraz



przerwania leczenia ze względu na złą tolerancję lub działania niepożądane. [13] W grupie pacjentów, którzy wcześniej stosowali IVIg oraz SCIg, mediana liczby miejsc infuzji w ciągu miesiąca wynosiła 1,08 dla fSCIg, 1,09 dla IVIg i aż 21,43 dla SCIg. W trakcie pojedynczego wlewu wykonywano przeciętnie 1 wkłucie w przypadku preparatów IVIg oraz fSCIg, podczas gdy u chorych przyjmujących SCIg konieczne było wykonanie około 5 wkłuć (mediana, zakres od 2 do 10 wkłuć). Oznacza to, że fSCIg łączy w sobie pozytywne cechy obu dotychczas stosowanych preparatów, tj. IVIg oraz SCIg.

Badania kliniczne uwzględnione w niniejszej analizie jednoznacznie wskazują, że stosowanie terapii SCIg przyczynia się do wzrostu satysfakcji ze stosowanego leczenia oraz poprawy, jakości życia pacjentów. [90, 92–101, 105, 106] W przypadku chorych stosujących fSCIg aż 83% pacjentów / opiekunów, w tym wszyscy opiekunowie dzieci w wieku 2–13 lat, wskazało na chęć kontynuacji tej formy leczenia, podczas gdy terapię SCIg wybrało jedynie 6%, a IVIg – 12% chorych, co zostało również wykazane w dłuższym okresie obserwacji. Pacjenci lub ich opiekunowie byli zadowoleni z terapii fSCIg w odniesieniu do częstotliwości podania, liczby wkłuć w miesiącu, czasu poświęconego na leczenie w miesiącu, łatwości podania, możliwości samodzielnego podawania, możliwości dostosowania leczenia do planu dnia oraz ogólnej wygody.

W większości badań porównujących SCIg vs IVIg obserwowano wzrost stężenia IgG podczas terapii SCIg. Dotyczyło to zarówno badań, w których stosowano ekwiwalentne dawki IVIg i SCIg, jak i takich, w których przełączano pacjentów w stosunku dawek 1:1,37. Taki stan rzeczy wynika najpewniej z faktu, iż SCIg podawane są w mniejszych odstępach czasu niż IVIg. Jako że częstotliwość dawkowania bezpośrednio przekłada się na poziom  $C_{MIN}$ , nawet przy mniejszej biodostępności leczenia, podawanie SCIg raz w tygodniu, pozwala na uzyskanie ok. 18% wyższego stężenia osocznego  $C_{MIN}$ , niż obserwowane w czasie podawania IVIg co 3–4 tygodni. [59] W przypadku porównania fSCIg vs IVIg, przy dawce fSCIg odpowiadającej 108% dawki IVIg, obserwowane stężenie IgG było porównywalne, co przy takiej samej częstości podawania IgG (co 3–4 tyg.), świadczy o porównywalnej biodostępności obu preparatów. Jednocześnie dzięki zastosowaniu rekombinowanej ludzkiej hialuronidazy biodostępność fSCIg jest o około 20% większa niż SCIg, a tym samym częstość iniekcji może być mniejsza (co 3–4 tyg.) niż w przypadku SCIg, które podaje się raz na tydzień. [11]

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, iż działania niepożądane o charakterze układowym występują rzadziej w trakcie terapii fSCIg (1,46/pacjenta/rok) w porównaniu z IVIg (5,6/pacjenta/rok) oraz SCIg (1,93/pacjenta/rok). Zdarzenia układowe o charakterze poważnym raportowano pięciokrotnie rzadziej w okresie przyjmowania fSCIg (0,05/pacjenta/rok) w porównaniu z IVIg (0,26/pacjenta/rok). Ponadto, w czasie leczenia fSCIg chorzy rzadziej niż w przypadku IVIg raportowali ból głowy, nudności, gorączkę, wymioty, dreszcze. Podskórna forma podania, w tym zwłaszcza wlewów o dużych objętościach, wydaje się zwiększać ryzyko wystąpieniem reakcji o charakterze miejscowym, takich jak dyskomfort i ból, rumień, opuchlizna, świąd, wynacznienie lub zasinienie w miejscu podania, które obserwowano u 20% pacjentów otrzymujących fSCIg w badaniu Wasserman 2012 [46] oraz u 69% chorych leczonych SCIg w badaniu Desai i wsp. [21] W przeważającej mierze,

obserwowane zdarzenia miejscowe po podaniu podskórnym charakteryzowały się łagodnym nasileniem.

W badaniu *extension* oceniającym bezpieczeństwo stosowania fSClg w 3-letniej perspektywie częstość miejscowych oraz układowych działań niepożądanych ulegała sukcesywnej redukcji w miarę czasu trwania terapii. Terapia z zastosowaniem fSClg charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa zarówno w populacji ogólnej bez względu na wiek, jak i wśród pacjentów pediatrycznych. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała wręcz, iż częstość raportowania działań niepożądanych w populacji dziecięcej w porównaniu z populacją ogólną zaobserwowano niższą częstość AE o charakterze miejscowym (1,42 vs 2,65 na pacjenta na rok) oraz układowym (6,31 vs 8,03 na pacjenta na rok).

Niniejsza analiza kliniczna, w tym wnioskowanie odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa fSClg przeprowadzono w przeważającej większości w oparciu o badania niskiej jakości. Brak badań RCT porównujących ocenianą interwencję z technologiami alternatywnymi w sposób równoległy (równoczesowy) wymuszał oparcie wnioskowania o badania o charakterze BAS. Niska dostępność badań z najwyższego poziomu wiarygodności (RCT) stanowi ograniczenie niniejszej analizy, jednak po części wynika ona z faktu, że w przedmiotowym problemie zdrowotnym agencje regulatorowe – EMA i FDA – za wystarczające do wykazania skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania IgG w PNO uznają przeprowadzenie badań jednoramiennych z porównaniem do wyników zebranych retrospektywnie lub do danych literaturowych. [1, 2, 66] Podejście takie wynika z faktu, że IgG w przypadku leczenia PNO stanowią terapię o charakterze substytucyjnym, polegającą na uzupełnianiu ilościowych lub jakościowych niedoborów cząsteczek naturalnie występujących w organizmie osoby zdrowej. [1, 2, 66]

Podsumowując, dostępne dowody naukowe wskazują, iż fSClg cechuje się zbliżoną skutecznością kliniczną do SClg oraz IVlg, jednakże oceniana interwencja łączy korzyści obu technologii alternatywnych umożliwiając przeprowadzenie wlewu roztworu IgG:

- w warunkach domowych z pominięciem dostępu żylnego,
- z wykorzystaniem pojedynczego wkłucia,
- z zachowaniem odstępu 3-4 tygodni pomiędzy poszczególnymi podaniami.

Dodatkowo, fSClg stanowi opcję bezpieczną, związaną ze szczególnie niską częstością występowania działań niepożądanych o charakterze układowym, dzięki czemu wydaje się być opcją szczególnie korzystną w leczeniu pacjentów pediatrycznych.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. 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).
2. 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).
3. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
4. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration Dostęp: <http://handbook.cochrane.org/>.
5. NICE. Quality of case series form. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
6. 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).
7. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. (2009) AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 62(10):1013–1020.
8. NCT00814320. Gammagard Liquid and rHuPH20 in PID. ClinicalTrials.gov. Study results. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00814320?term=NCT00814320&rank=1>.
9. Stein MR. (2012) Pharmacokinetics of Human Immunoglobulin G, 10%, Administered Intravenously (IGIV), Subcutaneously (IGSC), 254 or Facilitated Subcutaneously With Recombinant Human Hyaluronidase (IGHy): Subset of Patients With Primary Immunodeficiencies (PI) [poster 254]. *15th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID)*.
10. Wasserman RL. (2012) Tolerability and Efficacy of Facilitated, Subcutaneous Infusion of Human Immunoglobulin G, 10%, and Recombinant Human Hyaluronidase (IGHy): Subset of Study Patients With Primary Immunodeficiency (PI) [poster 248]. *15th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID)*.
11. 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.
12. Wasserman RL. (2012) Tolerability and Efficacy of Facilitated-Subcutaneous Infusion of Immune Globulin (Human), 10% and Recombinant Human Hyaluronidase (IGHy) in a Subset of Study Patients With Primary Immunodeficiency Disease (PIDD) [AB15]. *J Allergy Clin Immunol.* 129(2):.
13. Wasserman RL. (2014) Overview of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of IgG in primary immunodeficiencies. *Immunotherapy* 6(5):553–567.
14. Wasserman RL, Melamed I, Kobrynski L, Puck J, Gupta S, Doralt J, Sharkhawy M, Engl W, Leibl H, Belmont D, Yel L. (2016) Recombinant human hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin treatment in pediatric patients with primary immunodeficiencies: long-term efficacy, safety and tolerability. *Immunotherapy* 8(10):1175–1186.
15. 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.
16. Wasserman RL. (2015) Long-term safety, efficacy, and tolerability of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of immunoglobulin g in pediatric patients aged <16 years with primary immunodeficiencies [A:34]. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* 115.
17. Wasserman RL. (2015) Long-term safety of recombinant human hyaluronidase (rHuPF-20)-facilitated subcutaneous (SC) infusion of immunoglobulin G (IGG) (IGHY) in patients with primary innnodeficiencies (PID): adverse reactions (ARS) [A103]. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* 15:.
18. NCT01175213. Tolerability and Safety of Immune Globulin Subcutaneous Solution (IGSC) and rHuPH20 in PID. ClinicalTrials.gov. Study results. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01175213?term=NCT01175213&rank=1>.

19. Baxter. (2013) Raport z badania 161101 „Tolerability, Safety, and Administration Mode Evaluation of rHuPH 20 Facilitated Subcutaneous Treatment with Immune Globulin Infusion (Human), 10% in Subjects with Primary Immunodeficiency Diseases”. Dostęp: [http://www.shiretrials.com/en/our-commitment-to-transparency/\\_subcontent/-/media/Files/Clinical%20Trials/clinicaltrialsen/Clinical%20Study%20Reports/baxalta-161101-clinical-study-report-redact.pdf](http://www.shiretrials.com/en/our-commitment-to-transparency/_subcontent/-/media/Files/Clinical%20Trials/clinicaltrialsen/Clinical%20Study%20Reports/baxalta-161101-clinical-study-report-redact.pdf).
20. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. (2000) The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J. Clin. Immunol.* 20(2):94–100.
21. Desai SH, Chouksey A, Poll J, Berger M. (2009) A pilot study of equal doses of 10% IGIV given intravenously or subcutaneously. *J. Allergy Clin. Immunol.* 124(4):854–856.
22. Treatment experiences and preferences among patients with primary immunodeficiency disease. IDF national survey of patients 2008.
23. Bienvenu B, Cozon G, Hoarau C, Pasquet M, Cherin P, Clerson P, Hachulla E, Crave JC, Delain JC, Jaussaud R. (2016) Does the route of immunoglobulin replacement therapy impact quality of life and satisfaction in patients with primary immunodeficiency? Insights from the French cohort “Visages”. *Orphanet J Rare Dis* 11:.
24. Rider NL, Kutac C, Hajjar J, Scalchunes C, Seeborg FO, Boyle M, Orange JS. (2017) Health-Related Quality of Life in Adult Patients with Common Variable Immunodeficiency Disorders and Impact of Treatment. *J. Clin. Immunol.*
25. Bal K, Kałuzińska-Parzyszek I, Sobocińska A, Podlecka D, Jerzyńska J, Stelmach I. (2015) Efficacy and Safety of Hospital-Based Intravenous Immunoglobulin and Home-Based Self-Administered Subcutaneous Immunoglobulin in Polish Children with Primary Immunodeficiency Diseases. *Indian J Pediatr* 82(8):768–769.
26. Knutsen AP, Leiva LE, Caruthers C, Rodrigues J, Sorensen RU. (2015) Streptococcus pneumoniae antibody titres in patients with primary antibody deficiency receiving intravenous immunoglobulin (IVIg) compared to subcutaneous immunoglobulin (SCIg). *Clin. Exp. Immunol.* 182(1):51–56.
27. Borte M, Pac M, Serban M, Gonzalez-Quevedo T, Grimbacher B, Jolles S, Zenker O, Neufang-Hueber J, Belohradsky B. (2011) Efficacy and Safety of Hizentra®, a New 20% Immunoglobulin Preparation for Subcutaneous Administration, in Pediatric Patients with Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 31(5):752–761.
28. (2016) Raport z badania EudraCT numer: 2010-019459-23 „A Clinical Study of Immune Globulin Subcutaneous (Human) (IGSC), 20% for the Evaluation of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics in Subjects with Primary Immunodeficiency Diseases”. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019459-23/results>.
29. Berger M, Murphy E, Riley P, Bergman GE, VIRTUE Trial Investigators. (2010) Improved quality of life, immunoglobulin G levels, and infection rates in patients with primary immunodeficiency diseases during self-treatment with subcutaneous immunoglobulin G. *South. Med. J.* 103(9):856–863.
30. Bezrodnik L, Gómez Raccio A, Belardinelli G, Regairaz L, Díaz Ballve D, Seminario G, Moreira I, Riganti C, Cantisano C, Díaz H, Di Giovanni D. (2013) Comparative study of subcutaneous versus intravenous IgG replacement therapy in pediatric patients with primary immunodeficiency diseases: a multicenter study in Argentina. *J. Clin. Immunol.* 33(7):1216–1222.
31. Empson MB, Tang MLK, Pearce LKC, Rozen L, Gold MS, Katelaris CH, Langton D, Smart J, Smith WB, Steele RH, Ziegler JB, Maher D. (2012) Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of a Novel Subcutaneous Immunoglobulin, Evogam®, in Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 32(5):897–906.
32. Fasth A, Nyström J. (2008) Quality of life and health-care resource utilization among children with primary immunodeficiency receiving home treatment with subcutaneous human immunoglobulin. *J. Clin. Immunol.* 28(4):370–378.
33. Fasth A, Nyström J. (2007) Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. *Acta Pædiatrica* 96(10):1474–1478.
34. Gardulf A, Nicolay U, Math D, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, Costa-Carvalho BT, Granert C, Haag S, Hernández D, Kiessling P, Kus J, Matamoros N, Niehues T, Schmidt S, i in. (2004) Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J. Allergy Clin. Immunol.* 114(4):936–942.
35. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, Carvalho BC, Granert C, Haag S, Hernández D, Kiessling P, Kus J, Pons J, Niehues T, Schmidt S, Schulze I, i in. (2006) Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies—a prospective, multi-national study. *J. Clin. Immunol.* 26(2):177–185.
36. Nicolay U, Haag S, Eichmann F, Herget S, Spruck D, Gardulf A. (2005) Measuring treatment satisfaction in patients with primary immunodeficiency diseases receiving lifelong immunoglobulin replacement therapy. *Qual Life Res* 14(7):1683–1691.

37. Gardulf A, Andersen V, Björkander J, Ericson D, Frøland SS, Gustafson R, Hammarström L, Jacobsen MB, Jonsson E, Möller G. (1995) Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet* 345(8946):365–369.
38. Gaspar J, Gerritsen B, Jones A. (1998) Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. *Arch Dis Child* 79(1):48–51.
39. Heimall J, Chen J, Church JA, Griffin R, Melamed I, Kleiner GI. (2016) Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Subcutaneous Immune Globulin Injection (Human), 10 % Caprylate/Chromatography Purified (GAMUNEX®-C) in Pediatric Patients with Primary Immunodeficiency Disease. *J. Clin. Immunol.* 36(6):600–609.
40. NCT01465958. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Subcutaneous GAMUNEX-C in Pediatric Subjects With Primary Immunodeficiency (KIDS). ClinicalTrials.gov. Study results. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01465958?term=NCT01465958&rank=1>.
41. Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, Borte M, Cristea V, Peter HH, Belohradsky BH, Wahn V, Neufang-Hüber J, Zenker O, Grimbacher B. (2011) Efficacy and safety of Hizentra® in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clin. Immunol.* 141(1):90–102.
42. NCT00542997. Study of subcutaneous immune globulin in patients requiring IgG replacement therapy. ClinicalTrials.gov. Study results. Dostęp: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00542997?term=NCT00542997&rank=1>.
43. (2016) Raport z badania EudraCT numer: 2006-006745-13 „A Multicenter Study of the Efficacy, Tolerability, Safety, and Pharmacokinetics of Immune Globulin Subcutaneous (Human) IgPro20 in Subjects with Primary Immunodeficiency”. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-006745-13/results>.
44. Karakoç Aydiner E, Kıyıkım A, Barış S, Özen A, Barlan I. (2016) Use of subcutaneous immunoglobulin in primary immune deficiencies. *Turk Pediatri Ars* 51(1):8–14.
45. Kittner JM, Grimbacher B, Wulff W, Jäger B, Schmidt RE. (2006) Patients' attitude to subcutaneous immunoglobulin substitution as home therapy. *J. Clin. Immunol.* 26(4):400–405.
46. Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Ariga T, Bexon M, Rojavin M, Hu W, Kobayashi M, Lawo J-P, Nonoyama S, Hara T, Miyawaki T. (2014) Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases. *J. Clin. Immunol.* 34(2):204–211.
47. NCT01199705. Study of subcutaneous immune globulin in patients requiring IgG replacement therapy (Japan Study). ClinicalTrials.gov. Study result. Dostęp: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01199705?term=NCT01199705&rank=1>.
48. (2016) Raport z badania: EudraCT numer: 2014-003608-61 „A Multicenter Study of Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Immune Globulin Subcutaneous (Human) IgPro20 in Subjects With Primary Immunodeficiency”. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003608-61/results>.
49. NCT01218438 Phase 2/3 Study of IGSC, 20% in PID. ClinicalTrials.gov. Study results. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01218438?term=NCT01218438&rank=1>.
50. Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, Nicolay U, Berger M, Subcutaneous IgG Study Group. (2006) Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J. Clin. Immunol.* 26(3):265–273.
51. Nicolay U, Kiessling P, Berger M, Gupta S, Yel L, Roifman CM, Gardulf A, Eichmann F, Haag S, Massion C, Ochs HD. (2006) Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. *J. Clin. Immunol.* 26(1):65–72.
52. Pac M. (2005) Clinical immunology<br>Polish experience with immunoglobulin replacement treatment by subcutaneous infusion. *Central European Journal of Immunology* 30(3–4):78–82.
53. Patel NC, Gallagher JL, Ochs HD, Prescott Atkinson T, Wahlstrom J, Dorsey M, Bonilla FA, Heimall J, Kobrynski L, Morris D, Haddad E. (2015) Subcutaneous Immunoglobulin Replacement Therapy with Hizentra® is Safe and Effective in Children Less Than 5 Years of Age. *J. Clin. Immunol.* 35(6):558–565.
54. Shapiro R. (2013) Subcutaneous immunoglobulin (16 or 20%) therapy in obese patients with primary immunodeficiency: a retrospective analysis of administration by infusion pump or subcutaneous rapid push. *Clin. Exp. Immunol.* 173(2):365–371.
55. Shapiro RS. (2013) Subcutaneous immunoglobulin therapy given by subcutaneous rapid push vs infusion pump: a retrospective analysis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 111(1):51–55.
56. Shapiro R. (2010) Subcutaneous immunoglobulin therapy by rapid push is preferred to infusion by pump: a retrospective analysis. *J. Clin. Immunol.* 30(2):301–307.
57. Shapiro RS. (2013) Subcutaneous immunoglobulin: rapid push vs. infusion pump in pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol* 24(1):49–53.
58. Thépot S, Malphettes M, Gardeur A, Galicier L, Asli B, Karlin L, Gérard L, Laumont R, Doize M-L, Arnulf B, Fieschi C, Bengoufa D, Oksenhendler E. (2010) Immunoglobulin dosage and switch from intravenous to



- subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary hypogammaglobulinemia: decreasing dosage does not alter serum IgG levels. *J. Clin. Immunol.* 30(4):602–606.
59. Wasserman RL, Irani A-M, Tracy J, Tsoukas C, Stark D, Levy R, Chen J, Sorrells S, Roberts R, Gupta S. (2010) Pharmacokinetics and safety of subcutaneous immune globulin (human), 10% caprylate/chromatography purified in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol* 161(3):518–526.
  60. NCT00389324. A trial of the pharmacokinetics, safety, and tolerability of subcutaneous Gamunex® in primary immunodeficiency. ClinicalTrials.gov. Study results. Dostęp: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00389324?term=NCT00389324&rank=1>.
  61. Wasserman RL, Melamed I, Kobrynski L, Strausbaugh SD, Stein MR, Sharkhawy M, Engl W, Leibl H, Sobolevsky L, Gelmont D, Schiff RI, Grossman WJ. (2011) Efficacy, safety, and pharmacokinetics of a 10% liquid immune globulin preparation (GAMMAGARD LIQUID, 10%) administered subcutaneously in subjects with primary immunodeficiency disease. *J. Clin. Immunol.* 31(3):323–331.
  62. NCT00546871. Comparison of intravenous and subcutaneous administration of IIVI, 10% in primary immunodeficiency (PID) subjects. ClinicalTrials.gov. Study results. Dostęp: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00546871?term=NCT00546871&rank=1>.
  63. Borte M, Kriván G, Derfalvi B, Maródi L, Harrer T, Jolles S, Bourgeois C, Engl W, Leibl H, McCoy B, Gelmont D, Yel L. (2017) Efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20%: a Phase 2/3 study in Europe in patients with primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol* 187(1):146–159.
  64. Study of subcutaneous immune globulin in patients requiring IgG replacement therapy (Japan Study). ClinicalTrials.gov. Study results.
  65. Thépot S, Malphettes M, Gardeur A, Galicier L, Asli B, Karlin L, Gérard L, Laumont R, Doize M-L, Arnulf B, Fieschi C, Bengoufa D, Oksenhendler E. (2010) Immunoglobulin dosage and switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary hypogammaglobulinemia: decreasing dosage does not alter serum IgG levels. *J. Clin. Immunol.* 30(4):602–606.
  66. FDA. (2008) Guidance for Industry: Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Studies to Support Marketing of Immune Globulin Intravenous (Human) as Replacement Therapy for Primary Humoral Immunodeficiency. Dostęp: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm078526.pdf>.
  67. EMA. (2016) Guideline on the clinical investigation of human normal 4 immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). 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).
  68. EMA. (2016) Alert bezpieczeństwa: HyQvia Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/002491/WC500160133.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002491/WC500160133.pdf).
  69. FDA. (2013) Alert bezpieczeństwa: Immune Globulin Products (Human) intravenous, subcutaneous and intramuscular. Dostęp: <https://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm360566.htm>.
  70. FDA. (2010) Alert bezpieczeństwa: GammaGard Liquid, Immune Globulin Intravenous (Human). Dostęp: <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm214497.htm>.
  71. EMA. (2016) Alert bezpieczeństwa: Kiovig Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000628/WC500043415.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000628/WC500043415.pdf).
  72. EMA. (2012) Alert bezpieczeństwa: Privigen Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000831/WC500043299.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000831/WC500043299.pdf).
  73. FDA. (2012) Alert bezpieczeństwa: Privigen Immune Globulin Intravenous (Human) 10% Liquid. Dostęp: <https://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm311070.htm>.
  74. EMA. (2016) Alert bezpieczeństwa: Flebogamma DIF Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000781/WC500023478.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000781/WC500023478.pdf).
  75. FDA. (2010) Alert bezpieczeństwa: Octagam (Immune Globulin Intravenous (human)) 5% Liquid Preparation: Market Withdrawal - Risk of Thromboembolic Events. Dostęp: <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm223968.htm>.
  76. EMA. (2011) Alert bezpieczeństwa: Pytania i odpowiedzi dotyczące zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Octagam (normalna immunoglobulina ludzka 5% i 10%). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/Referrals\\_document/Octagam\\_107/WC500097044.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Octagam_107/WC500097044.pdf).

77. MHRA. (2011) Alert bezpieczeństwa: Suspension of the licences (marketing authorisations) for Octagam (intravenous human normal immunoglobulin 5% and 10%) lifted. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/octagam-intravenous-immunoglobulin-5-and-10-licence-suspensions-lifted>.
78. EMA. (2016) Alert bezpieczeństwa: Hizentra Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/002127/WC500118686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002127/WC500118686.pdf).
79. URPL. (2011) Alert bezpieczeństwa: Ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo zatorowych przy podskórnym lub niewłaściwym dożylnym podaniu produktu leczniczego Vivaglobin. Dostęp: [http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/List\\_do\\_lekarzy\\_Vivaglobin\\_30.03.2011\\_wersja\\_4\\_ostateczna.pdf](http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/List_do_lekarzy_Vivaglobin_30.03.2011_wersja_4_ostateczna.pdf).
80. EMA. (2012) Alert bezpieczeństwa: Questions and answers on the review of Vivaglobin (human normal immunoglobulin, solution for injection under the skin). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Vivaglobin\\_36/WC500122936.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Vivaglobin_36/WC500122936.pdf).
81. MHRA. (2011) Alert bezpieczeństwa: Vivaglobin solution for subcutaneous injection: rare risk of thromboembolic events. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/vivaglobin-solution-for-subcutaneous-injection-rare-risk-of-thromboembolic-events>.
82. 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.
83. Lingman-Framme J, Fasth A. (2013) Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: an evidence-based review. *Drugs* 73(12):1307–1319.
84. 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.
85. CADTH. (2008) Overview of Subcutaneous Versus Intravenous Immunoglobulin for Primary Immunodeficiencies: Systematic Review and Economic Analysis.
86. Substancja pozakomórkowa - charakterystyka i rola w biomedycynie. Dostęp: <http://biulpol.net/grygorczyk.pdf>.
87. 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).
88. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. (1999) Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin. Immunol.* 93(3):190–197.
89. Brunner HI, Higgins GC, Wiers K, Lapidus SK, Olson JC, Onel K, Punaro M, Ying J, Klein-Gitelman MS, Seid M. (2009) Health-related quality of life and its relationship to patient disease course in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 36(7):1536–1545.
90. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. (2003) The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr* 3(6):329–341.
91. Varni JW, Seid M, Smith Knight T, Burwinkle T, Brown J, Szer IS. (2002) The PedsQL™ in pediatric rheumatology: Reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory™ generic core scales and rheumatology module. *Arthritis & Rheumatism* 46(3):714–725.
92. Hullmann SE, Ryan JL, Ramsey RR, Chaney JM, Mullins LL. (2011) Measures of general pediatric quality of life: Child Health Questionnaire (CHQ), DISABKIDS Chronic Generic Measure (DCGM), KINDL-R, Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 4.0 Generic Core Scales, and Quality of My Life Questionnaire (QoML). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63 Suppl 11:S420-430.
93. Drotar D, Schwartz L, Palermo TM, Burant C. (2006) Factor structure of the child health questionnaire-parent form in pediatric populations. *J Pediatr Psychol* 31(2):127–138.
94. Raat H, Bonsel GJ, Essink-Bot M-L, Landgraf JM, Gemke RJJ. (2002) Reliability and validity of comprehensive health status measures in children. *Journal of Clinical Epidemiology* 55(1):67–76.
95. Walters SJ, Brazier JE. (2005) Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res* 14(6):1523–1532.
96. Nolan CM, Longworth L, Lord J, Canavan JL, Jones SE, Kon SSC, Man WD-C. (2016) The EQ-5D-5L health status questionnaire in COPD: validity, responsiveness and minimum important difference. *Thorax* 71(12):1015–1022.
97. Brazier J, Jones N, Kind P. (1993) Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. *Qual Life Res* 2(3):169–180.
98. Mosconi P, Cifani S, Crispino S, Fossati R, Apolone G. (2000) The performance of SF-36 health survey in patients with laryngeal cancer. Head and Neck Cancer Italian Working Group. *Head Neck* 22(2):175–182.

99. Taylor RJ, Chepeha JC, Teknos TN, Bradford CR, Sharma PK, Terrell JE, Hogikyan ND, Wolf GT, Chepeha DB. (2002) Development and validation of the neck dissection impairment index: a quality of life measure. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 128(1):44–49.
100. Wang R, Wu C, Zhao Y, Yan X, Ma X, Wu M, Liu W, Gu Z, Zhao J, He J. (2008) Health related quality of life measured by SF-36: a population-based study in Shanghai, China. *BMC Public Health* 8:292.
101. Mols F, Pelle AJ, Kupper N. (2009) Normative data of the SF-12 health survey with validation using postmyocardial infarction patients in the Dutch population. *Qual Life Res* 18(4):403–414.
102. Cheak-Zamora NC, Wyrwich KW, McBride TD. (2009) Reliability and validity of the SF-12v2 in the medical expenditure panel survey. *Qual Life Res* 18(6):727–735.
103. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, Rowland CR. (2004) Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health and Quality of Life Outcomes* 2:12.
104. Gallagher EJ, Bijur PE, Latimer C, Silver W. (2002) Reliability and validity of a visual analog scale for acute abdominal pain in the ED. *Am J Emerg Med* 20(4):287–290.
105. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. (2011) Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res* 63(S11):S240–S252.
106. Tseng BY, Gajewski BJ, Kluding PM. (2010) Reliability, Responsiveness, and Validity of the Visual Analog Fatigue Scale to Measure Exertion Fatigue in People with Chronic Stroke: A Preliminary Study. *Stroke Research and Treatment* 2010:e412964.



## 11. SPIS TABEL

Tabela 1.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej .....	28
Tabela 2.	Parametry dotyczące infuzji w badaniu Wasserman 2012 .....	33
Tabela 3.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RCT na podstawie Cochrane Handbook .....	35
Tabela 4.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach nRCT dla porównania SCIg vs IVIg .....	37
Tabela 5.	Średnia roczna częstość SBI na pacjenta dla porównania fSCIg vs IVIg .....	39
Tabela 6.	Średnia roczna częstość infekcji ogółem na pacjenta dla porównania fSCIg vs IVIg .....	40
Tabela 7.	Częstość infekcji ogółem u pacjentów stosujących fSCIg w badaniu PT i ET (z uwzględnieniem fazy <i>ramp-up</i> ) podana w okresach 1-rocznych .....	40
Tabela 8.	Wyniki dotyczące stężenia IgG mierzonego przed podaniem kolejnej dawki dla porównania fSCIg vs IVIg .....	41
Tabela 9.	Wyniki dotyczące stężenia IgG w zależności od częstości infuzji fSCIg w badaniu PT i ET (bez uwzględnienia fazy <i>ramp-up</i> ) .....	41
Tabela 10.	Wyniki dotyczące hospitalizacji dla porównania fSCIg vs IVIg .....	42
Tabela 11.	Wyniki dotyczące nieobecności w szkole / pracy dla porównania fSCIg vs IVIg .....	43
Tabela 12.	Wyniki dotyczące preferencji terapeutycznych i stopnia zadowolenia z terapii fSCIg w badaniu PT .....	44
Tabela 13.	Wyniki dotyczące preferencji terapii w łącznym okresie badań PT i ET .....	47
Tabela 14.	Wyniki dotyczące satysfakcji z terapii wśród pacjentów preferujących fSCIg w badaniu PT .....	47
Tabela 15.	Szczegółowe AE dla porównania IVIg vs fSCIg w badaniach PT oraz PT i ET .....	49
Tabela 16.	Częstość działań niepożądanych u pacjentów stosujących fSCIg w badaniu PT i ET podana w okresach 1-rocznych .....	52
Tabela 17.	Częstość SAE u pacjentów stosujących fSCIg w badaniu ET vs IVIg/SCIg z dodatkowego okresu obserwacji ( <i>safety follow up</i> ) .....	52
Tabela 18.	Częstość AE u pacjentów stosujących fSCIg oraz IVIg/SCIg w badaniu 161101 .....	52
Tabela 19.	Wyniki dla porównania fSCIg, IVIg oraz SCIg .....	53
Tabela 20.	Zdarzenia niepożądane dla porównania fSCIg, IVIg oraz SCIg .....	54
Tabela 21.	Wyniki dotyczące wystąpienia ciężkich infekcji dla porównania SCIg vs IVIg .....	55
Tabela 22.	Wyniki dotyczące wystąpienia infekcji dla porównania SCIg vs IVIg .....	58
Tabela 23.	Wyniki dotyczące stężenia IgG mierzonego przed podaniem kolejnej dawki dla porównania SCIg vs IVIg .....	61
Tabela 24.	Wyniki dotyczące nieobecności w szkole / na uczelni / w pracy i ograniczenie codziennej aktywności podczas terapii SCIg (zmiennie dychotomiczne) .....	64
Tabela 25.	Wyniki dotyczące nieobecności w szkole / na uczelni / w pracy i ograniczenie codziennej aktywności dla porównania SCIg vs IVIg (zmiennie ciągłe) .....	65
Tabela 26.	Wyniki dotyczące hospitalizacji dla porównania SCIg vs IVIg (zmiennie ciągłe) .....	66
Tabela 27.	Wyniki dotyczące hospitalizacji dla porównania SCIg vs IVIg (zmiennie dychotomiczne) .....	67
Tabela 28.	Wyniki dotyczące stopnia kontroli objawów choroby w ocenie pacjentów dla porównania SCIg vs IVIg .....	68
Tabela 29.	Wyniki dotyczące preferencji pacjentów dla porównania SCIg vs IVIg .....	69
Tabela 30.	Wyniki dotyczące satysfakcji z terapii dla porównania SCIg vs IVIg (zmiennie dychotomiczne) populacja ogólna .....	70
Tabela 31.	Wyniki dotyczące satysfakcji z terapii dla porównania SCIg vs IVIg (zmiennie dychotomiczne) w populacji pediatrycznej .....	71
Tabela 32.	Wyniki dotyczące satysfakcji z terapii dla porównania SCIg vs IVIg (zmiennie ciągłe) .....	72
Tabela 33.	Wyniki dotyczące jakości życia dla porównania SCIg vs IVIg w skalach SF-36 i SF-12 w populacji ogólnej .....	77
Tabela 34.	Wyniki dotyczące jakości życia dzieci dla porównania SCIg vs IVIg w skali CHQ (przedstawiono osobno odpowiedzi rodziców [R] i dzieci [Dz]) .....	83

Tabela 35. Wyniki dotyczące jakości życia dzieci dla porównania SCIg vs IVIg w skali PEDS-QL (przedstawiono osobno odpowiedzi rodziców [R] dla grupy pacjentów ≤ 7 lat oraz odpowiedzi dzieci w wieku 8–13 lat [Dz]) .....	88
Tabela 36. AE ogółem dla porównania SCIg vs IVIg – populacja ogólna.....	90
Tabela 37. AE z podziałem na zdarzenia dla porównania SCIg vs IVIg – populacja ogólna .....	92
Tabela 38. Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania fSCIg i SCIg.....	94
Tabela 39. Doniesienia na temat bezpieczeństwa stosowania preparatów fSCIg zidentyfikowane na stronie internetowej EMA .....	96
Tabela 40. Doniesienia na temat bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających IgG ludzką zidentyfikowane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA oraz MHRA .....	97
Tabela 41. Przeglądy systematyczne dla porównania SCIg vs IVIg.....	98
Tabela 42. Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	115
Tabela 43. Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane.....	116
Tabela 44. Wyniki wyszukiwania w bazie Embase .....	117
Tabela 45. Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej.....	118
Tabela 46. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RCT na podstawie Cochrane Handbook .....	159
Tabela 47. Szczegółowa ocena badań nierandomizowanych w skali NICE.....	161
Tabela 48. Szczegółowe AE (z uwzględnieniem infekcji) u pacjentów stosujących fSCIg w badaniu PT i ET (z uwzględnieniem fazy <i>ramp-up</i> ), które raportowano u >5% pacjentów .....	162
Tabela 49. Definicje stosowane w badaniach klinicznych raportujących infekcje.....	164
Tabela 50. Skrócona charakterystyka skal oceny jakości życia i satysfakcji z leczenia stosowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	166
Tabela 51. Opis badań w toku zidentyfikowanych w bazach ClinicalTrials.gov i ClinicalTrialsRegister.eu dla fSCIg.....	168
Tabela 52. Badania wykluczone z analizy klinicznej .....	169
Tabela 53. Kryteria oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z Cochrane Handbook.....	177
Tabela 54. Formularz oceny wiarygodności badań nierandomizowanych w skali NICE .....	180
Tabela 55. Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR) – tłumaczenie własne .....	180
Tabela 56. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych .....	181
Tabela 57. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych .....	182









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

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

## A.2. Charakterystyka badań klinicznych

### A.2.1. Porównanie fSCiG vs IViG

Wasserman 2012 – badanie główne (PT) [8–13]			
<p>Prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe, badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej, oceniające efektywność i bezpieczeństwo stosowania podawanej podskórnie immunoglobuliny ludzkiej, w połączeniu z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (fSCiG) w porównaniu z IViG, u pacjentów z PNO. Dodatkowo, w badaniu oceniano biodostępność i bezpieczeństwo fSCiG względem SCiG (bez rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej).</p>			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku <math>\geq 2</math> lat;</li> <li>PNO wymagające substytucji Ig wg kryteriów IUIS;</li> <li>Terapia IgG przez <math>\geq 3</math> mies. w dawce <math>\geq 300</math> mg/kg/mies.</li> </ol>		bd	
Oceniane punkty końcowe			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość infekcji (ogólna i częstość SBI)</li> <li>• nieobecność w szkole/pracy</li> <li>• liczba nieplanowanych wizyt lekarskich</li> <li>• czas i liczba hospitalizacji</li> <li>• czas przyjmowania antybiotyków</li> <li>• preferencja sposobu leczenia/zadowolenie z terapii</li> <li>• częstość, czas i objętość infuzji,</li> <li>• liczba miejsc wkłucia/miesiąc</li> <li>• farmakokinetyka,</li> <li>• obecność swoistych przeciwciał przeciwko określonym patogenom na koniec terapii IViG</li> <li>• profil bezpieczeństwa</li> <li>• tolerancja leczenia</li> </ul>			
POPULACJA	Dzieci (2 do <18 lat)	Dorośli ( $\geq 18$ lat)	Ogółem
Liczba pacjentów	26 <sup>a</sup>	63	89 <sup>b</sup>
Wiek w latach, mediana [zakres]	11,0 [4–17]	49,0 [18–78]	36,0 [4–78]
Odsetek mężczyzn [n/N (%)]	15/26 (57,7)	31/63 (49,2)	46/89 (51,7)



<b>Wasserman 2012 – badanie główne (PT) [8–13]</b>			
<b>Diagnoza</b>	CVID (56,3%), hipogammaglobulinemia (19,5%), XLA (6,9%), niedobór podklasy IgG (4,6%), selektywne niedobory przeciwciał (SAD) (4,6%), zespół hiper IgM (2,3%), inna diagnoza <sup>e</sup> (5,7%) <sup>g</sup>		
<b>Czas od zdiagnozowania choroby</b>	bd	bd	
<b>Schemat badania</b>			
POCZĄTEK BADANIA → IVIg → fSCiG lub IVIg → SCiG → POCZĄTEK BADANIA → fSCiG (31 pacjentów z badania Wasserman 2011)			
PT składało się z 2 faz: 1) IVIg przez 3 mies.; 2) fSCiG w dawce stanowiącej 108% dawki IVIg przez 14–18 mies. Początkowo (faza <i>rump-up</i> ) pacjenci stosowali fSCiG 1 raz w tyg., stopniowo wydłużając okres pomiędzy kolejnymi podaniami aż do 3–4 tyg. odstępów (ocena skuteczności w okresie 12 mies., bez uwzględnienia fazy <i>rump-up</i> ). Należy zaznaczyć, że 31 pacjentów we wcześniejszym badaniu (Wasserman 2011) stosowało IVIG oraz SCiG bez rHuPH20, dlatego w PT ci pacjenci otrzymali od razu leczenie fSCiG			
<b>INTERWENCJA I KOMPparator</b>	<b>IVIg</b>	<b>fSCiG</b>	
<b>Produkt leczniczy (stężenie)</b>	Gammagard Liquid (USA), Kiovig (Europa) (10%)	Gammagard Liquid (USA), Kiovig (Europa) (10%) w połączeniu z rekombinowaną hialuronidazą ludzką	
<b>Dawka miesięczna [mg/kg], średnia (SD)</b>	bd	620 (212) <sup>f</sup> (108,8% wcześniejszej dawki IVIg)	
<b>Częstość infuzji na miesiąc</b>	1 (co 3–4 tyg.)	początkowo 1 w tygodniu (okres <i>rump-up</i> ), następnie 1 w mies. (co 3–4 tyg.)	
<b>Okres interwencji</b>	91 <sup>d</sup> dni	366 <sup>d</sup> dni	
<b>Metodyka</b>			
<b>Kierunek obserwacji</b>	Prospektywny		
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IV A		
<b>Metoda randomizacji</b>	brak		
<b>Zaślepienie</b>	brak		
<b>Utrata z badania (%)</b>	<b>Dzieci &lt; 18 lat:</b> 7/26 (26,9%) Opis prawidłowy  <b>Ogółem:</b> 21/89 (23,6%) Opis prawidłowy	IVIg: 1 – prośba pacjenta o wycofanie z badania; 1 – nieprzyjęcie 2 kolejnych dawek immunoglobuliny)  IVIG: 2 – nieprzyjęcie 2 kolejnych dawek immunoglobuliny, 1 – prośba pacjenta o wycofanie z badania; 2 – wycofanie na etapie skriningu przed rozpoczęciem leczenia	fSCiG: 3 – prośba pacjenta o wycofanie z badania; 2 – zdarzenia niepożądane  fSCiG: 4 – prośba pacjenta o wycofanie z badania; 1 – zwiększona częstość infekcji; 6 – zdarzenia niepożądane; 1 – utrata z okresu obserwacji; 3 – przejście na terapię IVIg; 1 – wycofanie przed rozpoczęciem ET
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd <sup>e</sup>		
<b>Metoda analizy wyników</b>	Wszyscy pacjenci, dla których dostępne były dane dotyczące odpowiednich punktów końcowych		
<b>Ocena wg kryteriów NICE</b>	7/8 pkt		
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe		
<b>Sponsor badania</b>	Baxter Healthcare Corporation		

a) 24 spośród 26 pacjentów otrzymywało fSCiG podczas PT.

b) Spośród 89 pacjentów włączonych do badania 87 otrzymywało IVIG podczas PT, przy czym 31 pacjentów otrzymywało już IVIG oraz SCiG podawane bez hialuronidazy we wcześniejszym badaniu Wasserman 2011 [20], w badaniu Wasserman 2012 grupa ta otrzymywała jedynie leczenie fSCiG (łącznie fSCiG otrzymywało 83 pacjentów).

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

d) Mediana dni/pacjenta w okresie oceny skuteczności.

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

f) Przeliczenie własne (dawka tygodniowa x 4 tygodnie).

g) Dotyczy 87 pacjentów przyjmujących IVIg w 1 fazie badania PT.

<b>Wasserman 2016 – badanie przedłużone (ET) [14–18]</b>			
Prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe, badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej, oceniające długoterminowe bezpieczeństwo i tolerancję terapii fSClg w porównaniu z IVlg u pacjentów z PNO, którzy ukończyli badanie PT.			
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>	
1. Pacjenci w wieku $\geq 2$ lat; 2. PNO wymagające substytucji Ig wg kryteriów IUIS; 3. Terapia IgG przez $\geq 3$ mies. w dawce $\geq 300$ mg/kg/mies. 4. Ukończenie badania PT		bd	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość infekcji (ogólna i częstość SBI),</li> <li>• nieobecność w szkole/pracy</li> <li>• liczba nieplanowanych wizyt lekarskich</li> <li>• czas i liczba hospitalizacji</li> <li>• czas przyjmowania antybiotyków</li> <li>• preferencja sposobu leczenia/zadowolenie z terapii</li> <li>• profil bezpieczeństwa</li> <li>• tolerancja leczenia</li> <li>• obecność przeciwciał anty-rHuPH20</li> <li>• wpływ częstości infuzji fSClg na minimalne stężenie IgG</li> <li>• obecność swoistych przeciwciał przeciwko określonym patogenom na koniec terapii fSClg</li> </ul>			
<b>POPULACJA*</b>	<b>Dzieci (2 do &lt;18 lat)</b>	<b>Dorośli (<math>\geq 18</math> lat)</b>	<b>Ogółem</b>
<b>Liczba pacjentów</b>	26 <sup>a</sup>	63	89 <sup>bc</sup>
<b>Wiek w latach, mediana [zakres]</b>	11,0 [4–17]	49,0 [18–78]	36,0 [4–78]
<b>Odsetek mężczyzn [n/N (%)]</b>	15/26 (57,7)	31/63 (49,2)	46/89 (51,7)
<b>Odsetek dzieci (od 2 do &lt;18 lat) [n/N (%)]</b>	26/89 (29,2)		
<b>Diagnoza</b>	CVID (56,3%), hipogammaglobulinemia (19,5%), XLA (6,9%), niedobór podklasy IgG (4,6%), selektywne niedobory przeciwciał (SAD) (4,6%), zespół hiper IgM (2,3%), inna diagnoza <sup>d</sup> (5,7%)		
<b>Czas od zdiagnozowania choroby</b>	bd	bd	bd
<b>Schemat badania</b>			
IVlg lub fSClg → IVlg lub SClg			
Pacjenci po zakończeniu PT byli włączani do ET, w którym mogli kontynuować terapię fSClg lub IVIG. Trzy pierwsze infuzje fSClg podawano 1 raz w mies. Po tym okresie, w celu oceny wpływu częstości infuzji na minimalne stężenie IgG, pacjenci mieli możliwość stosowania fSClg co 2 tyg. przy użyciu połowy 4-tygodniowej dawki przez maksymalnie 4 mies. W końcowym etapie ET, podczas którego przez 48 tyg. monitorowano miano przeciwciał anty-rHuPH20, pacjenci mogli otrzymywać wyłącznie IVIG lub SClg (stosowane według uznania lekarza).			
<b>INTERWENCJA I KOMPparator</b>	<b>IVlg</b>	<b>fSClg</b>	
<b>Produkt leczniczy (stężenie)</b>	Gammagard Liquid (USA), Kiovig (Europa) (10%)	Gammagard Liquid (USA), Kiovig (Europa) (10%) w połączeniu z rekombinowaną hialuronidazą ludzką	
<b>Dawka miesięczna [mg/kg], średnia (SD)</b>	bd	624 (204) <sup>g</sup> (108% wcześniejszej dawki IVIG)	
<b>Częstość infuzji na miesiąc</b>	bd	1 w mies. (co 3–4 tyg.) przez pierwsze 3 infuzje, następnie opcjonalnie co 2 tyg. przy użyciu połowy 4-tygodniowej dawki przez max. 4 mies.	
<b>Okres interwencji</b>	bd	565,9 (211,8) <sup>g</sup> dni	
<b>Metodyka</b>			
<b>Kierunek obserwacji</b>	Prospektywne		
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IV A		

<b>Wasserman 2016 – badanie przedłużone (ET) [14–18]</b>	
<b>Metoda randomizacji</b>	brak
<b>Zaślepienie</b>	brak
<b>Utrata z badania (%)</b>	<p><b>Dzieci &lt; 18 lat:</b> 3/15 (20,0%) Opis prawidłowy</p> <p>fSClg: 2 – zakończenie badania przez sponsora w jednym z ośrodków; 1 – decyzja pacjenta o wycofaniu z badania)</p> <hr/> <p><b>Ogółem:</b> 16/66 (24,2%) Opis prawidłowy</p> <p>fSClg: 4 – decyzja pacjenta o wycofaniu z badania; 1 – zgon; 1 – przeszczep szpiku kostnego; 6 – zakończenie badania przez sponsora w jednym z ośrodków; 3 – zakończeniu badania podjęta przez ośrodek; 1 – zdarzenie niepożądane</p>
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd <sup>f</sup>
<b>Metoda analizy wyników</b>	Wszyscy pacjenci, dla których dostępne były dane dotyczące odpowiednich punktów końcowych
<b>Ocena wg kryteriów NICE</b>	7/8 pkt
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe
<b>Sponsor badania</b>	Baxter Healthcare Corporation

\* dane dla populacji z okresu skringingu na początek badania PT

a) 24 spośród 26 pacjentów otrzymywało fSClg podczas PT.

b) Spośród 89 pacjentów włączonych do badania 87 otrzymywało IVIG podczas PT, przy czym 31 pacjentów otrzymywało już IVIG oraz SCIG podawane bez hialuronidazy we wcześniejszym badaniu Wasserman 2011 [20], w badaniu Wasserman 2012 grupa ta otrzymywała jedynie leczenie fSClg (łącznie fSClg otrzymywało 83 pacjentów).

c) 66 pacjentów uczestniczyło w ET, z czego 63 kontynuowało przyjmowanie fSClg, w tym 15 pacjentów < 18 r.ż.

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

e) Średnia (SD).

f) Autorzy podają jedynie, że PT nie było zaprojektowane pod kątem porównania efektywności, gdyż okresy interwencji IVIg i fSClg znacznie się różniły.

g) Przeliczenie własne (dawka tygodniowa x 4 tygodnie).

### **Raport z badania 161101 [19]**

Prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe, badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej, oceniające tolerancję, bezpieczeństwo oraz inne parametry dotyczące infuzji fSClg u pacjentów z PNO.

<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku <math>\geq 2</math> lat;</li> <li>PNO zdiagnozowane wg kryteriów zgodnych z badaniem Conley 1999 [88] i wymagające substytucji Ig wg kryteriów IUIS;</li> <li>Terapia stałą dawką IgG, produktem innym niż firmy Baxter (Gammunex – IVIg, Hizentra/Privigen) przez <math>\geq 3</math> mies.;</li> <li>Stężenie IgG <math>&gt; 5</math> g/l podczas skringingu;</li> <li>Brak SBI w ciągu ostatnich 3 mies. poprzedzających skringing.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>WZW B / C, zakażenie HIV w wywiadzie lub pozytywny wynik testu na obecność HIV typu 1/2, HCV, antygenów Hbs podczas skringingu;</li> <li>Aktywna infekcja leczona antybiotykoterapią podczas skringingu</li> <li>Przyjmowanie ciągłej antybiotykoterapii ogólnoustrojowej w dawce wystarczającej do leczenia / zapobiegania infekcjom bakteryjnym</li> <li>ALT/AST <math>&gt; 2,5</math>xULN, klirens kreatyniny <math>&lt; 60\%</math> normy zgodnej z płcią i wiekiem, ciężka neutropenia (ANC <math>\leq 500/\text{mm}^3</math>)</li> <li>Otrzymywanie terapii antykoagulacyjnej, epizody zakrzepowe lub anemia sierpowata z przełomem w ciągu 12 mies. poprzedzających skringing lub trombofilia w wywiadzie</li> <li>Zdiagnozowany nowotwór złośliwy lub jego obecność w przeszłości chyba, że okres wolny od choroby jest dłuższy niż 5 lat</li> <li>Nadmierna utrata białka (enteropatia z utratą białek, zespół nerczycowy)</li> <li>Anemia wykluczająca możliwość flebotomii</li> <li>Ciężkie zapalenie skóry</li> <li>Nadwrażliwość na terapię IgG</li> <li>Niedobór IgA <math>&lt; 0,07</math> g/l z obecnością przeciwciał anti-IgA</li> <li>Alergia na hialuronidazę</li> <li>Zaburzenia zakrzepowe lub liczba płytek krwi <math>&lt; 20\,000/\mu\text{l}</math> lub według opinii lekarza znaczące ryzyko zwiększonego krwawienia lub wystąpienia siniaków w wyniku stosowania terapii s.c.</li> <li>Stężenie białka całkowitego <math>&gt; 9</math> g/dl lub szpiczak mnogi lub makroglobulinemia lub gammopatia monoklonalna</li> </ol>

### **Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy punkt końcowy:**

## Raport z badania 161101 [19]

- układowe AE związane z leczeniem (z wykluczeniem infekcji)

**Pozostałe:**

- pozostałe AE
- tolerancja leczenia
- częstość infekcji (ogółem i SBI),
- nieobecność w szkole/pracy lub dni, w których pacjent nie jest zdolny do prowadzenia normalnej aktywności
- czas przyjmowania antybiotyków
- czas, liczba i powód hospitalizacji
- liczba nieplanowanych wizyt lekarskich z powodu infekcji lub innej choroby
- parametry dotyczące infuzji (liczba infuzji/mies., liczba miejsc podania na infuzję/mies., czas trwania infuzji, maksymalna szybkość wlewu)
- liczba tygodni do osiągnięcia ostatecznego interwału pomiędzy dawkami.

POPULACJA*	Ogółem
Liczba pacjentów	37
Wiek w latach, mediana [zakres]	bd
Odsetek mężczyzn [n/N (%)]	bd
Odsetek dzieci (od 2 do <18 lat) [n/N (%)]	bd
Diagnoza	bd
Czas od zdiagnozowania choroby	bd

## Schemat badania

fSClg (*ramp-up*) → fSClg (faza podstawowa) → IVIg/SClg (*safety follow up*)

Badanie składało się z 3 faz: 1) faza *ramp-up* trwająca 3 tygodnie, podczas której miała miejsce adaptacja do dużych dawek fSClg; 2) faza podstawowa, podczas której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo fSClg stosowanej przez okres do 6 miesięcy; 3) faza dodatkowa, w której stosowano wyłącznie IVIg/SClg przez okres 6–12 mies.

INTERWENCJA I KOMPparator	fSClg	IVIg/SClg
Produkt leczniczy (stężenie)	SClg w połączeniu z rekombinowaną hialuronidazą ludzką (10%)	Gammagard Liquid (10%)
Dawka miesięczna [mg/kg], średnia (SD)	Dawka odpowiadająca w 100% (±5%) dawce IVIg/SClg sprzed badania	IVIg – 100% (±5%) dawki stosowanej we wcześniejszych fazach badania SClg – 137% (±5%) dawki stosowanej we wcześniejszych fazach badania
Częstość infuzji na miesiąc	Faza 1: 1. infuzja po 1 tyg., następnie 2. infuzja po 2 tyg. Faza 2: 1 (co 3–4 tyg.)	IVIg – 1 (co 3–4 tyg.) SClg – 4 (co tydzień)
Okres interwencji	Faza 1 – 3 tyg. Faza 2 – max 6 mies.	Pacjenci ze stężeniem przeciwciał anty-rHuPH20: • <160 max 6 mies. • ≥160 max 12 mies.

## Metodyka

Kierunek obserwacji	Prospektywny
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A
Metoda randomizacji	brak
Zaślepienie	brak
Utrata z badania (%)	fSClg: 11/37 (29,8%) Faza 1: 1/37 (2,7%) Faza 2: 10/37 (27,0%) Opis nieprawidłowy (brak przyczyn utraty)
	IVIg/SClg: 1/26 (3,8%) Opis nieprawidłowy (brak przyczyn utraty)

Raport z badania 161101 [19]	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	bd
Ocena wg kryteriów NICE	6/8 pkt
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	Baxter Healthcare Corporation

## A.2.2. Porównanie SCIg vs IVIg

### Badania RCT

Chapel 2000 [20]		
Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte, skrzyżowane badanie kliniczne, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii substytucyjnej za pomocą Ig podawanych dożylnie i podskórnie u pacjentów z PNO.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. PNO wg kryteriów WHO;</li> <li>2. Wiek &gt; 13 lat;</li> <li>3. Pacjenci wcześniej nieleczeni, u których substytucyjna terapia Ig jest wskazana;</li> <li>4. Pacjenci przyjmujący wcześniej profilaktycznie Ig.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Istotna trombocytopenia (płytki krwi &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l);</li> <li>2. Wysokie stężenie przeciwciał anti-IgA (miano &gt; 1:8192);</li> <li>3. Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych po podaniu produktów krwiopochodnych (włączając Ig) w ciągu ostatnich 2 lat.</li> </ol>	
Oceniane punkty końcowe		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba infekcji i ich ciężkość w ciągu 2 okresów leczenia (I-rzędowy PK),</li> <li>• Czas trwania infekcji,</li> <li>• Nieobecność w szkole/pracy z powodu infekcji,</li> <li>• Satysfakcja z leczenia,</li> <li>• Profil bezpieczeństwa,</li> <li>• Utrata pacjentów z badania</li> </ul>		
POPULACJA	IVIg	SCIg
Liczba pacjentów	27	30
Wiek w latach, średnia [zakres]	44 [18–67]	
Odsetek mężczyzn [n/N (%)]	10/30 (33,3)	
Odsetek dzieci [n/N (%)]	0/30 (0)	
Diagnoza	CVID (60,0%), izolowany niedobór podklas IgG (33,3%), selektywny niedobór przeciwciał (6,7%)	
Czas od zdiagnozowania choroby	bd	
Schemat badania		
IVIg → SCIg vs SCIg → IVIg		
Badanie skrzyżowane, pacjenci po randomizacji przez rok otrzymywali IVIg lub SCIg, a następnie przez kolejny rok otrzymywali odpowiednio SCIg lub IVIg		
INTERWENCJA I KOMPparator	IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)	Endobulin (5%)	Gammabulin (16%)
Średnia dawka miesięczna [mg/kg]	400 (UK) / 600 (Szwecja)	400 (UK) / 600 (Szwecja)
Częstość infuzji na miesiąc	1–2 (UK) / 2 (Szwecja)	4 (UK) / 2 (Szwecja)

Chapel 2000 [20]		
Okres interwencji	12 mies.	12 mies.
METODYKA		
Typ i podtyp badania wg AOTM	II A	
Metoda randomizacji	brak opisu metody	
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne	
Zaślepienie	Brak	
Utrata z badania	IVIg 4/27 (14,8%) Opis prawidłowy (1 – wycofanie z powodu obawy przed infekcją wirusową; 1 – preferowana terapia SCIg; 2 – niedostępność preparatu IVIg)	SCIg 4/30 (13,3) Opis prawidłowy (1 – układowe reakcje niepożądane; 1 – ból w miejscu iniekcji; 1 – nawracające miejscowe reakcje niepożądane; 1 – preferowana terapia IVIg)
Testowana hipoteza	Równoważności ( <i>equivalence</i> )	
Metoda analizy wyników	mITT (pacjenci, którzy rozpoczęli obie fazy badania)	
Ocena wiarygodności badania / ryzyka błędu systematycznego	Narzędzie Cochrane Collaboration	<b>proces randomizacji:</b> niejasne ryzyko <b>ukrycie kodu alokacji:</b> niejasne ryzyko <b>zaślepienie pacjentów i personelu medycznego:</b> wysokie ryzyko <b>zaślepienie oceny wyników:</b> wysokie ryzyko <b>kompletność danych:</b> niskie ryzyko <b>selektywne raportowanie wyników:</b> niskie ryzyko <b>inne:</b> niskie ryzyko
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Sponsor badania	Baxter Hyland Immuno, Biomed	

Desai 2009 [21]		
Randomizowane, jednoośrodkowe, otwarte, skrzyżowane badanie kliniczne, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii substytucyjnej za pomocą Ig podawanych dożylnie i podskórnym u pacjentów z PNO.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1. Pacjenci z PNO	bd	
Oceniane punkty końcowe		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba ciężkich infekcji bakteryjnych (I-rzędowy PK),</li> <li>• Stężenie IgG,</li> <li>• Satysfakcja pacjenta,</li> <li>• Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>		
POPULACJA	IVIg	SCIg
Liczba pacjentów	12	
Wiek w latach, średnia [zakres]	29 [5–59]	
Odsetek mężczyzn [n/N (%)]	bd	
Odsetek dzieci [n/N (%)]	bd	
Diagnoza	bd	
Czas od zdiagnozowania choroby	bd	

Desai 2009 [21]		
Schemat badania		
IVIg → SCIg vs SCIg → IVIg		
Badanie skrzyżowane, pacjenci po randomizacji przez 6 mies. otrzymywali IVIg lub SCIg, a następnie przez kolejne 6 mies. otrzymywali odpowiednio SCIg lub IVIg		
INTERWENCJA I KOMPARATOR	IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)	Gamunex (10%)	
Dawka miesięczna [mg/kg]	Zgodna z wcześniejszą terapią Ig	
Częstość infuzji na miesiąc	Zgodnie z wcześniejszą terapią	4-8
Okres interwencji	6 mies.	6 mies.
METODYKA		
Typ i podtyp badania wg AOTM	II A	
Metoda randomizacji	brak opisu metody	
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne	
Zasłepienie	Brak	
Utrata z badania [%]	1/12 (8,3%); niejasny opis (1 – zajście w ciążę; nie określono czy pacjent wycofał się z badania w fazie IVIg czy SCIg)	
Testowana hipoteza	bd	
Metoda analizy wyników	mITT (wszyscy pacjenci, którzy pozostali w badaniu)	
Ocena wiarygodności badania / ryzyka błędu systematycznego	Narzędzie Cochrane Collaboration	<b>proces randomizacji:</b> niejasne ryzyko <b>ukrycie kodu alokacji:</b> niejasne ryzyko <b>zasłepienie pacjentów i personelu medycznego:</b> wysokie ryzyko <b>zasłepienie oceny wyników:</b> wysokie ryzyko <b>kompletność danych:</b> niejasne ryzyko <b>selektywne raportowanie wyników:</b> niskie ryzyko <b>inne:</b> niejasne ryzyko
Lokalizacja badania	Jednoośrodkowe	
Sponsor badania	Talecris Biotherapeutics Inc.	

## Badania nRCT

Rider 2017 [24]		
Retrospektywne badanie ankietowe, przeprowadzone u pacjentów zidentyfikowanych na podstawie rejestru, oceniające wpływ drogi podania (IVIg lub SCIg) i/lub miejsca prowadzenia terapii substytucyjnej za pomocą Ig na jakość życia u pacjentów z PNO.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1. Dorośli pacjenci z PNO lub rodzice/opiekunowie osób chorujących na PNO 2. Pacjenci znajdujący się w rejestrze IDF 2013 National Patient Survey, zidentyfikowani jako aktualnie stosujący terapię substytucyjną Ig	-	
Oceniane punkty końcowe		
• Jakość życia (SF-12v2)		
POPULACJA	IVIg <sup>a</sup>	SCIg (w warunkach domowych)
Liczba pacjentów	945	
Wiek w latach, mediana (zakres)	52,9 (18–82)	

Rider 2017 [24]		
Odsetek mężczyzn [n/N (%)]	22	
Odsetek dzieci [n/N (%)]	0	
Diagnoza	CVID (100%)	
Czas od zdiagnozowania choroby, (zakres)	bd	
Schemat badania		
IVlg vs SClg		
Pacjenci z PNO (całkowita liczba 4000) zostali wybrani z bazy danych IDF i poproszeni o wypełnienie i odesłanie kwestionariusza. Wyniki opracowano na podstawie 945 wypełnionych ankiet.		
INTERWENCJA I KOMPparator	IVlg <sup>a</sup>	SClg
Produkt leczniczy (stężenie)	bd	bd
Dawka miesięczna [mg/kg], mediana	bd	bd
Częstość infuzji na miesiąc	80% - 4 (1 raz w tyg.), 10% - 8 (2 razy w tyg.), 10% - z różną częstością	84% - ok. 1 (co 3-4 tyg.), 7,6% - 2 (co 2 tyg.), 3,5% - od 4 do 12 (1-3 razy w tyg.) 5% - < 1
Okres interwencji, średnia (SD)	bd	
Metodyka		
Kierunek obserwacji	Retrospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV C	
Metoda randomizacji	brak	
Zaślepienie	brak	
Utrata z badania (%)	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	n/d	
Metoda analizy wyników	bd	
Ocena wg kryteriów NICE	6/8 pkt	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Sponsor badania	Baxalta US Inc/Shire	
a) Do badania kwalifikowano pacjentów stosujących IVlg w warunkach domowych, szpitalnych, centrach infuzji oraz innych. Do analizy klinicznej włączono 3 podgrupy pacjentów: stosujących IVlg w warunkach szpitalnych, centrach infuzji oraz innych (z wykluczeniem stosowania IVlg w domu).		
Bienvenu 2016 [23]		
Prospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, oceniające wpływ drogi podania (IVlg lub SClg) i/lub miejsca prowadzenia terapii substytucyjnej za pomocą Ig na satysfakcję z leczenia i jakość życia u pacjentów z PNO.		
(w analizie klinicznej przedstawiono wyniki wyłącznie dla grupy pacjentów stosujących IVlg w warunkach szpitalnych)		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1. Pacjenci z PNO, otrzymujący w momencie kwalifikacji do badania terapię substytucyjną za pomocą Ig przez $\geq 3$ mies. i planujący jej stosowanie przez $\geq 12$ mies.	1. Pacjenci uczestniczący w badaniu klinicznym	
2. Wiek $\geq 15$ lat		



<b>Bienvenu 2016 [23]</b>		
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Satysfakcja z leczenia (LQI)</li> <li>• Jakość życia (SF-36 v2)</li> <li>• Przestrzeganie zaleceń lekarskich</li> <li>• Preferencja sposobu leczenia</li> <li>• Infekcje (liczba, rodzaj, ciężkość)</li> <li>• Stężenie IgG</li> </ul>		
<b>POPULACJA</b>	<b>IVIg (w warunkach domowych lub szpitalnych)</b>	<b>SCIg (w warunkach domowych)</b>
<b>Liczba pacjentów</b>		116 <sup>a</sup>
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>		41,8 (17,5)
<b>Odsetek mężczyzn [n/N (%)]</b>		51/116 (44,0)
<b>Odsetek dzieci [n/N (%)]</b>		bd
<b>Diagnoza</b>	CVID (65,5%), hipogammaglobulinemia (7,8%), XLA (4,3%), agammaglobulinemia (0,9%), zespół SCID (3,4%), niedobór podklasy IgG z nawracającymi infekcjami (10,3%) i inne (7,8%)	
<b>Czas od zdiagnozowania choroby, średnia (SD)</b>		10,2 (9,9) lat
<b>Schemat badania</b>		
POCZĄTEK BADANIA → IVIg (warunki domowe/szpitalne) lub SCIg (warunki domowe) – możliwość przejścia pomiędzy IVIg/SCIg oraz miejsca prowadzenia terapii wg uznania lekarza prowadzącego.		
<b>INTERWENCJA I KOMPARATOR</b>	<b>IVIg (warunki szpitalne)</b>	<b>SCIg</b>
<b>Produkt leczniczy (stężenie)</b>	bd	bd
<b>Dawka miesięczna [mg/kg], mediana</b>	571	428
<b>Częstość infuzji na miesiąc</b>	bd	bd
<b>Okres interwencji, średnia (SD)</b>		12,6 mies. (3,6)
<b>Metodyka</b>		
<b>Kierunek obserwacji</b>	Prospektywny	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IV C	
<b>Metoda randomizacji</b>	brak	
<b>Zaślepienie</b>	brak	
<b>Utrata z badania (%)</b>	bd	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	n/d	
<b>Metoda analizy wyników</b>	bd	
<b>Ocena wg kryteriów NICE</b>	6/8 pkt	
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe	
<b>Sponsor badania</b>	bd	

a) W momencie kwalifikacji do badania, spośród 116 pacjentów, 46 otrzymywało IVIg w warunkach szpitalnych i 57 SCIg w warunkach domowych.

IDF 2008 [22]		
Retrospektywne badanie opinii i preferencji pacjentów otrzymujących leczenie IVIg lub SCIg.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1. Pacjenci lub opiekunowie/rodzice pacjentów wybranych losowo z bazy danych IDF, aktualnie leczeni preparatami immunoglobulin (IVIg lub SCIg)	bd	
Oceniane punkty końcowe		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• skuteczność leczenia,</li> <li>• tolerancja leku,</li> <li>• działania niepożądane</li> </ul>		
POPULACJA	IVIg	SCIg
Liczba pacjentów	716	239
Wiek w latach	bd	bd
Odsetek mężczyzn [n/N (%)]	39 <sup>a</sup>	
Odsetek dzieci [n/N (%)]	18 <sup>b</sup>	
Diagnoza	CVID (77%), agammaglobulinemia (9%), SCID (2%), niedobór IgA (2%), zespół hiper IgM (1%), niedobór podklas Ig (9%), inna diagnoza (3%)	
Czas od zdiagnozowania choroby	bd	bd
INTERWENCJA I KOMPparator	IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)	bd	bd
Dawka miesięczna [mg/kg]	bd	bd
Częstość infuzji na miesiąc	bd	bd
Okres interwencji	bd	bd
Schemat badania		
IVIg vs SCIg		
Pacjenci z PNO (całkowita liczba 2500) zostali losowo wybrani z bazy danych IDF. Osoby wybrane do badania zostały poproszone o wypełnienie i odesłanie kwestionariusza. Wyniki opracowano na podstawie 1030 wypełnionych ankiet		
METODYKA		
Kierunek obserwacji	Retrospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV C	
Metoda randomizacji	brak	
Zaślepienie	brak	
Utrata z badania (%)	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	bd	
Ocena wg kryteriów NICE	5/8 pkt	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Sponsor badania	Talecris Biotherapeutics	

a) Odsetek mężczyzn w grupie 1030 pacjentów

b) Odsetek dzieci w grupie 1030 pacjentów

**Borte 2017 [28, 63]**

Prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe, badanie jednoramienne, w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo, tolerancję i farmakokinetykę wysoko skoncentrowanego, 20% preparatu SCIg względem wcześniejszej terapii IVIg lub SCIg; w analizie klinicznej przedstawiono wyniki wyłącznie dla grupy pacjentów stosujących uprzednio IVIg.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci w wieku <math>\geq 2</math> lat;</li> <li>2. PNO zdiagnozowane wg kryteriów zgodnych z badaniem Conley 1999 [88] i wymagające substytucji Ig wg kryteriów IUIS</li> <li>3. Terapia IgG przez <math>\geq 3</math> mies. w dawce 300–1000 mg/kg/mies.</li> <li>4. Stężenie IgG <math>&gt; 5</math> g/l podczas skriningu</li> <li>5. Brak SBI w ciągu ostatnich 3 mies. poprzedzających skrinig</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. WZW B / C lub pozytywny wynik testu na obecność HIV w historii choroby</li> <li>2. Infekcja i/lub przyjmowanie antybiotyków</li> <li>3. ALT/AST <math>&gt; 2,5 \times \text{ULN}</math>, klirens kreatyniny <math>&lt; 60\%</math> normy zgodnej z płcią i wiekiem, ciężka neutropenia</li> <li>4. Obecność w historii choroby: epizodów zakrzepowych, nowotworu złośliwego, nadmiernej utraty białka, ciężkiego zapalenia skóry, nadwrażliwości na terapię IgG, niedoboru IgA <math>&lt; 0,07</math> g/l z obecnością przeciwciał anti-IgA i nadwrażliwością na terapię IgA</li> </ol>

**Oceniane punkty końcowe**

- Częstość SBI (pierwszorzędowy punkt końcowy)
- Ogólna częstość infekcji
- Epizody gorączki ( $\geq 38^\circ\text{C}$ )
- Nieobecność w szkole/pracy
- Liczba nieplanowanych wizyt lekarskich
- Czas i liczba hospitalizacji
- Preferencja sposobu leczenia/zadowolenie z terapii
- Profil bezpieczeństwa
- Tolerancja leczenia

POPULACJA	IVIg	SCIg
<b>Liczba pacjentów</b>		49 <sup>a</sup>
<b>Wiek w latach, mediana [zakres]</b>		17,0 [2–67]
<b>Odsetek mężczyzn [n/N (%)]</b>		30/49 (61,2)
<b>Odsetek dzieci (od 2 do &lt;18 lat) [n/N (%)]</b>		25/49 (51,0)
<b>Diagnoza</b>	CVID (65,3%), hipogammaglobulinemia (4,1%), XLA (18,4%), selektywne niedobory przeciwciał (SAD) (2,0%), SAD podklasy IgG (4,1%), zespół hiper IgM (4,1%), niedobór podklasy IgG i IgM (2,0%)	
<b>Czas od zdiagnozowania choroby</b>	bd	

**Schemat badania**

POCZĄTEK BADANIA → 10% IVIg lub 16% SCIg → 20% SCIg

W pierwszym okresie badania, pacjenci otrzymywali 10% IVIg przez 13 tygodni lub 16% SCIg przez 12 tygodni. Następnie w drugim okresie badania, wszystkim pacjentom podawano 20% SCIg przez 52 tygodnie.

INTERWENCJA I KOMPparator	IVIg	SCIg	
<b>Produkt leczniczy (stężenie)</b>	Kiovig (10%)	Subcuvia (16%)	SCIg (20%)
<b>Dawka miesięczna [mg/kg], średnia (SD)</b>	bd	bd	500 (168) <sup>b</sup>
<b>Częstość infuzji na miesiąc</b>	1 (co 3–4 tyg.)	2–4 (co 1–2 tyg.)	4 (1 raz w tyg.)
<b>Okres interwencji</b>	13 tyg.	12 tyg.	358 dni [127,0–399] <sup>c</sup>

**Metodyka**

<b>Kierunek obserwacji</b>	Prospektywny
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IV A

<b>Borte 2017 [28, 63]</b>			
<b>Metoda randomizacji</b>	brak		
<b>Zaslepienie</b>	brak		
	<b>Dzieci &lt; 12 lat</b> 0/13 (0%) Opis prawidłowy	n/d	n/d
<b>Utrata z badania (%)</b>	<b>Ogółem</b> 5/49 (10,2%) Opis prawidłowy	IVIg/SCIg (1 – ciąża)	SCIg (1 – wycofanie z powodu raportowanego bólu podczas i po podaniu SCIg; 1 – brak chęci stosowania SCIg; 1 – wycofanie z powodu zbyt dużej uciążliwości związanej z koniecznością stawiania się w ośrodku prowadzącym badanie; 1 – brak pomiaru punktów końcowych)
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd		
<b>Metoda analizy wyników</b>	ITT		
<b>Ocena wg kryteriów NICE</b>	7/8 pkt		
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe		
<b>Sponsor badania</b>	Baxalta (będąca częścią Shire)		

- a) Spośród 49 pacjentów, 33 otrzymywało IVIg w pierwszym okresie badania; w drugim okresie badania 48 pacjentów stosowało 20% SCIg.  
b) Przeliczenie własne (dawka tygodniowa x 4 tygodnie).  
c) Mediana [zakres].

<b>Karakoc Aydiner 2016 [44]</b>	
Retrospektywne badanie oceniające skuteczność, dostosowanie dawki oraz bezpieczeństwo SCIg przeprowadzone przy użyciu danych zebranych w dokumentacji medycznej pacjentów z PNO.	
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>
1. Pacjenci z PNO, którzy otrzymywali terapię SCIg	1. bd
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie IgG</li> <li>• Infekcje</li> <li>• Działania niepożądane</li> <li>• Satysfakcja z leczenia</li> <li>• Dawkowanie, czas pomiędzy dawkami, czas trwania, miejsce i metoda podawania terapii SCIg</li> </ul>	
<b>POPULACJA</b>	<b>IVIg/SCIg</b>
<b>Liczba pacjentów</b>	16 <sup>a</sup>
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	10,5 (10,3)
<b>Odsetek mężczyzn [n/N (%)]</b>	9/16 (56,3)
<b>Odsetek dzieci [n/N (%)]</b>	bd
<b>Diagnoza</b>	CID (37,5%), CVID (18,8%), niesklasyfikowana hipogammaglobulinemia (18,8%), zespół DiGeorge'a (12,5%), zespół ataksja-teleangiectazja (6,3%), SCID (6,3%)
<b>Czas od zdiagnozowania choroby</b>	bd
<b>Schemat badania</b>	
IVIg/brak terapii IgG → SCIg → POCZĄTEK BADANIA	
W badaniu analizowano dane zebrane w dokumentacji medycznej dotyczące pacjentów otrzymujących SCIg. Pacjenci otrzymywali uprzednio terapię IVIg, z wyjątkiem 1 nieleczzonego wcześniej pacjenta, który bezpośrednio rozpoczął terapię SCIg.	

<b>Karakoc Aydiner 2016 [44]</b>		
<b>INTERWENCJA I KOMPparator</b>	<b>IVIg</b>	<b>SCIg</b>
<b>Produkt leczniczy (stężenie)</b>	bd (5–10%)	Gamunex-C (10%)
<b>Dawka pojedyncza [mg/kg], zakres</b>	330–1250 <sup>b</sup>	30–430 <sup>c</sup>
<b>Częstość infuzji na miesiąc</b>	1–2 (co 2–4 tyg.)	2–4 (co 1–2 tyg.)
<b>Okres interwencji</b>	bd	10 mies.
<b>Metodyka</b>		
<b>Kierunek obserwacji</b>	Retrospektywny	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IV A	
<b>Metoda randomizacji</b>	brak	
<b>Zaślepienie</b>	brak	
<b>Utrata z badania (%)</b>	bd	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd	
<b>Metoda analizy wyników</b>	bd	
<b>Ocena wg kryteriów NICE</b>	4/8 pkt	
<b>Lokalizacja badania</b>	Jednośrodkowe	
<b>Sponsor badania</b>	Brak wsparcia finansowego ze źródeł komercyjnych	
<p>a) Spośród 16 pacjentów otrzymujących SCIg 15 otrzymywało uprzednio IVIg, a 1 pacjent nie był wcześniej leczony terapią substytucyjną IgG.  b) Dawka podawana co 2–4 tygodnie.  c) Dawka podawana co 1–2 tygodnie.</p>		
<b>Heilmall 2016 [39, 40]</b>		
<p>Prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte badanie jednoramienne, w którym oceniano farmakokinetykę, bezpieczeństwo i tolerancję terapii IVIg i SCIg u pacjentów pediatrycznych z PNO.</p>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci w wieku 2–16 lat</li> <li>2. Potwierdzona diagnoza PNO</li> <li>3. Otrzymywanie terapii substytucyjnej IgG</li> <li>4. Stężenie IgG <math>\geq</math> 5 mg/ml w momencie skriningu</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Obecność schorzeń mogących powodować wtórne niedobory odporności</li> <li>2. Stosowanie immunosupresantów, leków immunomodulujących lub kortykosteroidów (<math>&gt;</math> 1 mg/kg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika przez <math>&gt;</math> 30 dni)</li> <li>3. Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze na poziomie <math>\geq</math>90 percentyla dla danego wieku i wzrostu</li> <li>4. Zaburzenia krzepnięcia krwi w wywiadzie lub pęcherzowa choroba skóry</li> </ol>	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Farmakokinetyka,</li> <li>• Stężenie IgG,</li> <li>• Infekcje,</li> <li>• Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>		
<b>POPULACJA</b>	<b>IVIg</b>	<b>SCIg</b>
<b>Liczba pacjentów</b>	12 <sup>a</sup>	
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	10,8 (3,7)	
<b>Odsetek mężczyzn [n/N (%)]</b>	7/12 (58,3)	
<b>Odsetek dzieci [n/N (%)]</b>	12/12 (100)	

Heilmall 2016 [39, 40]		
<b>Diagnoza</b>	bd	
<b>Czas od zdiagnozowania choroby, średnia (SD)</b>	3,7 (2,9) lat	
Schemat badania		
POCZĄTEK BADANIA → IVIg → SCIg		
Pacjenci zostali podzieleni na 3 grupy:		
1) Stosujący IVIg (w tym Gamunex-C) w niestalej dawce ( $\geq 12$ tyg.) lub w dawce innej niż 200–600 mg/kg lub z częstością infuzji inną niż co 3–4 tyg. lub w inny sposób niż dożylnie (podskórnie lub domięśniowo);		
2) Stosujący IVIg (inne niż Gamunex-C) w stałej dawce co 3–4 tyg.;		
3) Stosujący IVIg (Gamunex-C) $\geq 12$ tyg. w stałej dawce 200–600 mg/kg co 3–4 tyg.		
Pacjenci z grupy 1 i 2 brali udział w fazie wstępnej badania otrzymując Gamunex-C i.v. odpowiednio przez 16 lub 12 tyg. Następnie wszyscy pacjenci otrzymywali dwie infuzje IVIg, a następnie byli przełączani na terapię SCIg podawaną przez okres 12 tyg.		
INTERWENCJA I KOMPparator	IVIg	SCIg
<b>Produkt leczniczy (stężenie)</b>	Gamunex-C (10%)	
<b>Dawka miesięczna [mg/kg]</b>	200–600 mg/kg	200–600 mg/kg (x1,37)
<b>Częstość infuzji na miesiąc</b>	1 (co 3–4 tyg.)	4 (raz w tyg.)
<b>Okres interwencji, średnia</b>	4,5 tyg.	11,03 tyg.
Metodyka		
<b>Kierunek obserwacji</b>	Prospektywny	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IV A	
<b>Metoda randomizacji</b>	brak	
<b>Zaślepienie</b>	brak	
<b>Utrata z badania (%)</b>	IVIg 2/13 (15,4) Opis prawidłowy (1 – wystąpienie SAE po skriningu, lecz przed podaniem terapii; 1 – naruszenie protokołu badania)	SCIg 1/11 (9,1%) Opis prawidłowy (1 – ból w miejscu iniekcji)
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Skuteczność: w odniesieniu do pacjentów, którzy przyjęli IVIg (Gamunex) i dla których dostępne były pomiary końcowe; Bezpieczeństwo: w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy przyjęli IVIg (Gamunex)	
<b>Ocena wg kryteriów NICE</b>	7/8 pkt	
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe	
<b>Sponsor badania</b>	Grifols Therapeutics Inc.	

a) Spośród 13 pacjentów w fazie skriningu, do badania zakwalifikowano 12 pacjentów, jednak 1 nie ukończył fazy wstępnej badania, w związku z tym do analizy włączono 11 pacjentów w fazie IVIg. Dodatkowo 1 pacjent nie ukończył fazy badania, w którym stosowano SCIg, w związku z tym do analizy dla tej fazy włączono 10 pacjentów.

<b>Bal 2015 [25]</b>		
Prospektywne, obserwacyjne, otwarte badanie jednoramienne, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii IVIg podawanych w warunkach szpitalnych i SCIg stosowanych w domu u pacjentów pediatrycznych z PNO.		
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>	
1. Pacjenci w wieku 2–18 lat z PNO	bd	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba infekcji dróg oddechowych</li> <li>• Stężenie IgG,</li> <li>• Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>		
<b>POPULACJA</b>	<b>IVIg</b>	<b>SCIg</b>
<b>Liczba pacjentów</b>	18	
<b>Wiek w latach</b>	2–18	
<b>Odsetek mężczyzn [n/N (%)]</b>	bd	
<b>Odsetek dzieci [n/N (%)]</b>	18/18 (100)	
<b>Diagnoza</b>	hipogammaglobulinemia (44%), niedobór podklasy IgG (42%), agammaglobulinemia (12%), SCID (2%)	
<b>Czas od zdiagnozowania choroby</b>	bd	
<b>Schemat badania</b>		
POCZĄTEK BADANIA → IVIg → SCIg		
Początkowo pacjenci otrzymywali terapię IVIg w warunkach szpitalnych co 4 tyg., następnie byli przełączani na terapię SCIg podawaną w warunkach domowych podawaną 1 raz w tyg.		
<b>INTERWENCJA I KOMPparator</b>	<b>IVIg</b>	<b>SCIg</b>
<b>Produkt leczniczy (stężenie)</b>	Kiovig / Octagam (bd)	Subcuvia (bd)
<b>Dawka miesięczna [mg/kg]</b>	400	400
<b>Częstość infuzji na miesiąc</b>	1 (co 4 tyg.)	4 (raz w tyg.)
<b>Okres interwencji</b>	bd	bd
<b>Metodyka</b>		
<b>Kierunek obserwacji</b>	Prospektywny / retrospektywny	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IV A	
<b>Metoda randomizacji</b>	brak	
<b>Zaślepienie</b>	brak	
<b>Utrata z badania (%)</b>	bd	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd	
<b>Metoda analizy wyników</b>	bd	
<b>Ocena wg kryteriów NICE</b>	3/8 pkt	
<b>Lokalizacja badania</b>	Jednoośrodkowe	
<b>Sponsor badania</b>	Brak wsparcia finansowego ze źródeł komercyjnych	

<b>Knutsen 2015 [26]</b>		
Prospektywne, badanie nierandomizowane, w którym oceniano korelację pomiędzy poziomem przeciwciał przeciwko <i>Streptococcus pneumoniae</i> , a wynikami klinicznymi u pacjentów otrzymujących terapię IVIg lub SCIg.		
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>	
1. Pacjenci z PNO otrzymujący IVIg lub SCIg	bd	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstość infekcji (ogólna i SBI)</li> <li>• Stężenie przeciwciał przeciwko <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> </ul>		
<b>POPULACJA</b>	<b>IVIg</b>	<b>SCIg</b>
<b>Liczba pacjentów</b>	11	13
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	10,9 (6,1)	13,7 (4,5)
<b>Odsetek mężczyzn [n/N (%)]</b>	9/11 (81,8)	13/13 (100)
<b>Odsetek dzieci [n/N (%)]</b>	24/24 (100)	
<b>Diagnoza</b>	CVID (27,3%), XLA (18,2%), SAD (45,5%), potransplantacyjny zespół SCID (9,1%)	CVID (46,2%), XLA (30,8%), SAD (15,4%), potransplantacyjny zespół SCID (7,7%)
<b>Czas od zdiagnozowania choroby</b>	bd	
<b>Schemat badania</b>		
POCZĄTEK BADANIA → IVIg lub SCIg		
Do badania włączano pacjentów z PNO otrzymujących terapię IVIg lub SCIg		
<b>INTERWENCJA I KOMPparator</b>	<b>IVIg</b>	<b>SCIg</b>
<b>Produkt leczniczy (stężenie)</b>	Gamunex / Gammagard Liquid (10%)	Hizentra (20%)
<b>Dawka miesięczna [mg/kg], średnia (SD)</b>	668 (102)	603 (181)
<b>Częstość infuzji na miesiąc</b>	bd	
<b>Okres interwencji</b>	bd	
<b>Metodyka</b>		
<b>Kierunek obserwacji</b>	Prospektywny	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IV A	
<b>Metoda randomizacji</b>	brak	
<b>Zaślepienie</b>	brak	
<b>Utrata z badania (%)</b>	bd	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd	
<b>Metoda analizy wyników</b>	bd	
<b>Ocena wg kryteriów NICE</b>	4/8 pkt	
<b>Lokalizacja badania</b>	Jednośrodkowe	
<b>Sponsor badania</b>	CSL Behring	



Patel 2015 [53]		
Retrospektywne badanie jednoramienne, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo SCIg 20% (Hizentra) u pacjentów pediatrycznych (noworodków i dzieci <5 r.ż.) z PNO; w badaniu przeprowadzono porównanie SCIg 20% z uprzednio stosowaną terapią IVIg lub SCIg; w analizie klinicznej przedstawiono wyniki wyłącznie dla pacjentów stosujących uprzednio IVIg		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
1. Pacjenci z PNO otrzymujący >1 dawkę SCIg 20% przed ukończeniem 5 r.ż., niezależnie od rodzaju uprzednio stosowanej terapii substytucyjnej Ig		1. Pacjenci z utratą białka lub jednocześnie stosujący IVIg podczas leczenia SCIg 20%.
Oceniane punkty końcowe		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstość infekcji (ogólna i SBI)</li> <li>• Stężenie IgG</li> <li>• Profil bezpieczeństwa</li> <li>• Objętość i czas infuzji</li> <li>• Liczba miejsc wkłucia</li> <li>• Ocena parametrów wzrostu</li> </ul>		
POPULACJA		SCIg 20%
Liczba pacjentów		88 <sup>a</sup>
Wiek w latach, średnia [zakres]		2,83 [0,17–4,92]
Odsetek mężczyzn [n/N (%)]		53 (60)
Odsetek dzieci [n/N (%)]	od 0 do < 2 lat	34/88 (38,6)
	od 2 do < 5 lat	54/88 (61,4)
Diagnoza	Zespół SCID (16%), zespół hiper IgM (1%), delecja 22q11 (5,7%), zespół ataksja-teleangiektazja (AT) (2%), zespół Wiskotta-Aldrich (1%), nieokreślone CID (3,4%), CVID (6%), XLA (12,5%), niedobór podklasy IgG (2%), agammaglobulinemia (1%), izolowana hipogammaglobulinemia z nawracającymi infekcjami (28,4%), hipogammaglobulinemia z niedoborem specyficznych przeciwciał (9%), przem jająca hipogammaglobulinemia niemowląt (4,5%) i inne <sup>b</sup>	
Czas od zdiagnozowania choroby	bd	
Schemat badania		
IVIg, SCIg lub brak terapii Ig → SCIg 20% (>1 dawka) → POCZĄTEK BADANIA		
INTERWENCJA I KOMPparator	IVIg/SCIg	20% SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)	bd / Vivaglobin (16%)	Hizentra (20%)
Dawka miesięczna [mg/kg], mediana [zakres]	552	674 [260–2000]
Częstość infuzji na miesiąc	bd	4 (n=86), 8 (n=1), 12 (n=1)
Okres interwencji, średnia	bd	14,25 mies. (n=86); 10,25 mies. (n=1); 8 (n=1)
Metodyka		
Kierunek obserwacji	Retrospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A	
Metoda randomizacji	brak	
Zaślepienie	brak	
Utrata z badania (%)	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do wszystkich pacjentów	

<b>Patel 2015 [53]</b>	
<b>Ocena wg kryteriów NICE</b>	6/8 pkt
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe
<b>Sponsor badania</b>	CSL Behring

a) Spośród 88 pacjentów, 48 stosowało uprzednio IVIg, 24 SCIg, 16 nie otrzymywało wcześniej żadnej terapii substytucyjnej Ig.  
b) Zespół hiper IgE, zespół Nethertona

<b>Berger 2010 [29]</b>	
Prospektywne badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej, w którym oceniano leczenie SCIg względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali IVIg. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie.	
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci, którzy otrzymywali terapię IVIg przynajmniej przez 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania;</li> <li>Dostępne wyniki przynajmniej 2 badań stężenia IgG w wieku 3–66 lat</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Ostre infekcje w czasie bezpośrednio poprzedzającym rozpoczęcie badania;</li> <li>Leczenie preparatami krwiopochodnymi innymi niż immunoglobuliny (IV) w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>Neutropenia lub inny istotny klinicznie deficyt układu immunologicznego;</li> <li>Deficyt IgA z przeciwciałami anti-IgA;</li> <li>Anafilaksja lub inne ciężkie reakcje alergiczne na immunoglobuliny oraz wtórne niedobory odporności.</li> </ol>

<b>Oceniane punkty końcowe</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Jakość życia,</li> <li>infekcje,</li> <li>stężenie IgG,</li> <li>działania niepożądane.</li> </ul>

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

<b>Schemat badania</b>
IVIg → POCZĄTEK BADANIA → SCIg

Pacjenci z PNO, którzy byli leczeni IVIg rozpoczęli terapię SCIg w domu. Obserwacja prowadzona była przez 12 miesięcy

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

<b>METODYKA</b>	
<b>Kierunek obserwacji</b>	Prospektywno-retrospektywny
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IV A

<b>Berger 2010 [29]</b>	
<b>Metoda randomizacji</b>	brak
<b>Zaślepienie</b>	brak
<b>Utrata z badania (%)</b>	6/51 (11,8) Opis prawidłowy (2 – zdarzenie niepożądane; 2 – wycofanie zgody na udział w badaniu; 1 – utrata z okresu obserwacji; 1 – naruszenie protokołu badania)
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Metoda analizy wyników</b>	Pacjenci, którzy leczeni byli przez 12 miesięcy bez odstępstw od protokołu (populacja PP), wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (populacja FAS)
<b>Ocena wg kryteriów NICE</b>	5/8 pkt
<b>Lokalizacja badania</b>	Jednośrodkowe
<b>Sponsor badania</b>	bd

<b>Bezrodnik 2013 [30]</b>
Prospektywne obserwacyjne badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej, w którym oceniano leczenie SCIg względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali IVIg. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie.

<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>Leczenie za pomocą IVIg przez co najmniej 12 miesięcy w okresie poprzedzającym rekrutację do badania;</li> <li>Stabilne stężenie IgG <math>\geq</math> 500 mg/dl</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Chroniczne infekcje, włączając wirusowe zapalenie wątroby typu B i C oraz zakażenie wirusem HIV-1.</li> </ol>

#### Oceniane punkty końcowe

- Stężenie immunoglobulin w surowicy,
- ciężkie infekcje bakteryjne,
- AE,
- ogólny stan zdrowia.

<b>POPULACJA</b>	<b>IVIg/SCIg</b>
<b>Liczba pacjentów</b>	15
<b>Wiek w latach, średnia (SD) [zakres]</b>	10,6 (3,7) [5,2–17,2]
<b>Odsetek mężczyzn [n/N (%)]</b>	11/15 (73)
<b>Odsetek dzieci [n/N (%)]</b>	15/15 (100)
<b>Diagnoza</b>	CVID (33%); agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X (XLA) (20%), ciężka agammaglobulinemia (13%); selektywne niedobory przeciwciał (SAD) (33%)
<b>Czas od zdiagnozowania choroby</b>	bd

#### Schemat badania

IVIg → POCZĄTEK BADANIA → SCIg

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

<b>INTERWENCJA I KOMPparator</b>	<b>IVIg</b>	<b>SCIg</b>
<b>Produkt leczniczy (stężenie)</b>	bd	Beriglobina P (16%)
<b>Dawka miesięczna [mg/kg], średnia</b>	556 [420–870]	556 [420–724] <sup>a</sup>
<b>Częstość infuzji na miesiąc</b>	1	4

<b>Bezrodnik 2013 [30]</b>		
<b>Okres interwencji</b>	≥12 mies. (w analizie danych uwzględniono okres 36 tyg.)	36 tyg.
<b>METODYKA</b>		
<b>Kierunek obserwacji</b>	Prospektywno-retrospektywny	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IV A	
<b>Metoda randomizacji</b>	brak	
<b>Zaślepienie</b>	brak	
<b>Utrata z badania (%)</b>	2/15 (13) podczas otrzymywania SCIg Opis prawidłowy (1 – dyskomfort w miejscu podania; 1 – brak współpracy z pacjentem)	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Pacjenci, którzy otrzymali wszystkie iniekcje	
<b>Ocena wg kryteriów NICE</b>	6/8 pkt	
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe	
<b>Sponsor badania</b>	CLS Behring	

a) Przeliczenie własne (dawka tygodniowa x 4 tygodnie).

<b>Empson 2012 [31]</b>	
Prospektywne badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej, w którym oceniano leczenie SCIg względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali IVIg. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie.	
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci (kobiety i mężczyźni, wiek powyżej 3 roku życia) z XLA, CVID i hipogamaglobulinemią, otrzymujący terapię zastępczą immunoglobulinami w dawce 0,2-0,6 g/kg/miesiąc przez ostatnie 6 mies.;</li> <li>Pacjenci, u których stężenie IgG przed badaniem wynosił ≥5 g/L</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Czas od zdiagnozowania choroby poniżej 6 mies.;</li> <li>Nadwrażliwość lub poważne efekty niepożądane w trakcie poprzedzającej terapii z zastosowaniem immunoglobulin</li> <li>Terapia immunosupresyjna (niskie dawki steroidów, przyjmowane wziewnie lub doustnie np. prednizolon, zostały dopuszczone)</li> </ol>
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	

- Ciężkie infekcje bakteryjne,
- infekcje ogółem,
- nieobecności w pracy i szkole,
- jakość życia,
- zdarzenia niepożądane,
- parametry farmakokinetyczne,
- hospitalizacje.

<b>POPULACJA</b>	<b>IVIg/ SCIg</b>
<b>Liczba pacjentów</b>	35
<b>Wiek w latach, mediana [zakres]</b>	41,09 [8,3–67,7]
<b>Odsetek mężczyzn [n/N (%)]</b>	15/35 (42,9)
<b>Odsetek dzieci [n/N (%)]</b>	5/35 (14,3)
<b>Diagnoza</b>	CVID (94,3%), XLA (5,7%)
<b>Czas od zdiagnozowania choroby, mediana [zakres]</b>	6 [1–30] lat

**Empson 2012 [31]****Schemat badania**

IVIg → POCZĄTEK BADANIA → SCiG

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

INTERWENCJA I KOMPparator	IVIg	SCiG
Produkt leczniczy (stężenie)	bd	Evogam (16%)
Dawka miesięczna [g] mediana [zakres]	bd	26,8 [12–54] <sup>a</sup>
Częstość infuzji na miesiąc	1	4
Miejsce prowadzenia terapii	bd	dom
Okres interwencji	≥6 mies.	12 tyg. ( <i>wash-in / wash-out</i> ) + 24 tyg. ocena skuteczności
METODYKA		
Kierunek obserwacji	Prospektywno-retrospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A	
Metoda randomizacji	brak	
Zaślepienie	brak	
Utrata z badania (%)	Brak utraty z badania	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	Pacjenci, którzy odbyli wszystkie wyznaczone w badaniu wizyty i nie mieli istotnych zmian w protokole (populacja PP), pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku (populacja ITT)	
Ocena wg kryteriów NICE	6/8 pkt	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Sponsor badania	CSL Limited, Australia	

a) Przeliczenie własne (dawka tygodniowa x 4 tygodnie)

**Fasth 2007 [32, 33]**

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

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dzieci w wieku 1-18 lat;</li> <li>2. Zdiagnozowane PI;</li> <li>3. Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem IVIg;</li> <li>4. Stabilne stężenie IgG &gt;5 g/l.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Krwawienia wymagające leczenia;</li> <li>2. Drgawki;</li> <li>3. Postępująca choroba z przewidywaną długością życia &lt;24 miesięcy;</li> <li>4. Nadwrażliwość na badany lek lub jakkolwiek składnik leku;</li> <li>5. Brak umiejętności samodzielnego wykonywania infuzji SCiG (16%).</li> </ol>

Fasth 2007 [32, 33]		
Oceniane punkty końcowe		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parametry fizjologiczne,</li> <li>• badania hematologiczne i biochemiczne,</li> <li>• zdarzenia niepożądane,</li> <li>• ocena jakości życia,</li> <li>• infekcje ogółem i ciężkie,</li> <li>• stężenie IgG,</li> <li>• preferencje pacjenta.</li> </ul>		
POPULACJA	IVIg/SCIg	
Liczba pacjentów	12	
Wiek w latach, mediana [zakres]	10,9 [1,7–17,1]	
Odsetek mężczyzn [n/N (%)]	10/12 (83,3)	
Odsetek dzieci [n/N (%)]	12/12 (100)	
Diagnoza	Hipogammaglobulinemia (33,3%), niedobór podklas IgG/IgG2 (25%), niedobór podklas IgG i IgA (8,3%), CVID (8,3%), zespół hiper IgM sprzężony z chromosomem X (defekt CD40L) (8,3%), DiGeorge syndrome (8,3%), XLA (8,3%)	
Czas od zdiagnozowania choroby	bd	
Schemat badania		
IVIg → POCZĄTEK BADANIA → SCIg		
<p>Pacjenci leczeni standardowo w szpitalu za pomocą IVIg, w momencie rozpoczęcia badania kontynuowali leczenie IVIg przez ok. 6 tygodni a następnie przerwali leczenie IVIg i rozpoczęli terapię w domu za pomocą SCIg (16%), którą kontynuowali przez 6 miesięcy.</p>		
INTERWENCJA I KOMPparator	IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)	bd	Subcuvia (16%)
Dawka miesięczna [mg/kg], mediana [zakres]	448,5 [81,0–763,0]	436 [224–636] <sup>a</sup>
Częstość infuzji na miesiąc	1	2–8
Okres interwencji	3 lata + 6 tyg. w ramach badania	6 mies.
METODYKA		
Kierunek obserwacji	Prospektywno-retrospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A	
Metoda randomizacji	brak	
Zaślepienie	brak	
Utrata z badania (%)	Brak utraty z badania	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedna dawkę leku	
Ocena wg kryteriów NICE	5/8 pkt	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe	
Sponsor badania	Baxter Healthcare	

a) Przeliczenie własne (dawka tygodniowa x 4 tygodnie)

**Gardulf 2004 [34–36]**

Prospektywne, wieloośrodkowe, badanie jednoramienne, w którym oceniano jakość życia oraz satysfakcję z leczenia podczas terapii SCIg w domu, względem okresu wyjściowego podczas którego pacjenci stosowali IVIg w szpitalu. W badaniu 79% pacjentów przed rozpoczęciem badania stosowało terapię IVIg w szpitalu, w analizie klinicznej zostaną przedstawione wyniki wyłącznie dla tej grupy pacjentów. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Diagnoza PNP wg kryteriów IUIS 1999; 2. Wiek 2–75 lat; 3. Terapia IVIg lub SCIg przez $\geq 6$ mies.; 4. Stabilne stężenie IgG ( $\geq 5$ g/l) przed włączeniem do badania; 5. Brak innych poważnych przewlekłych chorób; 6. Chęć oraz zdolność do wypełnienia kwestionariusza.	1. Reakcje anafilaktyczne po podaniu IgG w przeszłości; 2. Wirusowe zapalenie wątroby (typu A, B lub C) lub HIV.

**Oceniane punkty końcowe**

- Jakość życia,
- satysfakcja z leczenia,
- preferencje pacjenta,
- stężenie IgG,
- infekcje,
- nieobecność w szkole/pracy,
- profil bezpieczeństwa.

POPULACJA	IVIg/SCIg	
	Dzieci (2-11 lat / < 14 lat)	Dorośli ( $\geq 12$ lat / $\geq 14$ lat)
Liczba pacjentów	16 / 15 <sup>a</sup>	44 <sup>b</sup> / 32 <sup>c, d</sup>
Wiek w latach, mediana [zakres]	7,3 [3–11] / 7 [3–13]	30 [13–74] / 33,5 [14–74]
Odsetek mężczyzn [n/N (%)]	100	27/44 (61,4) / 20/32 (62,5)
Odsetek dzieci (<12/14 lat) [n/N (%)]	100	0
Diagnoza	CVID (12,5%/20%), niedobór podklas IgG (12,5%/13,3%), inne (75%/66,7%)	CVID (78,1%/75%), niedobór podklas IgG (0%/0%), inne (21,9%/25%)
Czas od zdiagnozowania choroby, średnia (SD)	10,3 (8,6) lat	

**Schemat badania**

SCIg lub IVIg → POCZĄTEK BADANIA → SCIg

Pacjenci przed rozpoczęciem badania stosowali leczenie IVIg w szpitalu lub SCIg przez  $\geq 6$  mies., a następnie przez 10 mies. wszyscy stosowali leczenie SCIg w domu

INTERWENCJA I KOMPARATOR	IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)	bd	Vivaglobin (16%)
Dawka miesięczna [mg/kg], zakres	200–600 <sup>e</sup>	200–600 <sup>e</sup>
Częstość infuzji na miesiąc	1	4
Okres interwencji	$\geq 6$ mies.	10 mies.

**METODYKA**

Kierunek obserwacji	Prospektywne-retrospektywne
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A
Metoda randomizacji	brak
Zaślepienie	brak

<b>Gardulf 2004 [34–36]</b>		
<b>Utrata z badania (%)</b>	8/58 (13,8%) Opis prawidłowy (2 – wycofanie po 1 infuzji z powodu naruszenia protokołu badania; 1 – utrata z okresu obserwacji; 1 – wycofanie po 1 infuzji z powodu podejrzenia ciężkich niepożądanych reakcji systemowych; 2 – wycofanie zgody na udział w badaniu; 1 – miejscowe reakcje skórne w miejscu podania; 1 – brak odpowiedniego wzrostu stężenia IgG)	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Nie niższej skuteczności ( <i>non-inferiority</i> ) terapii SCIg w odniesieniu do stężenia IgG (oddzielnie dla populacji dzieci i dorosłych)	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedna dawkę leku	
<b>Ocena wg kryteriów NICE</b>	7/8 pkt	
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe	
<b>Sponsor badania</b>	ZLB Behring GmbH	
<p>a) Do badania włączono 17 pacjentów, jednak 2 wykluczono z analizy ze względu na spóźnienie oceny w momencie rozpoczęcia badania (1 pacjent) i po 6 mies. (1 pacjent).</p> <p>b) 33 pacjentów (z czego w analizie skuteczności uwzględniono 27) przed rozpoczęciem badania stosowało terapię IVIg, jednak w publikacji nie podano charakterystyki wyjściowej dla tej grupy pacjentów.</p> <p>c) Do badania włączono 41 pacjentów, jednak 5 wykluczono z analizy ze względu na spóźnienie oceny w momencie rozpoczęcia badania (1 pacjent) i po 6 mies. (2 pacjentów) oraz po 10 mies. (2 pacjentów), z kolei 3 zakończyło udział w badaniu przed dokonaniem oceny po 6 mies. badania.</p> <p>d) 22 pacjentów (69%) przed rozpoczęciem badania stosowało terapię IVIg, jednak w publikacji nie podano charakterystyki wyjściowej dla tej grupy pacjentów.</p> <p>e) Przeliczenie własne (dawka tygodniowa x 4 tygodnie).</p>		
<b>Gaspar 1998 [38]</b>		
<p>Prospektywne badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej, w którym oceniano leczenie SCIg względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali SCIg (ramię A) lub IVIg (ramię B). Wyniki uzyskane dla grupy A nie zostały uwzględnione w opracowaniu, ponieważ nie wchodziły w zakres analizy. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie.</p>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>	
bd	bd	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Satysfakcja z leczenia,</li> <li>• Stężenie Ig.</li> </ul>		
POPULACJA	IVIg/SCIg	
<b>Liczba pacjentów</b>	26	
<b>Wiek w latach</b>	1,5 mies.-15 lat	
<b>Odsetek mężczyzn [n/N (%)]</b>	17/26 (65,4)	
<b>Odsetek dzieci [n/N (%)]</b>	26/26 (100)	
<b>Diagnoza</b>	SCID (3,8%); CVID (11,5%), XLA (11,5%), panhipogammaglobulinemia (27%); niedobór podklas IgG (15,4%); zasycjowany z niedoborem IgA i IgM (19,2%) oraz z enteropatią (11,5%)	
<b>Czas od zdiagnozowania choroby</b>	bd	
<b>Schemat badania</b>		
IVIg → POCZĄTEK BADANIA → SCIg		
<p>Pacjenci leczeni IVIg lub SCIg. W momencie rozpoczęcia badania otrzymywali SCIg, brak danych nt. długości stosowania SCIg w ramach badania.</p>		
INTERWENCJA I KOMPparator	IVIg	SCIg
<b>Produkt leczniczy (stężenie)</b>	bd	Gammaglobulin (16%)



<b>Gaspar 1998 [38]</b>		
Dawka tygodniowa [mg/kg], średnia [zakres]	bd	640 mg/kg [280–1040] <sup>a</sup>
Częstość infuzji na miesiąc	bd	3–8
Okres interwencji	bd	bd
<b>METODYKA</b>		
Kierunek obserwacji	Prospektywno-retrospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A	
Metoda randomizacji	brak	
Zaślepienie	brak	
Utrata z badania (%)	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	bd	
Ocena wg kryteriów NICE	4/8 pkt	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe	
Sponsor badania	bd	

a) Przeliczenie własne (dawka tygodniowa x 4 tygodnie).

<b>Gardulf 1995 [37]</b>		
Retrospektywne badanie oceniające bezpieczeństwo oraz koszty leczenia SCIg względem terapii IVIg i/lub podania domięśniowego IgG stosowanych w okresie przed wdrożeniem terapii SCIg. W analizie klinicznej przedstawiono wyniki wyłącznie dla pacjentów stosujących IVIg przed terapią SCIg.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1. Pacjenci w trakcie leczenia lub uprzednio leczeni SCIg	bd	
Oceniane punkty końcowe		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Układowe reakcje niepożądane</li> <li>• Stężenie IgG</li> <li>• Funkcjonowanie nerek</li> <li>• Opinia pacjentów na temat odczynów tkankowych</li> <li>• Analiza kosztowa</li> </ul>		
POPULACJA	IVIg	SCIg
Liczba pacjentów	13	165 <sup>a</sup>
Wiek w latach, średnia [zakres]	43 [13–76]	
Odsetek mężczyzn [n/N (%)]	96/165 (58,2)	
Odsetek dzieci [n/N (%)]	bd	
Diagnoza	CVID (61,2%), XLA (4,2%); niedobór podklas IgG z jednoczesnym niedoborem IgA (3%) i bez niego (31,5%)	
Czas od zdiagnozowania choroby	bd	
Schemat badania		
IVIg/domięśniowa terapia IgG → SCIg stosowana w przeszłości/aktualnie → POCZĄTEK BADANIA		
INTERWENCJA I KOMPparator	IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)	bd	Gammaglobulin Kabi/Gammaglobulin/Nordimmun (bd)

Gardulf 1995 [37]		
Dawka tygodniowa [mg/kg], średnia [zakres]	bd	339,52 [80–800]
Częstość infuzji na miesiąc	bd	1–16
Okres interwencji, mediana [zakres]	bd	3 lata [5 mies. – 9 lat i 8 mies.]
METODYKA		
Kierunek obserwacji	Retrospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A	
Metoda randomizacji	brak	
Zaślepienie	brak	
Utrata z badania (%)	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	bd	
Ocena wg kryteriów NICE	5/8 pkt	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Sponsor badania	Szwedzka Rada Badań Medycznych, narodowa organizacja zrzeszająca apteki oraz fundusze badawcze pochodzące ze skandynawskich uniwersytetów.	

a) 152 pacjentów uczestniczyło w badaniu opinii na temat odczynów tkankowych po iniekcji SCIg.

Jolles 2011 [27, 41–43]	
<p>Prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte badanie jednoramienne fazy III, w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę preparatu Hizentra (SCIg). 59% pacjentów przed włączeniem do badania stosowało terapię IVIg; w analizie klinicznej przedstawiono wyniki wyłącznie dla tej grupy pacjentów. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie.</p>	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek 2–65 lat lub 16–65 w UK;</li> <li>2. CVID lub XLA wg kryteriów PAGID (<i>Pan American Group for Immunodeficiency</i>) i ESID (<i>European Society for Immunodeficiency</i>) lub autosomalna recesywna agammaglobulinemia;</li> <li>3. IVIg podawana co 3–4 tyg. lub SCIg raz na tydzień przez <math>\geq 6</math> mies. w miesięcznej dawce 0,2–0,8 g/kg;</li> <li>4. Stężenie IgG <math>\geq 5</math> g/l w co najmniej 3 udokumentowanych pomiarach;</li> <li>5. Rentgen lub tomografia komputerowa klatki piersiowej uzyskany w ciągu 1 roku przed włączeniem do badania;</li> <li>6. Ujemny wynik testu ciążowego;</li> <li>7. Stosowanie antykoncepcji w przypadku kobiet.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Brak wcześniejszej terapii substytucyjnej Ig;</li> <li>2. Ciężka infekcja bakteryjna podczas skriningu;</li> <li>3. Nowotwory ukł. limfoidalnego;</li> <li>4. Alergie lub ciężkie reakcje po podaniu Ig i innych produktów krwiopochodnych związane z wysokim stężeniem przeciwciał anty-IgA;</li> <li>5. Hiperprolinemia;</li> <li>6. Hipoalbuminemia;</li> <li>7. Enteropatia z utratą białek;</li> <li>8. Istotny białkomocz;</li> <li>9. Leczenie steroidami (doustne lub pozajelitowe, w dobowej dawce <math>\geq 15</math> mg/kg w przeliczeniu na prednizon) lub innymi immunosupresantami układowymi;</li> <li>10. Inne czynniki wpływające na ocenę leku lub przebieg badania;</li> <li>11. Ciąża, karmienie piersią lub planowanie zajścia w ciążę w trakcie badania</li> </ol>

Oceniane punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Farmakokinetyka,</li> <li>• stężenie IgG</li> <li>• Infekcje,</li> <li>• nieobecność w szkole/pracy,</li> <li>• hospitalizacje,</li> <li>• satysfakcja z leczenia (TSQM),</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Jolles 2011 [27, 41–43]		
POPULACJA	IVIg/SCIg	
Liczba pacjentów	46 <sup>a, b</sup>	
Wiek w latach, średnia (SD) / mediana [zakres]	21,5 (15,6) / 16,5 (3-60)	
Odsetek mężczyzn [n/N (%)]	31/46 (67,4)	
Odsetek dzieci (2–15 lat) [n/N (%)]	22/46 (47,8)	
Diagnoza	CVID (60,9%), XLA (37,0%), ARAG (2,2%)	
Czasu od zdiagnozowania choroby, mediana	CVID: 3,4 lat; XLA: 7,2 lat; ARAG: 4 lata	
Schemat badania		
SCIg lub IVIg → POCZĄTEK BADANIA → SCIg		
Pacjenci przed rozpoczęciem badania stosowali leczenie IVIg lub SCIg przez ≥ 6 mies., a następnie przez 40 tyg. wszyscy stosowali SCIg. Badanie rozpoczęło się 12-tyg. okresem <i>wash-in / wash-out</i> , w którym dostosowano dawkowanie, a okres po którym oceniano skuteczność ( <i>efficacy period</i> ) wynosił 28 tyg.		
INTERWENCJA I KOMPparator	IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)	bd	Hizentra (20%)
Dawka miesięczna [mg/kg], średnia (SD) [zakres]	526 (200) <sup>c</sup>	474,8 [468–482,8] <sup>c</sup>
Częstość infuzji na miesiąc	Co 3-4 tyg.	4
Okres interwencji	≥ 6 mies.	12 tyg. ( <i>wash-in / wash-out</i> ) + 28 tyg. ocena skuteczności
METODYKA		
Kierunek obserwacji	Prospektywno-retrospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A	
Metoda randomizacji	brak	
Zaślepienie	brak	
Utrata z badania (%)	8/51 (15,7%) <sup>d</sup> Opis prawidłowy (6 – AE: 3 w trakcie fazy <i>wash-in / wash-out</i> i 3 podczas stosowania SCIg; 2 – wycofanie zgody na udział w badaniu)	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT (wszyscy pacjenci stosujący preparat Hizentra podczas <i>efficacy period</i> ). Bezpieczeństwo: wszyscy pacjenci przyjmujący preparat Hizentra, niezależnie od okresu badania	
Ocena wg kryteriów NICE	7/8 pkt	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Sponsor badania	CSL Behring AG	

a) 27 (59%) pacjentów przed włączeniem do badania stosowało IVIg, jednak w publikacji nie podano charakterystyki wyjściowej dla tej grupy pacjentów.

b) Do badania włączono 51 pacjentów (31 uprzednio przyjmujących IVIg) spośród których 46 ukończyły pierwszy okres badania (*wash-in / wash-out*).

c) Przeliczenie własne (dawka tygodniowa x 4 tygodnie).

d) W grupie uprzednio stosującej IVIg: 7/31 (22,6%).

**Kanegane 2014 [46, 48, 64]**

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

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Mężczyźni i kobiety w wieku <math>\leq 75</math> lat z PNO, wymagający leczenia substytucyjnego IgG;</li> <li>Co najmniej 3 dawki IVIg podawanej co 3–4 tyg. w stabilnej dawce (dopuszczano odstępstwo <math>\pm 10\%</math>);</li> <li>Świadoma zgoda na udział w badaniu;</li> <li>By zostać zakwalifikowani do otrzymywania SCIg, stężenie IgG w osoczu pacjentów musiał wynosić <math>\geq 4</math> g/l w czasie między skринingiem a 3. dawką IVIg.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Nowo zdiagnozowana PNO (pacjenci niestosujący wcześniej terapii substytucyjnej IgG);</li> <li>Ciężka infekcja bakteryjna w trakcie skринingu (zapalenie płuc, bakteriemia / posocznica, zapalenie szpiku / septyczne zapalenie stawów, bakteryjne zapalenie opon mózgowych, ropień trzewny);</li> <li>Nowotwór złośliwy komórek limfatycznych obecnie lub w wywiadzie (białaczka limfocytowa, chłoniak nieziarniczy, niedobór odporności z grasiczakiem);</li> <li>Reakcje alergiczne lub inne poważne reakcje po podaniu Ig lub innych produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 mies.;</li> <li>Ciąża lub karmienie piersią, nie stosowanie odpowiedniej antykoncepcji lub ciąża planowana w czasie trwania badania;</li> <li>Pozytywny wynik testu na HIV-1, HIV-2, WZW-C lub WZW-B;</li> <li>Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 3 mies.;</li> <li>Oddawanie krwi w ciągu ostatniego mies. (200 ml), 3 mies. (400 ml) lub chęć oddania krwi w trakcie trwania badania;</li> <li>Hiperprolinemia, hipoalbuminemia; enteropatie z utratą białek; białkomocz; udokumentowana hemofilia lub trombocytopenia.</li> </ol>

**Oceniane punkty końcowe**

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

POPULACJA	IVIg/SCIg
<b>Liczba pacjentów</b>	25 <sup>a</sup>
<b>Wiek w latach, średnia [zakres]</b>	19,0 [3–58]
<b>Odsetek mężczyzn [n/N (%)]</b>	14/21 (66,7)
<b>Odsetek dzieci (&lt; 16 lat) [n/N (%)]</b>	8/21 (38,1)
<b>Diagnoza</b>	CVID (42,9%), XLA (52,4%), ARAG (0%), zespół hiper-IgM (4,8%)
<b>Czas od zdiagnozowania choroby</b>	bd

**Schemat badania**

POCZĄTEK BADANIA → IVIg → SCIg

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

INTERWENCJA I KOMPparator	IVIg	SCIg
<b>Produkt leczniczy (stężenie)</b>		Hizentra (20%)
<b>Dawka miesięczna [mg/kg], średnia</b>	77,3	87,8
<b>Częstość infuzji na miesiąc</b>	Co 3–4 tyg.	4
<b>Miejsce prowadzenia terapii</b>	bd	bd
<b>Okres interwencji</b>	9–12 tyg.	12 tyg. (wash-in / wash-out) + 12 tyg. ocena skuteczności

**METODYKA**

<b>Kierunek obserwacji</b>	Prospektywne
----------------------------	--------------

Kanegane 2014 [46, 48, 64]	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A
Metoda randomizacji	brak
Zaślepienie	brak
Utrata z badania (%)	1/25 (4,0%) Opis prawidłowy (1 – zmiana miejsca zamieszkania podczas okresu <i>wash-in / wash-out</i> )
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	<u>Skuteczność:</u> ITT– wszyscy pacjenci otrzymujący SCIg w okresie oceny skuteczności PPS (Per Protocol Set) – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 6 dawek IVIg w 3 do 4 tygodniowych odstępach (przed badaniem i w okresie stosowania IVIg), a następnie SCIg podawany raz w tygodniu, przynajmniej do tygodnia 16, z przynajmniej 1 udokumentowanym stężeniem IgG w osoczu w okresie oceny skuteczności. <u>Bezpieczeństwo:</u> AT (All treated set) – wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę IgG (IVIg lub SCIg).
Ocena wg kryteriów NICE	6/8 pkt
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	CSL Behring

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

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

Kittner 2006 [45]	
Retrospektywne badanie kwestionariuszowe, w którym oceniano nastawienie pacjentów w stosunku do terapii SCIg w domu. Do badania włączono 1) pacjentów aktualnie stosujących SCIg, którzy uprzednio otrzymywali IVIg oraz 2) pacjentów aktualnie stosujących IVIg i potencjalnie zdolnych do podjęcia terapii SCIg w warunkach domowych. W analizie klinicznej zostaną przedstawione wyniki wyłącznie dla grupy pacjentów mających doświadczenie w stosowaniu zarówno SCIg, jak i IVIg. Grupa druga została wykluczona z analizy, ponieważ obejmowała pacjentów mających doświadczenie w stosowaniu IVIg i wyrażających jedynie swoje hipotetyczne odczucia w odniesieniu do terapii SCIg.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci regularnie odwiedzający przychodnie w Hanowerze lub Fre burgu;</li> <li>Pacjenci otrzymujący terapię SCIg w domu lub potencjalnie zdolni do takiej terapii;</li> <li>W przypadku pacjentów aktualnie otrzymujących SCIg, warunkiem włączenia do badania było stosowanie uprzednio terapii IVIg.</li> </ol>	bd
Oceniane punkty końcowe	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstość infekcji,</li> <li>• Nastawienie pacjentów do SCIg,</li> <li>• Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	
POPULACJA	IVIg/SCIg
Liczba pacjentów	33
Wiek w latach, średnia (SD)	37 (9,1)
Odsetek mężczyzn [n/N (%)]	17/33 (51,5)
Odsetek dzieci [n/N (%)]	bd
Diagnoza <sup>a</sup>	CVID (78,7%), izolowany niedobór podklas IgG (1,6%), XLA (3,3%), zespół hiper-IgM (1,6%), bd (14,8%)

<b>Kittner 2006 [45]</b>		
<b>Czas od zdiagnozowania choroby</b>	bd	bd
<b>Schemat badania</b>		
IVIg → SCIg → POCZĄTEK BADANIA		
Pacjenci stosujący SCIg w chwili otrzymania kwestionariusza, przyjmowali tę terapię przez średnio 11,4 ± 5,2 mies., a wcześniej przez 82,9 ± 88,4 mies. stosowali IVIg		
<b>INTERWENCJA I KOMPARATOR</b>	<b>IVIg</b>	<b>SCIg</b>
<b>Produkt leczniczy (stężenie)</b>	bd	bd
<b>Dawka w ciągu 12 tyg., średnia (SD) [g]</b>	72 (38,9)	76,7 (30,7)
<b>Częstość infuzji na miesiąc</b>	bd	bd
<b>Okres interwencji</b>	82,9 ± 88,4 mies.	11,4 ± 5,2 mies.
<b>METODYKA</b>		
<b>Kierunek obserwacji</b>	Retrospektywny	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IV A	
<b>Metoda randomizacji</b>	brak	
<b>Zaślepienie</b>	brak	
<b>Utrata z badania (%)</b>	bd	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd	
<b>Metoda analizy wyników</b>	W odniesieniu do wszystkich pacjentów	
<b>Ocena wg kryteriów NICE</b>	5/8 pkt	
<b>Lokalizacja badania</b>	Jednośrodkowe	
<b>Sponsor badania</b>	Baxter, German Research Council (GR1617/3 oraz SFB620 projekt C2)	

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

a) W odniesieniu do diagnozy przedstawiono dane dla całej populacji uwzględnionej w badaniu; dane dla analizowanego ramienia nie były dostępne.

**NCT01218438 [49]**

Prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe, badanie jednoramienne, w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo, tolerancję i farmakokinetykę 20% preparatu SCIg względem IVIg u pacjentów z PNO.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku <math>\geq 2</math> lat i minimalną masą ciała 13 kg.</li> <li>PNO zdiagnozowana wg kryteriów zgodnych z badaniem Conley 1999 [88] i wymagająca substytucji Ig wg kryteriów IUIS 2011</li> <li>Terapia IgG przez <math>\geq 3</math> mies. w dawce 300–1000 mg/kg/mies.</li> <li>Stężenie IgG <math>&gt; 5</math> g/l podczas skringingu</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>WZW B / C, zakażenie HIV w wywiadzie lub pozytywny wynik testu na obecność HIV typ1/ 2, HCV, antygenów Hbs podczas skringingu</li> <li>Ostra ciężka infekcja bakteryjna w ciągu ostatnich 3 mies. lub aktywna infekcja leczona antybiotykoterapią podczas skringingu</li> <li>Przyjmowanie ciągłej antybiotykoterapii ogólnoustrojowej</li> <li>ALT/AST <math>&gt; 2,5 \times \text{ULN}</math>, klirens kreatyniny <math>&lt; 60\%</math> normy zgodnej z płcią i wiekiem, ciężka neutropenia</li> <li>Otrzymywanie terapii antykoagulacyjnej, epizody zakrzepowe lub anemia sierpowata z przełomem w ciągu 12 mies. poprzedzających skringing lub trombofilia w wywiadzie</li> <li>Zdiagnozowany nowotwór złośliwy lub jego obecność w przeszłości chyba, że okres wolny od choroby jest dłuższy niż 5 lat</li> <li>Nadmierna utrata białka (enteropatia z utratą białek, zespół nerczycowy)</li> <li>Anemia wykluczająca możliwość flebotomii</li> <li>Ciężkie zapalenie skóry</li> <li>Nadwrażliwość na terapię IgG</li> <li>Niedobór IgA <math>&lt; 0,07</math> g/l z obecnością przeciwciał anti-IgA i nadwrażliwością na terapię IgA w historii choroby</li> <li>Zaburzenia zakrzepowe lub liczba płytek krwi <math>&lt; 20\ 000/\mu\text{l}</math> lub według opinii lekarza znaczące ryzyko zwiększonego krwawienia lub wystąpienia siniaków w wyniku stosowania terapii s.c.</li> <li>Stężenie białka całkowitego <math>&gt; 9</math> g/dl lub szpiczak mnogi lub makroglobulinemia lub gammopatia monoklonalna</li> </ol>

**Oceniane punkty końcowe**

- Częstość SBI (pierwszorzędowy punkt końcowy)
- Ogólna częstość infekcji oraz infekcji zatok
- Epizody gorączki ( $\geq 38^\circ\text{C}$ )
- Nieobecność w szkole/pracy lub ograniczenie codziennej aktywności
- Czas przyjmowania antybiotyków
- Liczba nieplanowanych wizyt lekarskich
- Czas i liczba hospitalizacji
- Stężenie IgG
- Preferencja sposobu leczenia/zadowolenie z terapii
- Jakość życia
- Profil bezpieczeństwa
- Tolerancja leczenia
- Farmakokinetyka

POPULACJA	IVIg	SCIg
Liczba pacjentów		77
Wiek w latach, mediana [zakres]		36,0 [3–83]
Odsetek mężczyzn [n/N (%)]		40/77 (51,9)
Odsetek dzieci (od 2 do $< 18$ lat) [n/N (%)]		bd
Diagnoza		bd
Czas od zdiagnozowania choroby		bd

**Schemat badania**

POCZĄTEK BADANIA  $\rightarrow$  10% IVIg  $\rightarrow$  20% SCIg

Etap I (13 tyg.): pacjenci otrzymywali 10% IVIg co 3–4 tyg. przez 13 tygodni.

Etap II (12–16 tyg.): wszyscy pacjenci otrzymywali SCIg 20% co 7 dni w dawce odpowiadającej 145% dawki IVIg stosowanej w etapie I w przeliczeniu na tydzień.

Etap III (12 tyg.): wszyscy pacjenci otrzymywali SCIg w dawce zgodnej z dawką na etapie II, na tym etapie ustalano indywidualną dawkę SCIg, która będzie stosowana w kolejnym etapie badania.

Etap IV (40 tyg.): wszyscy pacjenci otrzymywali SCIg co 7 dni w indywidualnie ustalonej dawce.

<b>NCT01218438 [49]</b>		
<b>INTERWENCJA I KOMPARATOR</b>	<b>IVIg</b>	<b>SCIg</b>
<b>Produkt leczniczy (stężenie)</b>	bd (10%)	bd (20%)
<b>Dawka miesięczna [mg/kg], [zakres]</b>	[300–1000]	bd
<b>Częstość infuzji na miesiąc</b>	1 (co 3–4 tyg.)	4 (1 raz w tyg.)
<b>Okres interwencji, mediana [zakres]</b>	13 tyg.	64–68 tyg.
<b>Metodyka</b>		
<b>Kierunek obserwacji</b>	Prospektywny	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IV A	
<b>Metoda randomizacji</b>	brak	
<b>Zaślepienie</b>	brak	
<b>Utrata z badania (%)</b>	IVIg 3/77 (3,9%) (2 – decyzja lekarza; 1 – AE)	SCIg 7/74 (9,5%) (5 – decyzja pacjenta; 1 – decyzja lekarza; 1 – AE)
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę IgG	
<b>Ocena wg kryteriów NICE</b>	7/8 pkt	
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe	
<b>Sponsor badania</b>	Baxalta (będąca częścią Shire)	
<b>Ochs 2006 [50, 51]</b>		
Prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte badanie jednoramienne, w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo oraz tolerancję terapii SCIg względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali IVIg.		
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnoza PNP;</li> <li>2. Terapia IVIg przez <math>\geq 4</math> mies.;</li> <li>3. Wiek <math>\geq 2</math> lat;</li> <li>4. Masa ciała <math>\geq 10</math> kg</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wirusowe zapalenie wątroby (typu A, B lub C) lub HIV;</li> <li>2. Zaburzenia krzepnięcia krwi;</li> <li>3. Przyjmowanie leków immunosupresyjnych;</li> <li>4. Nadużywanie alkoholu lub narkotyków w wywiadzie;</li> <li>5. Ciąża, karmienie piersią lub brak antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym.</li> </ol>	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infekcje,</li> <li>• nieobecność w szkole/pracy,</li> <li>• hospitalizacje</li> <li>• profil bezpieczeństwa,</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• satysfakcja z leczenia,</li> <li>• preferencje pacjenta.</li> </ul>		
<b>POPULACJA</b>	<b>IVIg/SCIg</b>	
<b>Liczba pacjentów</b>	65 <sup>a</sup>	
<b>Wiek w latach, średnia (SD) [zakres]</b>	33,9 (15,2) [2- >65]	
<b>Odsetek mężczyzn [n/N (%)]</b>	37/65 (57)	
<b>Odsetek dzieci (2–15 lat) [n/N (%)]</b>	10/65 (15,4)	



Ochs 2006 [50, 51]		
<b>Diagnoza</b>	CVID (78%), XLA (22%)	
<b>Czasu od zdiagnozowania choroby</b>	bd	
Schemat badania		
POCZĄTEK BADANIA → IVIg → SCIg		
Pacjenci przed rozpoczęciem badania stosowali leczenie IVIg przez ≥ 4 mies. Badanie składało się z 3 faz: 1) wstępna trwająca 3–4 tyg., podczas której pacjenci stosowali IVIg; 2) SCIg: 12-tyg. faza <i>wash-in / wash-out</i> ; 3) SCIg: ocena skuteczności (52 tyg.).		
INTERWENCJA I KOMPARATOR	IVIg	SCIg
<b>Produkt leczniczy (stężenie)</b>	bd	Vivaglobin (16%)
<b>Dawka miesięczna [mg/kg], średnia (SD) [zakres]</b>	464,4 (167,6) <sup>b</sup>	632 [620–660] <sup>b</sup>
<b>Częstość infuzji na miesiąc</b>	2–4	4
<b>Okres interwencji</b>	3–4 tyg.	12 tyg. ( <i>wash-in / wash-out</i> ) + 52 tyg. ocena skuteczności
METODYKA		
<b>Kierunek obserwacji</b>	Prospektywny	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IV A	
<b>Metoda randomizacji</b>	brak	
<b>Zaślepienie</b>	brak	
<b>Utrata z badania (%)</b>	17/68 (25%) Opis niejasny	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Skuteczność: PP (wszyscy pacjenci, którzy ukończyli 12-mies. fazę oceny skuteczności); Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną infuzję SCIg)	
<b>Ocena wg kryteriów NICE</b>	6/8 pkt	
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe	
<b>Sponsor badania</b>	ZLB Behring	

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

b) Przeliczenie własne (dawka tygodniowa x 4 tygodnie).

Pac 2005 [52]	
Prospektywne badanie jednoramienne, w którym oceniano bezpieczeństwo, tolerancję oraz skuteczność SCIg względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali IVIg.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Pacjenci ze stwierdzonym niedoborem odporności.	bd
Oceniane punkty końcowe	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie Ig,</li> <li>• parametry biochemiczne i hematologiczne,</li> <li>• infekcje,</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	
POPULACJA	IVIg/SCIg

<b>Pac 2005 [52]</b>		
<b>Liczba pacjentów</b>	15	
<b>Wiek w latach, średnia [zakres]</b>	9,7 [3,8–25]	
<b>Odsetek mężczyzn [n/N (%)]</b>	11/15 (73,3)	
<b>Odsetek dzieci [n/N (%)]</b>	bd	
<b>Diagnoza</b>	XLA (60%), CVID (20%), NBS (13,3%), THI (6,7%)	
<b>Czas od zdiagnozowania choroby</b>	bd	bd
<b>Schemat badania</b>		
POCZĄTEK BADANIA → IVIg → SCIg		
Pacjenci przez 12 mies. stosowali IVIg, a następnie byli przełączani na terapię SCIg, która trwała średnio 13,5 mies. (3–18).		
<b>INTERWENCJA I KOMPparator</b>	<b>IVIg</b>	<b>SCIg</b>
<b>Produkt leczniczy (stężenie)</b>	Endobulin, Sandoglobulin, Flebogamma	Beriglobin (16%)
<b>Dawka miesięczna [mg/kg], średnia [zakres]</b>	400 [300–500]	400 [278–580] <sup>a</sup>
<b>Częstość infuzji na miesiąc</b>	Co 3–4 tyg.-	4
<b>Okres interwencji</b>	12 mies.	13,5 mies. (3–18).
<b>METODYKA</b>		
<b>Kierunek obserwacji</b>	Prospektywny	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IV A	
<b>Metoda randomizacji</b>	brak	
<b>Zaślepienie</b>	brak	
<b>Utrata z badania (%)</b>	Brak utraty z badania	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd	
<b>Metoda analizy wyników</b>	W odniesieniu do wszystkich pacjentów	
<b>Ocena wg kryteriów NICE</b>	3/8 pkt	
<b>Lokalizacja badania</b>	Jednośrodkowe	
<b>Sponsor badania</b>	Badanie finansowane ze źródeł niekomercyjnych (grant europejski: EUROPOLICY-PID SP23-CT-2005-006411 oraz granty krajowe: 2P05E 111 26 i PBZ-KBN-119/P05/04)	

a) Przeliczenie własne (dawka tygodniowa x 4 tygodnie).

<b>Shapiro 2010 [54–57]</b>	
Retrospektywne badanie jednoramienne, w którym oceniano dwie formy podania SCIg: za pomocą pompy oraz w szybkim wstrzyknięciu. 43% pacjentów zostało przełączonych z terapii IVIg na SCIg i w analizie przedstawiono wyniki wyłącznie dla tej grupy.	
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>Diagnoza PNO;</li> <li>Co najmniej 1 dawka SCIg w okresie styczeń 2006 – listopad 2011;</li> <li>Pacjenci niestosujący wcześniej terapii substytucyjnej Ig lub przełączeni z terapii IVIg na SCIg</li> </ol>	bd

<b>Shapiro 2010 [54–57]</b>			
<b>Oceniane punkty końcowe</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie IgG,</li> <li>• Dawka,</li> <li>• Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>			
POPULACJA	IVIg/SCIg		
	BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	Ogółem
Liczba pacjentów	133 (57) <sup>a</sup>	40 (17) <sup>a</sup>	173 (74) <sup>a</sup>
Wiek w latach, średnia [zakres]	20 [0–67]	40 [3–67]	24,3 [0,1–67]
Odsetek mężczyzn [n/N (%)]	68/133 (51,1%)	12/40 (30,0%)	80/173 (46,2%)
Odsetek dzieci (0–18 lat) [n/N (%)]	bd	bd	96/173 (55,5%)
Diagnoza	Hipogammaglobulinemia (48%), CVID (38,2%), wrodzona hipogammaglobulinemia (3,5%), inne (10,4%)		
Czasu od zdiagnozowania choroby	bd		
<b>Schemat badania</b>			
IVIg → SCIg → POCZĄTEK BADANIA			
Pacjenci otrzymujący terapię IVIg lub nieleczeni rozpoczęli leczenie SCIg. Średni okres obserwacji po przełączeniu pacjentów na SCIg wynosił 35,2 mies. (0,0-63,0).			
INTERWENCJA I KOMPparator	IVIg	SCIg	
Produkt leczniczy (stężenie)	Vivaglobin (16%)	Hizentra (16% lub 20%)	
Dawka miesięczna [mg/kg], średnia	630 / 540 <sup>b</sup>	570 / 530 <sup>b</sup>	
Częstość infuzji	1	4	
Okres interwencji	bd	35,2 mies. (0,0-63,0)	
<b>METODYKA</b>			
Kierunek obserwacji	Retrospektywny		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A		
Metoda randomizacji	brak		
Zaślepienie	brak		
Utrata z badania (%)	10/173 (5,8%) Opis prawidłowy (1 – zaprzestanie SCIg z przyczyn niesprecyzowanych; 1 – zgon; 3 – wycofani z badania przez innego lekarza; 5 – zmiana miejsca zamieszkania / utrata z okresu obserwacji)		
Testowana hipoteza wyjściowa	bd		
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do pacjentów, dla których dostępne były dane		
Ocena wg kryteriów NICE	5/8 pkt		
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe		
Sponsor badania	CSL Behring		

a) W nawiasie podano liczbę przełączonych z terapii IVIg na SCIg.

b) W grupie BMI <30 kg/m<sup>2</sup> / ≥30 kg/m<sup>2</sup>.

<b>Thépot 2010 [65]</b>		
Prospektywne badanie jednoramienne, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo SCIg w obniżonej dawce względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali IVIg. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie.		
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>	
1. Zdiagnozowana pierwotna hipogammaglobulinemia; 2. Stabilna terapia IVIg przez $\geq 1$ rok	bd; 10 pacjentów zostało wyłączonych z badania ze względu na problemy językowe, wiek, niski IQ, problemy logistyczne.	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawka Ig i stężenie IgG,</li> <li>• Profil bezpieczeństwa,</li> <li>• Hospitalizacje.</li> </ul>		
<b>POPULACJA</b>	<b>IVIg/SCIg</b>	
<b>Liczba pacjentów</b>	65	
<b>Wiek w latach, średni [zakres]</b>	43,8 [15–73]	
<b>Odsetek mężczyzn [n/N (%)]</b>	bd	
<b>Odsetek dzieci (&lt;15 lat) [n/N (%)]</b>	0	
<b>Diagnoza</b>	CVID (81,5%), niedobór podklas Ig (6,2%), zespół Goog'a (4,6%), XLA (4,6%), zespół hiper-IgM typu I (1,5%), zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X (1,5%)	
<b>Czas od zdiagnozowania choroby</b>	bd	
<b>Schemat badania</b>		
IVIg → POCZĄTEK BADANIA → SCIg		
Pacjenci stosujący przed włączeniem do badania IVIg przez $\geq 12$ mies. zostali przełączeni na terapię SCIg w domu, która trwała 12 mies.		
<b>INTERWENCJA I KOMPparator</b>	<b>IVIg</b>	<b>SCIg</b>
<b>Produkt leczniczy (stężenie)</b>	bd	Subcuvia, Gammanorm, Vivaglobin (16–16,5%)
<b>Dawka miesięczna [mg/kg], średnia [zakres]</b>	604 [308–1816] <sup>a</sup>	432 [248–696] <sup>a</sup>
<b>Częstość infuzji na miesiąc</b>	1–2	4
<b>Okres interwencji</b>	$\geq 12$ mies.	12 mies.
<b>METODYKA</b>		
<b>Kierunek obserwacji</b>	Prospektywno-retrospektywny	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IV A	
<b>Metoda randomizacji</b>	brak	
<b>Zaślepienie</b>	brak	
<b>Utrata z badania (%)</b>	5/65 (7,7%) Opis prawidłowy (3 – utrata z powodu gorączki, bólu mięśni, bólu stawów; 2 – preferencja IVIg)	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd	
<b>Metoda analizy wyników</b>	W odniesieniu do pacjentów, którzy ukończyli 12-mies. okres badania	
<b>Ocena wg kryteriów NICE</b>	6/8 pkt	
<b>Lokalizacja badania</b>	Jednośrodkowe	
<b>Sponsor badania</b>	bd	

a) Przeliczenie własne (dawka tygodniowa x 4 tygodnie).

**Wasserman 2010 [59, 60]**

Prospektywne, otwarte badanie jednoramienne, w którym oceniano przydatność współczynnik konwersji dawki dla przejścia z terapii IVIg na SCIg u pacjentów z PNO.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Potwierdzona diagnoza PNO trwająca od co najmniej 6 mies.;</li> <li>Wiek 13–75 lat;</li> <li>Terapia IgG obecnie lub w wywiadzie;</li> <li>Stężenie IgG <math>\geq</math> 5 mg/ml w ciągu ostatnich 3 mies. podczas terapii Ig.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Obecność schorzeń mogących powodować wtórne niedobory odporności (HIV lub chłoniak);</li> <li>Stosowanie immunosupresantów, leków immunomodulujących lub kortykosteroidów (<math>&gt;</math> 1 mg/kg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika przez <math>&gt;</math> 30 dni);</li> <li>Zaburzenia krzepnięcia krwi w wywiadzie lub choroba skóry z powstawaniem pęcherzy (<i>blistering skin disease</i>).</li> </ol>

**Oceniane punkty końcowe**

- Farmakokinetyka,
- Stężenie IgG,
- Infekcje,
- Profil bezpieczeństwa.

POPULACJA	IVIg/SCIg
Liczba pacjentów	32 <sup>a</sup>
Wiek w latach, mediana [zakres]	44 [13–68]
Odsetek mężczyzn [n/N (%)]	22%
Odsetek dzieci (2–15 lat) [n/N (%)]	bd
Diagnoza	PNO
Czas od zdiagnozowania choroby	bd

**Schemat badania**

POCZĄTEK BADANIA → IVIg → SCIg

Pacjenci zostali podzieleni na 3 grupy: 1) stosujący IVIg (Gamunex) w dawce miesięcznej 200–600 mg/kg przed badaniem; 2) stosujący IVIg (inne niż Gamunex) w dawce miesięcznej 200–600 mg/kg przed badaniem; 3) stosujący SCIg, stosujący IVIg w przeszłości lub obecnie, ale w dawce innej niż 200–600 mg/kg/mies. Pacjenci z grupy 2 i 3 brali udział w fazie wstępnej badania otrzymując Gamunex i.v. odpowiednio przez 3 lub 4 mies. Następnie wszyscy pacjenci przez 4–5 tyg. stosowali IVIg, a następnie byli przełączani na terapię SCIg przez okres 24 tyg.

INTERWENCJA I KOMPparator	IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)	Gamunex (10%)	
Dawka miesięczna [mg/kg]	bd	
Częstość infuzji	co 3–4 tyg.	4
Okres interwencji	4–5 tyg.	24 tyg.

**METODYKA**

Kierunek obserwacji	Prospektywne
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A
Metoda randomizacji	brak
Zaślepienie	brak
Utrata z badania (%)	10/35 (28,6%) Opis prawidłowy (3 podczas fazy <i>run-in</i> : AE, utrata z okresu obserwacji, wycofanie zgody na udział w badaniu; 7 podczas stosowania SCIg: 2 – AE, 5 – brak przestrzegania zaleceń lekarskich, wycofanie zgody na udział w badaniu)

Wasserman 2010 [59, 60]	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Nie niższej skuteczności ( <i>non-inferiority</i> ) terapii SCIg w odniesieniu do stężenia IgG.
<b>Metoda analizy wyników</b>	Skuteczność: w odniesieniu do pacjentów, którzy ukończyli badanie i dla których dostępne były pomiary końcowe; Bezpieczeństwo: w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy przyjęli IVIg (Gamunex)
<b>Ocena wg kryteriów NICE</b>	5/8 pkt
<b>Lokalizacja badania</b>	Jednośrodkowe
<b>Sponsor badania</b>	Talecris Biotherapeutics Center for Science and Education

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

Wasserman 2011 [61, 62]
-------------------------

Prospektywne, wielośrodkowe jednoramienne badanie, w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo oraz farmakokinetykę preparatu Gammagard (SCIg) u pacjentów z PNO

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Dorośli oraz pacjenci pediatryczni ( $\geq 2$ lat);	
2. Diagnoza PNO wg kryteriów WHO;	
3. Terapia SCIg lub IVIg przez $\geq 3$ mies. w dawce 300–1000 mg/kg/mies.;	bd
4. Stężenie IgG $> 4,5$ g/l w ostatnim udokumentowanym pomiarze przed włączeniem do badania	

Oceniane punkty końcowe
-------------------------

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

POPULACJA	IVIg/SCIg
<b>Liczba pacjentów</b>	49 <sup>a, b</sup>
<b>Wiek w latach [zakres]</b>	bd [3–77]
<b>Odsetek mężczyzn [n/N (%)]</b>	27/49 (55,1%)
<b>Odsetek dzieci (od 2 do &lt;12 lat) [n/N (%)]</b>	14/49 (28,6%)
<b>Diagnoza</b>	CVID (55,1%), hipogammaglobulinemia (30,6%), XLA (6,1%), mieszane zaburzenia odporności (2,0%), NBS (2,0%), wtórna hipogammaglobulinemia (2,0%)
<b>Czas od zdiagnozowania choroby</b>	bd

Schemat badania
-----------------

IVIg lub SCIg → POCZĄTEK BADANIA → IVIg → SCIg

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

INTERWENCJA I KOMPARATOR	IVIg	SCIg
<b>Produkt leczniczy (stężenie)</b>	Gammagard Liquid (USA), Kiovig (Europa) (10%)	

Wasserman 2011 [61, 62]		
Dawka miesięczna [mg/kg], średnia (SD) [zakres]	604 (268) <sup>c</sup>	bd [727,6-762,8] <sup>c,d</sup>
Częstość infuzji na miesiąc	bd	bd
Okres interwencji, mediana [zakres]	91 dni [84-123]	379 dni [54-477]
METODYKA		
Kierunek obserwacji	Prospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A	
Metoda randomizacji	brak	
Zaślepienie	brak	
Utrata z badania (%)	5/49 (10,2%) Opis prawidłowy (4 – wycofanie przez pacjenta, 1 – nagły wypadek rodzinny)	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę SCIg w trakcie badania	
Ocena wg kryteriów NICE	7/8 pkt	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Sponsor badania	bd	

a) 2 pacjentów nie otrzymało ani jednej dawki SCIg.

b) 11 pacjentów przed włączeniem do badania stosowało SCIg.

c) Przeliczenie własne (dawka tygodniowa x 4 tygodnie).

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

### A.3. Ocena wiarygodności badań RCT (Cochrane Handbook)

Tabela 46.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RCT na podstawie Cochrane Handbook

Element oceny	Chapel 2000		Desai 2009	
	Ryzyko	Uzasadnienie	Ryzyko	Uzasadnienie
Proces randomizacji	NJ	Brak opisu metody randomizacji	NJ	Brak opisu metody randomizacji
Ukrycie kodu alokacji	NJ	Brak opisu metody ukrycia kodu alokacji	NJ	Brak opisu metody ukrycia kodu alokacji
Skuteczność	W	Badanie otwartej próby	W	Badanie otwartej próby
	W	Brak zaślepienia oceny punktów końcowych	W	Brak zaślepienia oceny punktów końcowych
Bezpieczeństwo	W	Badanie otwartej próby	W	Badanie otwartej próby
	W	Brak zaślepienia oceny punktów końcowych	W	Brak zaślepienia oceny punktów końcowych

Element oceny	Chapel 2000		Desai 2009	
	Ryzyko	Uzasadnienie	Ryzyko	Uzasadnienie
<b>Kompletność danych</b>	<b>N</b>	Utrata z badania: IVIg 4/27 (14,8%), SCIg 4/30 (13,3%); opis prawidłowy	<b>NJ</b>	1/12 (8,3%); niejasny opis (1 – zajście w ciążę; nie określono czy pacjent wycofał się z badania w fazie IVIg czy SCIg)
<b>Selektywne raportowanie wyników</b>	<b>N</b>	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	<b>N</b>	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań
<b>Inne</b>	<b>N</b>	Nie stwierdzono	<b>NJ</b>	Badanie opublikowane wyłącznie w postaci listu do edytora

W – wysokie; N – niskie; NJ – niejasne, brak możliwości oceny



#### A.4. Ocena wiarygodności badań nRCT (skala NICE)

Tabela 47.  
Szczegółowa ocena badań nierandomizowanych w skali NICE

Pyt.	IDF 2008	Rider 2017	Berger 2010	Bezrodnik 2013	Empson 2012	Fasth 2007	Gardulf 2004	Gaspar 1998	Jolles 2011	Kittner 2006	Kanegane 2014	Ochs 2006	Pac 2005	Shapiro 2010	Thépot 2010	Wasserman 2010	Wasserman 2011	Wasserman 2012	Wasserman 2016	Raport z badania 161101	Bienvenu 2016	Borte 2017	Karakoc Aydiner 2016	Heimall 2016	Bal 2015	Kuntsen 2015	Patel 2015	Gardulf 1995	NCT01218438
1.	1	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1
2.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3.	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1
4.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
5.	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1
6.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8.	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1
<b>Suma</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>7</b>

## A.5. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

Tabela 48.

Szczegółowe AE (z uwzględnieniem infekcji) u pacjentów stosujących fSCIg w badaniu PT i ET (z uwzględnieniem fazy *ramp-up*), które raportowano u >5% pacjentów

Klasyfikacja narządu / układu	Zdarzenie niepożądane	Częstość AE/pacjentolata	
Układ krwionośny i limfatyczny	Limfadenopatia	0,07	
Zaburzenia serca	Tachykardia	0,05	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Nudności	0,39	
	Wymioty	0,20	
	Biegunka	0,18	
	Ból w nadbrzuszu	0,10	
	Ból brzucha	0,09	
	Zaparcia	0,05	
	Choroba refluksowa przełyku	0,03	
	Aftowe zapalenie jamy ustnej	0,05	
	Próchnica zębów	0,04	
	Hemoroidy	0,03	
	Zaburzenia ogólne oraz w miejscu podania	Ból w miejscu podania	1,13
		Zmęczenie	0,28
Rumień w miejscu podania		0,37	
Gorączka		0,22	
Dyskomfort w miejscu podania		0,22	
Ból		0,12	
Świąd w miejscu podania		0,28	
Opuchlizna w miejscu podania		0,09	
Astenia		0,11	
Obrzęk w miejscu podania		0,09	
Miejscowa opuchlizna		0,05	
Obrzęk obwodowy		0,08	
Ból w klatce piersiowej	0,03		
Infekcje i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie zatok	0,65	
	Infekcja górnych dróg oddechowych	0,42	
	Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych	0,22	
	Zapalenie oskrzeli	0,18	
	Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	0,10	
Wirusowa infekcja	0,07		

Klasyfikacja narządu / układu	Zdarzenie niepożądane	Częstość AE/pacjentolata
	Grypa	0,07
	Zapalenie nosogardzieli	0,10
	Przewlekłe zapalenie zatok	0,07
	Nieżyt żołądka i jelit	0,06
	Infekcja dróg moczowych	0,09
	Zapalenie tkanki łącznej	0,05
	Opryszczka wargowa	0,05
	Zapalenie gardła	0,05
	Infekcja pozabiegowa	0,04
	Infekcja ucha	0,04
	Ostre zapalenie zatok	0,03
	Zapalenie płuc	0,03
	Infekcja dróg oddechowych	0,03
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Ból związany z zabiegiem	0,07
	Otarcie/zdarcie naskórka	0,06
	Słuczenie	0,04
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niedobór witaminy D	0,03
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	0,13
	Ból mięśni	0,26
	Ból pleców	0,07
	Ból kończyn	0,07
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	0,59
	Zawroty głowy	0,13
	Migrena	0,12
Zaburzenia psychiczne	Niepokój	0,05
	Bezsennność	0,03
	Depresja	0,03
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Astma	0,32
	Kaszel	0,12
	Przekrwienie błony śluzowej nosa	0,12
	Ból gardła	0,06
	Krwawienie z nosa	0,09
	Alergiczny nieżyt nosa	0,03
	Kontaktowe zapalenie skóry	0,05
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Wysypka	0,04
	Rumień	0,04
	Pokrzywka	0,03

Klasyfikacja narządu / układu	Zdarzenie niepożądane	Częstość AE/pacjentolata
	Świąd	0,03
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	0,09

## A.6. Definicje infekcji

Tabela 49.  
Definicje stosowane w badaniach klinicznych raportujących infekcje

Badanie	Definicja
PT	<b>Ciężkie infekcje bakteryjne</b> zgodnie z kryteriami diagnostycznymi FDA [66]
ET	
161101	Brak definicji
Chapel 2000	Infekcja zdefiniowana została jako proces chorobowy związany z wystąpieniem 2 spośród następujących czynników: temperatura ciała >37°C, objawy zapalne w miejscu zakażenia, pozytywny wynik testu na obecność szczepów bakteryjnych w miejscu zakażenia, stężenie białka C-reaktywnego >50 mg/l.
Desai 2009	<b>Ciężkie infekcje bakteryjne</b> zgodnie z kryteriami diagnostycznymi FDA [66]
Bezrodnik 2013	<b>Ciężkie infekcje bakteryjne</b> zgodnie z kryteriami diagnostycznymi FDA [66]: zapalenie opon mózgowych, sepsa, zapalenie szp ku, ropień trzewny
Fasth 2007	Infekcja bakteryjna zdefiniowana została jako wystąpienie wszelkich objawów klinicznych towarzyszących infekcji, poparte badaniem poziomu wskaźnika stanu zapalnego (białko C-reaktywne; CRP).
	Poważna infekcja bakteryjna – infekcja wymagająca leczenia antybiotykami.
	<b>Ciężka infekcja bakteryjna</b> – infekcja wymagająca hospitalizacji.
Gaspar 1998	<b>Ciężkie infekcje</b> – infekcje zagrażające życiu.
Kittner 2006	Brak definicji
Kanegane 2014	<b>Ciężkie infekcje bakteryjne</b> zgodnie z kryteriami diagnostycznymi FDA [66]
Pac 2005	Infekcje górnych dróg oddechowych klasyfikowano jako łagodne lub umiarkowane. Do infekcji górnych dróg oddechowych zaliczono zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli. Inne infekcje: zapalenie ucha, zapalenie zatok.
Wasserman 2010	<b>Ciężkie infekcje bakteryjne</b> zgodnie z kryteriami diagnostycznymi FDA [66]: bakteriemia, sepsa, bakteryjne zapalenie opon mózgowych, zapalenie szp ku, septyczne zapalenie stawów, zapalenie płuc, ropień trzewny
Wasserman 2011	<b>Ciężkie infekcje bakteryjne</b> zgodnie z kryteriami diagnostycznymi FDA [66]: bakteriemia, sepsa, bakteryjne zapalenie opon mózgowych, zapalenie szp ku, septyczne zapalenie stawów, zapalenie płuc, ropień trzewny
Bal 2015	<b>Infekcje dróg oddechowych</b> – brak definicji
NCT01218438	Brak definicji
Karakoc Aydiner 2016	Brak definicji
Knutsen 2015	<b>Ciężkie infekcje bakteryjne</b> – zapalenie płuc, sepsa, zapalenie opon mózgowych, zapalenie szpiku, ropień trzewny
	<b>Infekcje bakteryjne ogółem</b> – zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, infekcja skórna
Borte 2017	<b>Ciężkie infekcje bakteryjne</b> – spowodowane przez rozpoznany patogen bakteryjny oraz diagnozowane zgodnie z kryteriami diagnostycznymi FDA [66]: bakteriemia, sepsa, bakteryjne zapalenie opon mózgowych, zapalenie szpiku, septyczne zapalenie stawów, bakteryjne zapalenie płuc, ropień trzewny
	<b>Infekcje bakteryjne ogółem</b> – ciężki infekcje bakteryjne oraz każde inne zdarzenie ocenione klinicznie jako infekcje

Badanie	Definicja
Heimall 2016	<b>Ciężkie infekcje bakteryjne</b> – bakteremia, sepsa, bakteryjne zapalenie opon mózgowych, zapalenie szpiku, septyczne zapalenie stawów, bakteryjne zapalenie płuc, ropień trzewny
	<b>Infekcje ogółem</b> – brak definicji

## A.7. Skrócona charakterystyka skal oceny jakości życia

Tabela 50.

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

Skala / test	Definicja	Poprawę oznacza wynik:	MICD	Informacje o walidacji pacjentów
<b>CHQ Child Health Questionnaire</b>	Skala oceny jakości życia związanej ze zdrowiem dla dzieci i młodzieży w wieku 5–18 lat	rosnący	+0,96 – polepszenie efektu zdrowotnego -0,60 – pogorszenie efektu zdrowotnego (we wskazaniu: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów) [1]	Skala została zwalidowana dla wielu schorzeń wieku dziecięcego w tym schorzeń przewlekłych (m.in. młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów [1], dziecięcy toczeń rumieniowaty [89]).
<b>PedsQL</b>	Skala oceny jakości życia u dzieci i młodzieży w wieku 2–18 lat.	rosnący	4 [90]	Rzetelność skali na podstawie testu Cronbacha wyniosła 0,91 (w przypadku wypełniania kwestionariusza przez dzieci) i 0,93 (w przypadku wypełniania przez rodziców w imieniu dzieci). <sup>a</sup> Walidacja została przeprowadzona u dzieci zdrowych i dzieci z młodzieńczymi chorobami reumatologicznymi. [91]
<b>CHQ – PF50 Child Health Questionnaire – Parent Form</b>	Skala oceny jakości życia związanej ze zdrowiem – formularz dla rodziców	rosnący	bd	Rzetelność skali na podstawie testu Cronbacha wyniosła 0,39–0,9 średnio 0,72 dla dzieci w wieku szkolnym. <sup>a</sup> [92] Skala została zwalidowana dla wielu schorzeń wieku dziecięcego w tym schorzeń przewlekłych (m.in. nowotwory, padaczka, nawracający ból głowy, zapalna choroba jelit, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów) [93], a także w populacji ogólnej dzieci w wieku szkolnym. [94]
<b>EQ-5D EuroQol 5 Dimensions</b>	Skala oceny zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, zawierająca 5 domen (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort, niepokój/depresja)	rosnący	Średnio 0,074 [95]	Rzetelność skali na podstawie testu Cronbacha wyniosła 0,70. <sup>a</sup> Walidacja kwestionariusza EQ-5D została przedstawiona dla wielu różnych wskaźników klinicznych, chorób przewlekłych takich jak POChP [96] oraz w populacji ogólnej [97] Współczynnik k korelacji rang Spearmana dla całkowitej punktacji EQ-5D i SF-36 mieścił się w zakresie 0,48-0,60 (p<0,01). [97]
<b>LQI Quality of Life Index</b>	Skala oceny subiektywnych wskaźników jakości życia	rosnący	bd	Skala została zwalidowana u pacjentów z PNO otrzymujących terapie Ig. [36]
<b>SF-36 Short Form (36) Health Survey</b>	Skala oceny ogólnego stanu zdrowia oceniająca osiem aspektów dotyczących zdrowia fizycznego i psychicznego	rosnący	0,60 (populacja z rakiem krtani) [98]	Rzetelność skali na podstawie testu Cronbacha wyniosła ponad 0,85. <sup>a</sup> Skala została zwalidowana w wielu chorobach przewlekłych m.in. rak krtani [98], rak głowy i szyi [99] a także w populacji ogólnej [100]

Skala / test	Definicja	Poprawę oznacza wynik:	MICD	Informacje o walidacji pacjentów
<b>SF-12 Short Form (12) Health Survey</b>	Skala do oceny ogólnego stanu zdrowia oceniająca 8 domen dotyczących zdrowia fizycznego i psychicznego. Jest skróconą formą kwestionariusza SF-36	rosnący	bd	Rzetelność skali na podstawie testu Cronbacha 0,72 to 0,89. <sup>a</sup> Skala została zwalidowana w wielu schorzeniach, m.in. u pacjentów po zawale serca [101], a także w populacji ogólnej [102]
<b>TSQM Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</b>	Skala oceny poziomu zadowolenia pacjenta z terapii, zawierająca 4 domeny: skuteczność, działania niepożądane, komfort, ogólna satysfakcja	rosnący	bd	Rzetelność skali na podstawie testu Cronbacha 0,86. <sup>a</sup> Skala została zwalidowana w populacji pacjentów z chorobami przewlekłymi [103]
<b>VAS Visual Analog Scale</b>	Skala do oceny intensywności lub częstotliwości występowania różnych objawów występujących w trakcie terapii	rosnący	W zależności od jednostki chorobowej, przykładowo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostry ból brzucha – 16 mm [104]</li> <li>• reumatoidalne zapalenie stawów – 11 mm [105]</li> <li>• Uszkodzenie stożka rotatorów – 13,7 mm [105]</li> </ul>	Skala VAS jest szeroko zwalidowana do używania w różnorodnych schorzeniach, często do opisanego poziomu odczuwalnego bólu, np. w ostrym bólu brzucha [104] lub do mierzenia poziomu zmęczenia np. u pacjentów z udarem [106]

a) Przyjmuje się, że wartości alfa-Cronbacha powyżej 0,7 oznaczają prawidłową rzetelność skali.

## A.8. Badania kliniczne w toku

Tabela 51.  
Opis badań w toku zidentyfikowanych w bazach ClinicalTrials.gov i ClinicalTrialsRegister.eu dla fSClg

Identyfikator	Faza	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana liczebność	Schemat badania	Data rozpoczęcia / zakończenia / (sponsor)
NCT02881437	IV	Eksperymentalne, jednoramienne	Nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji	Pacjenci z PNO $\geq 18$ r.ż. wymagający terapii Ig, leczeni SClg przez $\geq 3$ mies.	22	SClg $\rightarrow$ POCZĄTEK BADANIA $\rightarrow$ fSClg (podawana co 2 tyg.) $\rightarrow$ fSClg (podawana co 3–4 tyg.)	Czerwiec 2017 / Grudzień 2018 / (Szpital Uniwersytecki w Lille)
NCT03054181	nd	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	W trakcie rekrutacji	Pacjenci z PNO lub z wtórnymi niedoborami odporności (bez ograniczenia wieku), wymagający terapii Ig	100	fSClg (obserwacja długoletnia)	Grudzień 2016 / Marzec 2020 / (GWT-TUD GmbH)
NCT02593188	nd	Post-marketingowe; Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	W trakcie rekrutacji	Pacjenci z PNO $\geq 16$ r.ż., wymagający terapii Ig	250	kohorta 1: fSClg kohorta 2: fSClg (pacjenci z mianem przeciwciał $\geq 160$ )	Listopad 2015 / Czerwiec 2021 / (Baxalta US Inc.)



## A.9. Zestawienie badań klinicznych wykluczonych z analizy

Tabela 52.  
Badania wykluczone z analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1	Abghari 2014	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCIg)	<i>Journal of clinical immunology</i> . 2012; 32(6):1180–1192
2	Adam 2015	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>J Clin Immunol</i> . 2015 Feb;35(2):213-7
3	Ayars 2011	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCIg)	<i>J Clin Immunol</i> . 2011; 31(Suppl 1):S38
4	Ballow 2013	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCIg)	<i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2013; AB156
5	Baumann 2014	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCIg)	<i>Journal of Clinical Immunology</i> . 2014; 34(3):380
6	Beauté 2010	Metodyka	Analiza ekonomiczna	<i>Clinical and experimental immunology</i> . 2010; 160(2):240–245
7	Berger 2004	Metodyka	Badanie farmakokinetyczne w oparciu o wyniki 3 badań pierwotnych	<i>Clinical immunology (Orlando, Fla.)</i> . 2011; 139(2):133–141
8	Berger 2013	Metodyka	Badanie farmakokinetyczne, w oparciu o wyniki 3 badań pierwotnych	<i>Journal of Clinical Immunology</i> . 2012;32:S138-S139
9	Berger 2015	Inne	Abstrakt fSCiG (brak dodatkowych wyników)	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 2015;135:AB96
10	Bexon 2013	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCiG)	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 2013; 131(2 Suppl.1): AB227
11	Blau 2016	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Expert Review of Clinical Immunology</i> . 2016;12:705-711
12	Bonagura 2012	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Journal of clinical immunology</i> . 2013; 33 Suppl 2:S90–94
13	Bonagura 2016	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> . 2016;117:620-626
14	Borte 2005	Metodyka	Ogólna ocena terapii z zastosowaniem Ig	<i>Klinische Pädiatrie</i> . 2005; 217(5):276–280
15	Borte 2011	Metodyka	Opracowanie wtórne w oparciu o wyniki 2 badań pierwotnych	<i>Clinical and experimental immunology</i> . 2011; 164(3):357–364
16	Borte 2013	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCiG)	<i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2013; 131(2):AB157
17	Borte 2014	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCiG)	<i>Journal of Clinical Immunology</i> . 2014;34:S296-S297
18	Canessa 2016	Metodyka	Brak danych porównawczych IVIg vs SCiG	<i>Int J Immunopathol Pharmacol</i> . 2016 Dec 7.
19	Carmo 2015	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCiG)	<i>Value in Health</i> . 2015;18:A878
20	Carne 2016	Metodyka	Praca poglądowa	<i>J Clin Pathol</i> . 2016 Jan;69(1):87-8.
21	Casas 2012	Język publikacji	Język hiszpański	<i>Acta Paediatrica Espanola</i> . 2012;70:385-391
22	Danieli 2016	Metodyka	Opis przypadków	<i>Immunotherapy</i> . 2016 Sep;8(9):995-1002
23	Dash 2015	Populacja	Populacja mieszana (IVIg stosowane w	<i>PLoS One</i> . 2015 Jul

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
			domu/szpitalu)	29;10(7):e0131565
24	Datta 2014	Populacja	Liczba pacjentów poddawanych analizie <10 (N = 2)	<i>Annals of Allergy, Asthma &amp; Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, &amp; Immunology</i> . 2014; 113(2):232–233
25	Ducruet 2013	Typ publikacji	List	<i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> . 2013; 131(2):585–587.e1–3.
26	Duff 2014a	Metodyka	Badanie ankietowe dotyczące doświadczenia z SCIg	<i>Journal of Infusion Nursing: The Official Publication of the Infusion Nurses Society</i> . 2014; 37(1):21–28.
27	Duff 2014b	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 2014; 133(2 suppl.1):AB146
28	Duff 2016	Metodyka	Brak danych porównawczych IVIg vs SCIg	<i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> . 2016 Jan;116(1):83-5
29	Eijkhout 2003	Interwencja	Badanie oceniające leczenie z zastosowaniem różnych dróg podania Ig u pacjentów, u których występują przeciwciała anty-IgA; analiza pojedynczych przypadków	<i>The Netherlands journal of medicine</i> . 2003; 61(6):213–217
30	EudraCT numer: 2007-001410-17	Metodyka	Badanie dotyczy terapii IVIg; brak porównania SCIg vs IVIg	<i>Raport z badania EudraCT nr: 2007-001410-17</i> <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-001410-17/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-001410-17/results</a>
31	EudraCT numer: 2014-003605-15	Metodyka	Badanie dotyczy terapii SCIg; brak porównania SCIg vs IVIg	<i>Raport z badania EudraCT nr: 2014-003605-15</i> <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003605-15/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003605-15/results</a>
32	EudraCT numer: 2014-003607-30	Metodyka	Badanie dotyczy terapii SCIg; brak porównania SCIg vs IVIg	<i>Raport z badania EudraCT nr: 2014-003607-30</i> <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003607-30/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003607-30/results</a>
33	EudraCT numer: 2014-003772-23	Metodyka	Badanie dotyczy terapii IVIg; brak porównania SCIg vs IVIg	<i>Raport z badania EudraCT nr: 2014-003772-23</i> <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003772-23/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003772-23/results</a>
34	EudraCT numer: 2008-000830-30	Metodyka	Badanie dotyczy terapii SCIg; brak porównania SCIg vs IVIg	<i>Raport z badania EudraCT nr: 2008-000830-30</i> <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-000830-30/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-000830-30/results</a>
35	EudraCT numer: 2014-003409-13	Metodyka	Badanie dotyczy terapii SCIg; brak porównania SCIg vs IVIg	<i>Raport z badania EudraCT nr: 2014-003409-13</i> <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003409-13/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003409-13/results</a>
36	EudraCT numer: 2012-000792-16	Metodyka	Badanie dotyczy terapii IVIg; brak porównania SCIg vs IVIg	<i>Raport z badania EudraCT nr: 2012-000792-16</i> <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000792-16/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000792-16/results</a>
37	EudraCT numer: 2014-003609-14	Metodyka	Badanie dotyczy terapii SCIg; brak porównania SCIg vs IVIg	<i>Raport z badania EudraCT nr: 2014-003609-14</i> <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003609-14/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003609-14/results</a>
38	EudraCT numer: 2007-002611-27	Metodyka	Badanie dotyczy terapii IVIg; brak porównania SCIg vs IVIg	<i>Raport z badania EudraCT nr: 2007-002611-27</i> <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-002611-27/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-002611-27/results</a>

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
39	Fadeyi 2013	Populacja	Liczba pacjentów poddawanych analizie <10 (N = 3)	<i>P &amp; T.</i> 2013; 38(12):768–770
40	Fernandes 2015	Populacja	Liczba pacjentów	<i>An Pediatr (Barc).</i> 2015 Mar;82(3):166-71.
41	Gardulf 1993	Metodyka	Badanie dotyczy terapii SCIg; brak porównania SCIg vs IVIg	<i>Clinical and experimental immunology.</i> 1993; 92(2):200–204
42	Gardulf 1995b	Metodyka	Badanie dotyczy terapii SCIg w domu; brak porównania SCIg vs IVIg	<i>Journal of advanced nursing.</i> 1995; 21(5):917–927
43	Gardulf 2008	Metodyka	Opracowanie wtórne w oparciu o wyniki 2 badań pierwotnych	<i>Clinical immunology (Orlando, Fla.).</i> 2008; 126(1):81–88.
44	Gathmann 2014	Metodyka	Brak porównania SCIg vs IVIg w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych	<i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology.</i> 2014; 134(1):116–126
45	Gregory 2013	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology.</i> 2013; 131([2 Suppl.1]):AB154
46	Gustafson 2008	Metodyka	Badanie farmakokinetyczne	<i>Clinical and experimental immunology.</i> 2008; 152(2):274–279
47	Haddad 2006	Metodyka	Analiza ekonomiczna	<i>Rev Med Interne.</i> 2006 Dec;27(12):924-6
48	Haddad 2012	Metodyka	Opracowanie wtórne	<i>Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis.</i> 2012; 46(3):315–321
49	Hagan 2010	Metodyka	Brak danych porównawczych IVIg vs SCIg	<i>Journal of clinical immunology.</i> 2010;30:734-45
50	Heath 2016	Interwencja	IVIg stosowane w domu/szpitalu	<i>Allergy Asthma Proc.</i> 2016 Sep;37(5):409-15.
51	Hoffman 2010	Populacja	Pacjenci z pierwotnymi i wtórnymi niedoborami odporności, brak analizy w podgrupach.	<i>European journal of medical research.</i> 2010; 15(6):238–245
52	Horn 2007	Metodyka	Opis pojedynczych przypadków	<i>Clinical immunology (Orlando, Fla.).</i> 2007; 122(2):156–162
53	Huang 2013	Metodyka	Badanie przekrojowe	<i>Journal of clinical immunology.</i> 2013; 33(1):49–54
54	Högy 2005	Metodyka	Analiza ekonomiczna	<i>The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care.</i> 2005; 6(1):24–29
55	Igarashi 2014	Metodyka	Analiza ekonomiczna	<i>Clin Ther.</i> 2014 Nov 1;36(11):1616-24.
56	Imai 2014	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology.</i> 2014; 133(2 suppl.1): AB182
57	Ito 2014	Inne	Abstrakt fSCiG (brak dodatkowych wyników)	<i>Journal of Clinical Immunology.</i> 2014; 34(3):376
58	Ito 2014	Populacja	Abstrakt fSCiG (pacjenci > 18 lat)	<i>Journal of Clinical Immunology.</i> 2014;34:S381-S382
59	Jaussaud 2014	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCiG)	<i>Journal of Clinical Immunology.</i> 2014;34:S278-S279
60	Jolles 2014	Metodyka	Badanie dotyczy terapii SCiG; brak	<i>Clinical Immunology (Orlando, Fla.).</i>

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
			porównania SCIg vs IVIg	2014; 150(2):161–169
61	Jolles 2015	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCIg)	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 2015;135:AB96
62	Jones 2012	Metodyka	Badanie oceniające terapię SCIg; brak porównania SCIg vs IVIg	<i>JPHSTR</i> . 2012; 3:41–47
63	Kanegane 2014	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 2014; 133(2 suppl.1): AB180
64	Kearns 2014	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCIg)	<i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> . 2014;113:A84
65	Kearns 2014a	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCIg)	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 2014; 133(2 Suppl.1):AB184
66	Kobayashi 2012	Typ publikacji	Abstrakt (brak wyników)	<i>Annals of allergy, asthma &amp; immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, &amp; Immunology</i> . 2012; (109):A98
67	Kobayashi 2012	Typ publikacji	Abstrakt (brak wyników)	<i>Journal of Clinical Immunology</i> . 2012; 32:s156
68	Kobayashi 2013	Interwencja	Pacjenci przed fSCIg otrzymywali SCIg lub IVIg, wyniki przedstawiono łącznie (publikacja w postaci abstraktu)	<i>Allergy and Asthma Proceedings</i> . 2013; 34(3):298
69	Kearns 2014	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCIg)	<i>Journal of Clinical Immunology</i> . 2014; 34(3):366
70	Kristofek 2013	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCIg)	<i>Journal of Clinical Immunology</i> . 2013;33:699-700
71	Krivan 2013	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCIg)	<i>Journal of Clinical Immunology</i> . 2013;33:698
72	Krivan 2014	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)	<i>Journal of Clinical Immunology</i> . 2014; 34(3):384.
73	Kriván 2014	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCIg)	<i>Journal of Clinical Immunology</i> . 2014;34:728
74	Kriván 2014	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCIg)	<i>Journal of Clinical Immunology</i> . 2014;34:S309-S310
75	Lagarce 2016	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCIg)	<i>Fundamental and Clinical Pharmacology</i> . 2016;30:62
76	Levasseur 2014	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCIg)	<i>Journal of Clinical Immunology</i> . 2014;34:S507
77	Luo 2012	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCIg)	<i>Journal of Clinical Immunology</i> . 2012;32:392.
78	Malcolmson 2013	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 2013; 131(2 suppl.1): AB155
79	Maroto 2009	Język publikacji	Język hiszpański	<i>Anales de pediatría (Barcelona, Spain)</i> . 2009; 70(2):111–119
80	Martin 2013	Metodyka	Analiza ekonomiczna	<i>Transfusion medicine (Oxford, England)</i> . 2013; 23(1):55–60
81	McCormack 2012	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Drugs</i> . 2012; 72(8):1087–1097
82	McCormack	Metodyka	Praca poglądowa	<i>BioDrugs: clinical</i>

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
	2013			<i>immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy.</i> 2013; 27(4):393–400.
83	Melamed 2011	Inne	Abstrakt fSClg (brak dodatkowych wyników)	<i>J Clin Immunol.</i> 2011; (31 (Suppl 1)):S18
84	Melamed2011	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVlg i SClg)	<i>J Clin Immunol.</i> (31 (Suppl 1)):S33
85	Melamed 2012	Inne	Abstrakt fSClg (brak dodatkowych wyników)	<i>Journal of Clinical Immunology.</i> 2012;32:363
86	Melamed 2012	Inne	Abstrakt fSClg (brak dodatkowych wyników)	<i>Journal of Clinical Immunology.</i> 2012; 32:S132–S133
87	Melamed 2012	Inne	Abstrakt fSClg (brak dodatkowych wyników)	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology.</i> 2012; 129(2 SUPPL. 1):AB203
88	Melamed 2014	Inne	Abstrakt fSClg (brak dodatkowych wyników)	<i>Journal of Clinical Immunology.</i> 2014;34:727-728
89	Melamed 2014	Inne	Abstrakt fSClg (brak dodatkowych wyników)	<i>Oncology Research and Treatment.</i> 2014;37:253
90	Melamed 2014	Inne	Abstrakt fSClg (brak dodatkowych wyników)	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology.</i> 2014; 133(2 suppl.1): AB180
91	Melamed 2014	Inne	Abstrakt fSClg (brak dodatkowych wyników)	<i>Journal of Clinical Immunology.</i> 2014; 34(3):379
92	Membe 2008	Metodyka	Analiza ekonomiczna	<i>Immunology and allergy clinics of North America.</i> 2008; 28(4):861–874
93	Misbah 2009	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Clinical and Experimental Immunology.</i> 2009; 158 Suppl 1:51–59.
94	Morariu 2015	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVlg i SClg)	<i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.</i> 2015;70:369
95	Moreau 2013	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SClg)	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology.</i> 2013; 131(2 suppl.1): AB35
96	Moreira 2014	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVlg i SClg)	<i>Journal of Clinical Immunology.</i> 2014;34:S417
97	NCT01458171	Metodyka	Badanie dotyczy terapii SClg; brak porównania SClg vs IVlg	<i>Raport z badania</i> NCT01458171 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/result/s/NCT01458171?rslt=With&amp;cond=primary+immunodeficiency&amp;intr=immunoglobulin&amp;rank=1&amp;sect=X01256">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/result/s/NCT01458171?rslt=With&amp;cond=primary+immunodeficiency&amp;intr=immunoglobulin&amp;rank=1&amp;sect=X01256</a>
98	NCT01814800	Metodyka	Badanie dotyczy terapii IVlg; brak porównania SClg vs IVlg	<i>Raport z badania</i> NCT01814800 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/result/s/NCT01814800?rslt=With&amp;cond=primary+immunodeficiency&amp;intr=immunoglobulin&amp;rank=6&amp;sect=X01256#all">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/result/s/NCT01814800?rslt=With&amp;cond=primary+immunodeficiency&amp;intr=immunoglobulin&amp;rank=6&amp;sect=X01256#all</a>
99	NCT00322556	Metodyka	Badanie dotyczy terapii IVlg; brak porównania SClg vs IVlg	<i>Raport z badania</i> NCT00322556 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/result/s/NCT00322556?rslt=With&amp;cond=primary+immunodeficiency&amp;intr=immunoglobulin&amp;rank=7&amp;sect=X01256#all">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/result/s/NCT00322556?rslt=With&amp;cond=primary+immunodeficiency&amp;intr=immunoglobulin&amp;rank=7&amp;sect=X01256#all</a>
100	NCT00751621	Metodyka	Badanie dotyczy terapii SClg; brak porównania SClg vs IVlg	<i>Raport z badania</i> NCT00751621 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/result/s/NCT00751621?rslt=With&amp;cond=primary+immunodeficiency&amp;intr=immunoglobulin&amp;rank=10&amp;sect=X01256#all">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/result/s/NCT00751621?rslt=With&amp;cond=primary+immunodeficiency&amp;intr=immunoglobulin&amp;rank=10&amp;sect=X01256#all</a>

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
101	NCT00278954	Metodyka	Badanie dotyczy terapii IVIg; brak porównania SCIg vs IVIg	Raport z badania NCT00278954 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/result/s/NCT00278954?rslt=With&amp;cond=primary+immunodeficiency&amp;intr=immunoglobulin&amp;rank=11&amp;sect=X01256#all">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/result/s/NCT00278954?rslt=With&amp;cond=primary+immunodeficiency&amp;intr=immunoglobulin&amp;rank=11&amp;sect=X01256#all</a>
102	NCT00419341	Metodyka	Badanie dotyczy terapii SCIg; brak porównania SCIg vs IVIg	Raport z badania NCT00419341 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/result/s/NCT00419341?rslt=With&amp;cond=primary+immunodeficiency&amp;intr=immunoglobulin&amp;rank=12&amp;sect=X01256#all">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/result/s/NCT00419341?rslt=With&amp;cond=primary+immunodeficiency&amp;intr=immunoglobulin&amp;rank=12&amp;sect=X01256#all</a>
103	NCT00719680	Metodyka	Badanie dotyczy terapii SCIg; brak porównania SCIg vs IVIg	Raport z badania NCT00719680 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/result/s/NCT00719680?rslt=With&amp;cond=primary+immunodeficiency&amp;intr=immunoglobulin&amp;rank=14&amp;sect=X01256#all">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/result/s/NCT00719680?rslt=With&amp;cond=primary+immunodeficiency&amp;intr=immunoglobulin&amp;rank=14&amp;sect=X01256#all</a>
104	Oksenhendler 2012	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCIg)	<i>Journal of Clinical Immunology.</i> 2012;32:356
105	Pac 2013	Metodyka	Brak porównania SCIg vs IVIg	<i>Central-European Journal of Immunology.</i> 2013; 38(3):367–371
106	Patel 2014	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)	<i>Journal of Clinical Immunology.</i> 2014; 34(3):382.
107	Penas 2013	Populacja	Pacjenci pediatryczni z astmą	<i>Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology.</i> 2013; 23(1):63–65
108	Ponsford 2015	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>Clin Exp Immunol.</i> 2015 Dec;182(3):302-13
109	Pourshahnazari 2014	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCIg)	<i>Allergy, Asthma and Clinical Immunology.</i> 2014;10:
110	Radinsky 2003	Metodyka	Opis pojedynczych przypadków	<i>The Journal of allergy and clinical immunology.</i> 2003; 112(3):630–633
111	Rojavin 2013	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)	<i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2013; 131(2):AB109.
112	Rosenbach 2016	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology.</i> 2016;137:AB220
113	Rosengren 2014	Inne	Abstrakt fSCiG (brak dodatkowych wyników)	<i>Journal of Clinical Immunology.</i> 2014; 34(3):365–366
114	Rubinstein 2011	Inne	Abstrakt fSCiG (brak dodatkowych wyników)	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology.</i> 2011; 127(2 Suppl.1) AB213
115	Sanford 2014	Metodyka	Praca poglądowa	<i>BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy.</i> 2014; 28(4):411–420
116	Saeedian 2014	Interwencja	Przegląd systematyczny dla IVIg	<i>International Archives of Allergy and Immunology.</i> 2014;164:151-166
117	Shapiro 2013a	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)	<i>Journal of Clinical Immunology.</i> 2013; 33(3):705
118	Shapiro 2013	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCiG)	<i>Allergy and Asthma Proceedings.</i> 2013; 34(3):299. (Subcutaneous immunoglobulin (16% or 20%))
119	Shapiro 2013	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCiG)	<i>Allergy and Asthma Proceedings.</i> 2013; 34(3):299 (Subcutaneous immunoglobulin therapy)



Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
120	Shapiro 2012	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCiG)	<i>Journal of Clinical Immunology.</i> 2012;32:394
121	Shapiro 2012	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCiG)	<i>Journal of Clinical Immunology.</i> 2012;32:388
122	Schroeder 2012	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Infection.</i> 2012; 40(6):601–611
123	Sidhu 2014	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Biol Ther.</i> 2014 Dec;4(1-2):41-55.
124	Spector 2011	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCiG)	<i>J Clin Immunol.</i> 2011; 31(Suppl 1):S44
125	Soler-Palacin 2014	Metodyka	Brak danych porównawczych IVIg vs SCiG	<i>J Clin Immunol.</i> 2014 Nov;34(8):1015-7.
126	Soler-Palacin 2014	Metodyka	Brak danych porównawczych IVIg vs SCiG w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych	<i>Journal of Clinical Immunology.</i> 2014
127	Song 2015	Interwencja	Przegląd systematyczny dla SCiG	<i>Int Immunopharmacol.</i> 2015 Apr;25(2):457-64.
128	Stiehm 1998	Metodyka	Opis pojedynczych przypadków	<i>The Journal of allergy and clinical immunology.</i> 1998; 101(6 Pt 1):848–849
129	Stein 2011	Metodyka	Badanie dotyczy terapii SCiG; brak porównania SCiG vs IVIg	<i>Postgraduate medicine.</i> 2011; 123(5):186–193
130	Stein 2012	Inne	Abstrakt fSCiG (brak dodatkowych wyników)	<i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2012;AB14
131	Stein 2012	Inne	Abstrakt fSCiG (brak dodatkowych wyników)	<i>Journal of Clinical Immunology.</i> 2012;32:364-365
132	Stein 2012	Inne	Abstrakt fSCiG (brak dodatkowych wyników)	<i>Journal of Clinical Immunology.</i> 2012;32:354
133	Stein 2014	Populacja	Abstrakt fSCiG (pacjenci > 18 lat)	<i>Journal of Clinical Immunology.</i> 2014;34:727
134	Stein 2014	Populacja	Abstrakt fSCiG (pacjenci > 18 lat)	<i>Oncology Research and Treatment.</i> 2014;37:254
135	Stein 2014	Populacja	Abstrakt fSCiG (pacjenci > 18 lat)	<i>Journal of Clinical Immunology.</i> 2014; 34(3):380–381
136	Stein 2016	Populacja	Abstrakt fSCiG (pacjenci > 16 lat)	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology.</i> 2016;137:AB220
137	Stelmach 2014	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCiG)	<i>Journal of Clinical Immunology.</i> 2014;34:S304
138	Suez 2014	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCiG)	<i>Journal of Clinical Immunology.</i> 2014;34:S310
139	Suez 2016	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCiG)	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology.</i> 2016;137:AB221
140	Sundin 2012	Populacja	Pacjenci z wtórnym niedoborem odporności	<i>Pediatric transplantation.</i> 2012; 16(8):866–871
141	Symes 2014	Typ publikacji	Poster (badanie dotyczące IVIg i SCiG)	<i>Journal of Clinical Immunology.</i> 2014;34:S511
142	Szaflarska 2014	Inne	Abstrakt fSCiG (brak dodatkowych wyników)	<i>Journal of Clinical Immunology.</i> 2014;34:699
143	Tcheurekdjian 2012	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCiG)	<i>Journal of Clinical Immunology.</i> 2012;32:372-373
144	Tepla 2014	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCiG)	<i>Journal of Clinical Immunology.</i>

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
				2014;34:S512
145	Quinti 2002	Metodyka	Badanie dotyczące aktualnej praktyki i monitorowania bezpieczeństwa stosowania Ig	<i>Clinical immunology (Orlando, Fla.)</i> . 2002; 104(3):231–236
146	Quinti 2008	Metodyka	Opis pojedynczych przypadków	<i>Journal of clinical immunology</i> . 2008; 28(3):263–267
147	Vasquez 2013	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCIg)	<i>Journal of Clinical Immunology</i> . 2013; 33:s126–s127
148	Vultaggio 2015	Metodyka	Brak danych porównawczych IVIg vs SCIg	<i>Clin Drug Investig</i> . 2015 Mar;35(3):179-85.
149	Waniewski 1994	Metodyka	Badanie oceniające terapię SCIg; brak porównania SCIg vs IVIg	<i>Journal of clinical immunology</i> . 1994; 14(2):90–97
150	Wasserman 2011	Metodyka	Badanie farmakokinetyczne	<i>Clinical pharmacokinetics</i> . 2011; 50(6):405–414
151	Wasserman 2011	Inne	Abstrakt fSCIg (brak dodatkowych wyników)	<i>J Clin Immunol</i> . 2011; 31(Suppl 1):S17
152	Wasserman 2011	Inne	Abstrakt fSCIg (brak dodatkowych wyników)	<i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> . 2011; 107(5 Suppl.1):A94
153	Wasserman 2012	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Journal of Clinical Immunology</i> . 2012; 32(6):1153–1164
154	Wasserman 2012	Populacja	Abstrakt fSCIg (brak dodatkowych wyników)	<i>Journal of Clinical Immunology</i> . 2012;32:367 (Tolerability and Efficacy)
155	Wasserman 2012	Inne	Abstrakt fSCIg (brak dodatkowych wyników)	<i>Journal of Clinical Immunology</i> . 2012;32:367 (Pharmacokinetics (PK) of Human)
156	Wasserman 2012	Inne	Abstrakt fSCIg (brak dodatkowych wyników)	<i>Journal of Clinical Immunology</i> . 2012; 32:S155–S156.
157	Wasserman 2014	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCIg)	<i>Journal of Clinical Immunology</i> . 2014; 34(3):356
158	Wasserman 2014	Typ publikacji	Abstrakt ( badanie dotyczące SCIg)	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 2014; 133(2 Suppl.1):AB184
159	Wasserman 2014	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Clinical and Experimental Immunology</i> . 2014;178:75-77
160	Wasserman 2014	Populacja	Abstrakt fSCIg (pacjenci > 18 lat)	<i>Journal of Clinical Immunology</i> . 2014;34:S310-S311
161	Wasserman 2014	Populacja	Abstrakt fSCIg (pacjenci > 16 lat)	<i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> . 2014;113:A89
162	Wasserman 2014	Metodyka	Praca poglądowa	<i>Expert Rev Clin Immunol</i> . 2014 Oct;10(10):1293-307.
163	Wasserman 2015	Inne	Abstrakt fSCIg (brak dodatkowych wyników)	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 2015;135:AB96
164	Wasserman 2015	Populacja	Abstrakt fSCIg (pacjenci > 16 lat)	<i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> . 2015;115:A103
165	Wasserman 2015	Inne	Abstrakt fSCIg (brak dodatkowych wyników)	<i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> . 2015;115:A102
166	Wasserman 2016	Populacja	Abstrakt fSCIg (pacjenci > 16 lat)	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 2016;137:AB219



Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
167	Wasserman 2016	Metodyka	Brak danych porównawczych IVIg vs SCIg	<i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2016 Jul;117(1):93-4.
168	WSAAI 50th Annual Scientific Session 2013	Interwencja	Pacjenci przed fSCiG otrzymywali SCiG lub IVIg, wyniki przedstawiono łącznie	<i>Allergy and Asthma Proceedings.</i> 2013; 34(3)
169	Ye 2014	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCiG)	<i>Pharmacotherapy.</i> 2014;34:e222
170	Ye 2016	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	<i>American Journal of Pharmacy Benefits.</i> 2016;8:61-66
171	Zampelli 2013	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCiG)	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology.</i> 2013; 131([2 Suppl. 1]): AB49
172	Zampelli 2014	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące SCiG)	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology.</i> 2014; 133([2 Suppl. 1]): AB10
173	Zbrozek 2014	Typ publikacji	Abstrakt (badanie dotyczące IVIg i SCiG)	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology.</i> 2014; 133(2 Suppl. 1): AB183

## A.10. Formularze oceny wiarygodności badań / przeglądów systematycznych

Tabela 53.  
Kryteria oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z Cochrane Handbook

Ryzyko błędu	Kryteria oceny
<b>PROCES RANDOMIZACJI</b> <b>Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.</b>	
<b>Niskie</b>	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisanej jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabela liczb losowych (<i>random number table</i>);</li> <li>• System komputerowy (<i>computer random number generator</i>);</li> <li>• Rzut monetą (<i>coin tossing</i>);</li> <li>• Tasowanie kart lub kopert (<i>shuffling cards or envelopes</i>);</li> <li>• Rzut kośćmi (<i>throwing dice</i>);</li> <li>• Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (<i>drawing of lots</i>);</li> <li>• Minimalizacja (przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup).</li> </ul>
<b>Wysokie</b>	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy, wykorzystując kod wygenerowany za pomocą metody opartej na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia;</li> <li>• Selekcji na podstawie daty rejestracji;</li> <li>• Selekcji na podstawie numeru kartoteki.</li> </ul> <p>Inne, rzadziej stosowane, metody obarczone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selekcja na podstawie oceny lekarza;</li> <li>• Selekcja na podstawie preferencji uczestnika;</li> <li>• Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych;</li> <li>• Selekcja na podstawie dostępności interwencji.</li> </ul>
<b>Niejasne / nieznanne</b>	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji.

Ryzyko błędu	Kryteria oceny
<b>UKRYCIE KODU ALOKACJI</b> Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.	
<b>Niskie</b>	Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę);</li> <li>• Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem;</li> <li>• Ponumerowanych, nieprzeźroczystych i zabezpieczonych kopert.</li> </ul>
<b>Wysokie</b>	Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Otwarty system alokacji (np. listy kodów);</li> <li>• Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zabezpieczone lub są przeźroczyste);</li> <li>• System oparty na dacie urodzenia;</li> <li>• System oparty na numerze kartoteki;</li> <li>• Jakikolwiek inny proces niegwarantującym poufności procesu alokacji.</li> </ul>
<b>Niejasne / nieznanne</b>	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzeźroczystości i zabezpieczenia).
<b>ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU</b> Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.	
<b>Niskie</b>	Którekolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie <b>nie wpływa</b> na wynik badania;</li> <li>• Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.</li> </ul>
<b>Wysokie</b>	Którekolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie <b>wpływa</b> na wynik badania;</li> <li>• Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem wykonania.</li> </ul>
<b>Niejasne / nieznanne</b>	Którekolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania;</li> <li>• W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyniki.</li> </ul>
<b>ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI</b> Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań.	
<b>Niskie</b>	Którekolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie <b>nie wpływa</b> na wynik badania;</li> <li>• Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.</li> </ul>
<b>Wysokie</b>	Którekolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie <b>wpływa</b> na wynik badania;</li> <li>• Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji.</li> </ul>
<b>Niejasne / nieznanne</b>	Którekolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji;</li> <li>• W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki.</li> </ul>

Ryzyko błędu	Kryteria oceny
<b>NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY</b> <b>Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.</b>	
<b>Niskie</b>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak utraty z badania;</li> <li>• Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem;</li> <li>• Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne;</li> <li>• W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewielki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;</li> <li>• W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;</li> <li>• Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.</li> </ul>
<b>Wysokie</b>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyny utraty w grupach badanych);</li> <li>• W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;</li> <li>• W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;</li> <li>• W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji;</li> <li>• Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.</li> </ul>
<b>Niejasne / nieznanne</b>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania);</li> <li>• W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wynik.</li> </ul>
<b>RAPORTOWANIE WYNIKÓW</b> <b>Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.</b>	
<b>Niskie</b>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole;</li> <li>• Pomimo, iż protokół badania jest niedostępny wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.</li> </ul>
<b>Wysokie</b>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych;</li> <li>• Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych, lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole;</li> <li>• Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych;</li> <li>• Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w meta-analizie;</li> <li>• Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.</li> </ul>
<b>Niejasne / nieznanne</b>	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.
<b>INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ</b> <b>Błędy nieuwzględnione powyżej.</b>	
<b>Niskie</b>	Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.
<b>Wysokie</b>	<p>Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań;</li> <li>• Potencjalne ryzyko sfalszowania badań;</li> <li>• Inne.</li> </ul>
<b>Niejasne / nieznanne</b>	<p>Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów;</li> <li>• Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.</li> </ul>

**Tabela 54.**  
Formularz oceny wiarygodności badań nierandomizowanych w skali NICE

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

**Tabela 55.**  
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>1. Czy założenia przeglądu były przedstawione „a priori”?</b></p> <p>Pytanie badawcze i kryteria włączenia powinny być ustalone przed przeprowadzeniem przeglądu. <i>Ważne: Aby zaznaczyć „tak” w dokumencie musi znaleźć się odwołanie do protokołu, zatwierdzenie poprawności etycznej lub wcześniej opisane/opublikowane cele badania.</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p><b>2. Czy wybór badań do przeglądu i ekstrakcja danych były przeprowadzane przez dwóch niezależnych analityków?</b></p> <p>Wyniki badań powinny być ekstrahowane przez co najmniej 2 niezależnych analityków, a wszystkie niezgodności powinny być ustalane za pomocą konsensusu. <i>Ważne: 2 osoby powinny przeprowadzać selekcję badań, 2 osoby powinny przeprowadzać ekstrakcję wyników, ostateczny wynik powinien być ustalony na drodze konsensusu lub na zasadzie sprawdzenia poprawności przez drugiego analityka</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p><b>3. Czy przeprowadzono obszerne przeszukiwanie literatury?</b></p> <p>Przeszukanie co najmniej dwóch elektronicznych źródeł danych. W treści przeglądu powinny być zawarte nazwy użytych baz danych (np. Central, EMBASE, MEDLINE) oraz daty przeszukań (rok). Należy też podać słowa kluczowe / definicje MESH oraz, jeśli to możliwe, pełną strategię wyszukiwania. Przeszukanie powinno być uzupełnione o aktualne dane, przeglądy, podręczniki, specjalistyczne rejestry, stanowiska ekspertów w danej dziedzinie, oraz poprzez przegląd referencji w odnalezionych badaniach. <i>Ważne: Jeśli co najmniej 2 bazy danych zostały użyte do wyszukiwania, plus jedno źródło dodatkowe, zaznacz „tak” (Cochrane register/Central liczą się jako 2 bazy, „szara literatura” liczy się jako źródło dodatkowe).</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p><b>4. Czy status publikacji był brany pod uwagę jako kryterium włączenia?</b></p> <p>Autorzy powinni określić, czy przeszukiwanie było przeprowadzone niezależnie od statusu publikacji i czy jakiegokolwiek prace były wykluczane z powodu statusu lub języka w jakim była pisana. <i>Ważne: Jeżeli w przeglądzie podkreślono, że przeszukiwano także „szarą” lub niepublikowaną literaturę, zaznacz „tak”</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p><b>5. Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?</b></p> <p>Autorzy powinni przedstawić listę wszystkich badań włączonych i wykluczonych. <i>Ważne: Akceptowalne jest umieszczenie badań wykluczonych w referencjach. Jeżeli dostęp do listy badań przedstawiono w formie linku do strony internetowej, ale odnośnik nie działa – zaznacz „nie”.</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>6. Czy przedstawiono charakterystyki włączonych badań?</b></p> <p>Charakterystyki powinny być przedstawione w formie zbiorczej (np. w tabeli) i zawierać informacje na temat uczestników badania, interwencji i wyników. Charakterystyki wszystkich włączonych badań powinny zawierać zakres istotnych informacji np. wiek pacjenta, rasę, płeć, istotne dane społeczno-ekonomiczne, stan choroby, jej czas trwania i nasilenie, a także informacje o chorobach współistniejących.</p> <p><i>Ważne: Format charakterystyk inny niż tabela jest akceptowalny, o ile wszystkie istotne informacje są zawarte.</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p><b>7. Czy jakość włączonych badań została oceniona i udokumentowana?</b></p> <p>Metody oceny badań powinny być przedstawione „a priori”.</p> <p><i>Ważne: Do oceny badań można użyć narzędzi oceny jakości takich jak skala Jadad, oszacowanie ryzyka błędu, analiza wrażliwości itd. lub opisu jakości poszczególnych elementów badania. Rezultat należy podać dla każdego badania osobno (opisanie jako „wysoka” lub „niska” jakość jest akceptowalne).</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p><b>8. Czy jakość metodologiczna włączonych badań została wzięta pod uwagę przy formułowaniu wniosków z przeglądu?</b></p> <p>We wnioskach należy wziąć pod uwagę jakość metodologiczną badań; ocena jakości powinna też być wyraźnie podkreślona przy formułowaniu zaleceń.</p> <p><i>Ważne: Akceptowalne jest zdanie „Należy ostrożnie interpretować uzyskanie wyniki w związku z niską jakością włączonych badań”. Nie można zaznaczyć „tak”, jeżeli w pytaniu 7 zaznaczono „nie”.</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p><b>9. Czy metody użyte w celu uzyskania łącznych wyników badań są odpowiednie?</b></p> <p>Dla wyników skumulowanych należy wykonać test, w celu oszacowania homogeniczności badań (np. test zgodności Chi-kwadrat dla homogeniczności, I<sup>2</sup>). Jeżeli istnieje heterogeniczność, należy użyć modelu z efektem zmiennym (random-effect model) i/lub rozważyć kliniczną stosowność kumulacji wyników.</p> <p><i>Ważne: Zaznacz „tak” jeśli heterogeniczność jest wspomniana lub opisana (np. jeśli znajduje się informacja że, wyniki nie mogą być kumulowane ze względu na wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami).</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p><b>10. Czy w przeglądzie znalazła się ocena prawdopodobieństwa błędu?</b></p> <p>Ocena błędu publikacji powinna być przedstawiona zarówno w formie graficznej (np. wykres lejkowy; funnel plot) i/lub wynik testu statystycznego (np. test regresji Eggera, Hedgesa-Olkena).</p> <p><i>Ważne: Jeżeli w przeglądzie nie zawarto testu statystycznego lub wykresu lejkowego, zaznacz „nie”. Jeśli autorzy podkreślili, że błąd publikacji nie może być oceniony z powodu małej liczby włączonych badań (&lt;10), zaznacz „tak”.</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p><b>11. Czy w przeglądzie wspomniano o konflikcie interesów?</b></p> <p>Autorzy powinni jasno określić potencjalne źródła finansowania, zarówno odnoszące się do ocenianego przeglądu jak i do poszczególnych badań włączonych do przeglądu.</p> <p><i>Ważne: Jeżeli autorzy wskazują źródło finansowania / wsparcia dla przeglądu systematycznego oraz dla wszystkich włączonych badań, zaznacz „tak”.</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy

## A.11. Formularze do ekstrakcji danych z badań

Tabela 56.  
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja			Kontrola			Wynik porównania; p <sup>a</sup>
		n	N	OI	n	N	OI	

OI – okres interwencji

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

**Tabela 57.**  
**Formularz do ekstrakcji danych ciągłych**

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

OI – okres interwencji

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.