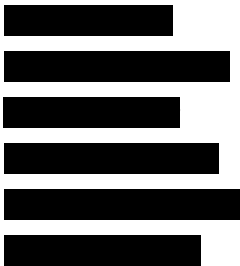


# **ANALIZA KLINICZNA**

## **IMMUNOGLOBULINY W LECZENIU PIERWOTNYCH NIEDOBORÓW ODPORNOŚCI**

Wersja 1.0



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**Baxter Polska Sp. z o.o.**

ul. Kruczkowskiego 8  
00-380 Warszawa

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## SPIS TREŚCI

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>9</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>12</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	12
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego .....	12
1.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	13
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>14</b>
2.1. Definicje.....	14
2.1.1. Pierwotne niedobory odporności.....	14
2.1.2. Immunoglobuliny .....	15
2.2. Etiologia i patogenezę.....	15
2.3. Epidemiologia.....	17
2.4. Obraz kliniczny.....	19
2.5. Diagnostyka .....	19
2.6. Powikłania i rokowanie.....	21
2.7. Leczenie .....	22
<b>3. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI .....</b>	<b>25</b>
3.1. Normalna immunoglobulina ludzka .....	25
3.1.1. Normalna immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (IVIg).....	25
3.1.2. Normalna immunoglobulina ludzka podawana podskórną (SCIg).....	28
<b>4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>31</b>
4.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	31
4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	31
4.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej .....	31
4.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	33
4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	33
4.3.1. Strategia wyszukiwania.....	33
4.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej .....	34
4.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	35
4.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych.....	35
4.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	36

4.5. Analiza homogeniczności badań klinicznych .....	36
4.6. Analiza statystyczna wyników .....	37
<b>5. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>38</b>
5.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....	38
5.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej .....	40
5.2.1. Randomizowane badania kliniczne (RCT) .....	40
5.2.2. Nierandomizowane badania kliniczne (nRCT) .....	41
5.2.3. Podsumowanie.....	42
<b>6. WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI.....</b>	<b>44</b>
6.1. Infekcje.....	44
6.1.1. Ciężkie infekcje .....	44
6.1.2. Infekcje ogółem.....	45
6.2. Poziom IgG.....	48
6.3. Hospitalizacje .....	51
6.4. Nieobecność w szkole lub pracy.....	52
6.5. Stopień kontroli objawów choroby .....	54
6.6. Preferencje pacjentów.....	54
6.7. Satysfakcja z terapii .....	55
6.8. Jakość życia.....	59
<b>7. WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA.....</b>	<b>68</b>
7.1. Zdarzenia niepożądane ogółem.....	68
7.2. Szczegółowe zdarzenia niepożądane.....	69
<b>8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>78</b>
<b>9. WYNIKI ODNALEZIONYCH PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH .....</b>	<b>81</b>
<b>10. WNIOSKI KOŃCOWE .....</b>	<b>82</b>
<b>11. OGRANICZENIA.....</b>	<b>83</b>
<b>12. DYSKUSJA .....</b>	<b>84</b>
<b>13. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>86</b>
<b>14. SPIS TABEL .....</b>	<b>94</b>
<b>15. SPIS RYSUNKÓW.....</b>	<b>96</b>
<b>16. ANEKS.....</b>	<b>97</b>
16.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	97

---

16.2. Formularze oceny wiarygodności badań .....	103
16.2.1. Formularz oceny wiarygodności badań RCT w skali Jadad .....	103
16.2.2. Formularz oceny wiarygodności badań nRCT w skali NICE .....	103
16.3. Formularze do ekstrakcji danych z badań .....	104
16.4. Charakterystyka badań klinicznych.....	104
16.4.1. Randomizowane badania kliniczne (RCT) .....	104
16.4.2. Nierandomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (nRCT).....	107
16.4.3. Badania jednoramienne typu „przed-po” (BAS) .....	108
16.5. Definicje infekcji .....	127
16.6. Skrócona charakterystyka skal oceny jakości życia .....	127
16.7. Badania kliniczne w toku.....	128
16.8. Zestawienie badań klinicznych wykluczonych z analizy .....	129
16.9. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r. ....	132

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane ( <i>Adverse Event</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
<b>ARAG</b>	Agammaglobulinemia dziedziczna autosomalnie recesywnie ( <i>Autosomal Recessive Agammaglobulinemia</i> )
<b>BAS</b>	Jednoramienne badanie kliniczne typu „przed-po” ( <i>Before-After Study</i> )
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała ( <i>Body Mass Index</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>CVID</b>	Pospolity zmienny niedobór odporności ( <i>Common Variable Immunodeficiency</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>FDA</b>	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>H2H</b>	Porównanie bezpośrednie ( <i>Head-to-Head</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>Ig</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>IVIg</b>	Normalna immunoglobulina ludzka podawana dożylnie ( <i>Intravenous Immunoglobulin</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>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NICE</b>	Agencja HTA w Anglii i Walii ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>nRTC</b>	Nierandomizowane badanie kliniczne ( <i>Non-Randomized Controlled Trial</i> )
<b>OI</b>	Okres interwencji
<b>PK</b>	Punkt końcowy
<b>PNO</b>	Pierwotne niedobory odporności
<b>PNP</b>	Pierwotne niedobory przeciwciał
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per Protocol</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie działanie niepożądane ( <i>Serious Adverse Event</i> )
<b>SBI</b>	Ciężka infekcja bakteryjna ( <i>Serious Bacterial Infection</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>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w Polsce
<b>XLA</b>	Agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X ( <i>X-Linked Agammaglobulinemia</i> )



## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoglobulin (Ig) stosowanych u pacjentów dorosłych w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności (PNO), poprzez porównanie podania immunoglobulin drogą dożylną (IVIg) względem podania drogą podskórną (SCIg).

### ■ Metodyka

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

### ■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2899 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 94 pozycje. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło łącznie 19 badań (30 pozycji bibliograficznych), w tym: 2 randomizowane badania kliniczne typu *cross-over* (RCT), 1 nierandomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (nRCT) oraz 16 badań jednoramiennych typu „przed-po” (BAS). Wszystkie badania zostały uwzględnione w analizie jakościowej. Ze względu na ich zróżnicowanie pod względem metodyki, nie było możliwe przeprowadzenie kumulacji ilościowej.

### ■ Wyniki analizy skuteczności

#### *Infekcje*

Dane nt ciężkich infekcji bakteryjnych dla porównania SCIg vs IVIg raportowano w 2 badaniach RCT oraz w 5 badaniach typu BAS. We wszystkich pracach, zarówno w przypadku stosowania SCIg, jak i IVIg, osiągnięto rekomendowany przez wytyczne EMA oraz FDA cel terapeutyczny, tj. roczną częstość infekcji ciężkich <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta. W odniesieniu do infekcji ogółem wyniki badań RCT były niejednoznaczne, natomiast w większości badań nierandomizowanych częstość infekcji była mniejsza podczas terapii SCIg w porównaniu z okresem poprzedzającym, w którym chorzy otrzymywali IVIg. Różnica wynosiła od 1 do 2,61 infekcji na pacjenta w skali roku. W dwóch badaniach, w których przeprowadzono analizę statystyczną, różnica wskazywała na istotną statystycznie przewagę SCIg nad IVIg.

### Poziom Ig

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

### Satysfakcja z terapii i jakość życia

Dane nt satysfakcji z terapii i jakości życia raportowano w jednym badaniu nRCT z grupą kontrolną i 8 badaniach typu BAS. W badaniu nRCT 78% uczestników deklaroowało bardzo duże zadowolenie ze stosowanego leczenia, niezależnie od drogi podania. Z kolei w badaniach typu BAS odnotowano znamienny wzrost satysfakcji z terapii oraz jakości życia po zamianie terapii prowadzonej w warunkach szpitalnych/ambulatoryjnych na podanie domowe SCIg. W grupie dorosłych obserwowano istotną statystycznie poprawę w zakresie funkcjonowania społecznego, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, poczucia zdrowia psychicznego, witalności, ogólnego poczucia zdrowia oraz percepcji zdrowia. W przypadku dzieci poprawa dotyczyła ogólnego stanu zdrowia, zdrowia psychicznego, aktywności rodzinnych, emocjonalnego zaangażowania rodziców oraz ich zaangażowania w aspekcie czasu, jak również ograniczeń w zakresie funkcjonowania emocjonalnego.

### Pozostałe punkty końcowe

W 4 badaniach typu BAS raportowano dane nt hospitalizacji, które występowały rzadko, a ich częstość była porównywalna dla IVIg i SCIg. W 1 badaniu RCT oraz w 3 pracach typu BAS analizowano nieobecności w szkole lub w pracy. Nie odnotowano różnic pomiędzy IVIg a SCIg w odniesieniu do absencji związanych z infekcjami, natomiast nieobecności ogółem występowały istotnie statystycznie rzadziej w przypadku SCIg niż IVIg (1 BAS). Stopień kontroli objawów choroby za co najmniej odpowiedni uznało 90% badanych niezależnie od drogi podania Ig (1 nRCT). Ocena preferencji pacjentów przeprowadzona w 2 badaniach RCT i 7 badaniach typu BAS sugeruje, że chorzy skłaniają się częściej ku terapii domowej, możliwej w przypadku wyboru podskórnej drogi podania.

## ■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zarówno podskórne, jak i dożylnie podanie Ig było dobrze tolerowane. Obserwowane zdarzenia niepożądane miały w większości charakter łagodny lub umiarkowany. W jednym badaniu RCT odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy SCIg i IVIg w zakresie częstości ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych (brak wartości liczbowych), a w drugim zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły podczas 5,0% infuzji IVIg i 10,4% infuzji SCIg ( $p > 0,05$ ), przy czym w ramieniu SCIg incydenty o charakterze ogólnoustrojowym dotyczyły tylko 3,3% infuzji. Podanie podskórne dość często wiąże się z wystąpieniem reakcji o charakterze miejscowym, takich jak: rumień, opuchlizna, ból, świąd, wynacznienie lub zasinienie w miejscu podania, niemniej mają one łagodny i

przemijający charakter. O ich znikomym wpływie na komfort pacjentów świadczy fakt, że większość pacjentów, po zamianie terapii z IVIg na SCIg preferuje kontynuację leczenia za pomocą tej drogi podania. W odnalezionych badaniach ciężkie zdarzenia niepożądane występowały sporadycznie i w żadnym przypadku nie zostały uznane za powiązane ze stosowaną terapią. Na stronach internetowych agencji regulatorowych (URPL, EMA, FDA, MHRA) odnaleziono informacje o przypadkach komplikacji zakrzepowo-zatorowych, hemolizy oraz reakcji alergicznych w związku z przyjmowaniem niektórych produktów leczniczych zawierających Ig, zarówno podawanych dożylnie, jak i podskórnie. W większości przypadków czynnikiem wywołującym powikłania były domieszki innych substancji (np. enzymów zwiększających krzepliwość krwi) i po wyeliminowaniu zanieczyszczeń leki zostały ponownie wprowadzone do obrotu.

## ■ Wnioski końcowe

Zarówno dożylnie, jak i podskórne podanie Ig zapewnia skuteczną ochronę przed ciężkimi infekcjami bakteryjnymi u pacjentów z PNO. Obie drogi podania charakteryzują się także akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Aktualnie dostępne dowody naukowe dla porównania SCIg vs IVIg charakteryzują się ograniczeniami metodologicznymi i nie pozwalają na wskazanie przewagi jednej formy podania nad drugą. Niewątpliwą zaletą SCIg jest możliwość podjęcia przez chorych terapii w warunkach domowych, co wiąże się ze wzrostem ich satysfakcji z leczenia oraz poprawą jakości życia. Profil działania Ig jest spójny niezależnie od wieku chorych. Powyższe wnioski są zatem reprezentatywne dla populacji pacjentów dorosłych z PNO.

# 1. WSTĘP

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoglobulin (Ig) stosowanych u pacjentów dorosłych w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności (PNO), poprzez porównanie podania immunoglobulin drogą dożylną (IVIg) względem podania drogą podskórną (SCIg).

## 1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

Zakres tematyczny analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator oraz punkty końcowe).

### Populacja

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

### Interwencja

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

### Komparatory

Immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (IVIg) oraz podskórną (SCIg) w ramach leczenia szpitalnego.

Wobec faktu, że terapia immunoglobulinami należy do terapii substytucyjnej nie jest konieczne wykazywanie jej skuteczności względem placebo. Istotnym zagadnieniem z punktu widzenia analizowanego problemu wydaje się natomiast porównanie pomiędzy sobą dwóch równorzędnie rekomendowanych przez wytyczne praktyki klinicznej dróg podania immunoglobulin, tj. podania podskórnego względem podania dożylnego. Zgodnie ze statusem rejestracyjnym i aktualną praktyką kliniczną dożylnie podanie Ig może być stosowane wyłącznie pod nadzorem personelu medycznego, natomiast podanie podskórne można prowadzić zarówno w warunkach szpitalnych/ambulatoryjnych, jak i domowych. Aktualnie pacjenci dorośli z PNO otrzymują substytucję Ig w ramach leczenia szpitalnego. Włączenie populacji dorosłych do programu lekowego najprawdopodobniej sprawi, że więcej z nich będzie otrzymywało terapię w warunkach domowych za pomocą SCIg. A zatem istotna

będzie także ocena terapii prowadzonej w warunkach domowych względem leczenia pod bezpośrednim nadzorem personelu medycznego. W związku z powyższym celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoglobulin poprzez porównanie SCIg względem IVIg oraz porównanie podania domowego SCIg względem podania IVIg lub SCIg pod bezpośrednim nadzorem personelu medycznego. A zatem poszukiwane będą porównania:

- IVIg pod nadzorem personelu medycznego vs SCIg pod nadzorem personelu medycznego,
- IVIg pod nadzorem personelu medycznego vs SCIg w warunkach domowych,
- SCIg pod nadzorem personelu medycznego vs SCIg w warunkach domowych.

#### **Punkty końcowe**

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

### **1.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów**

Wybór komparatorów wraz ze szczegółowym uzasadnieniem przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego. [1]

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Definicje

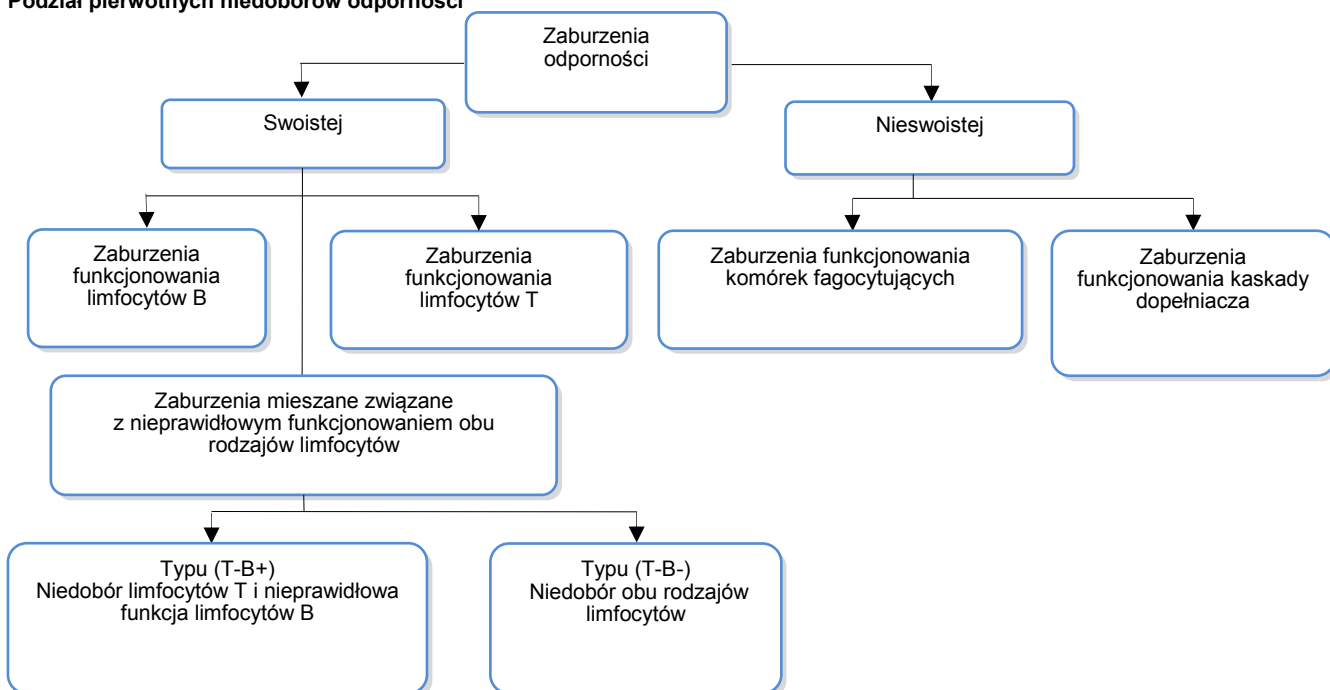
#### 2.1.1. Pierwotne niedobory odporności

**Pierwotne niedobory odporności** (PNO) to szeroka grupa schorzeń związanych z upośledzeniem funkcji układu odpornościowego (Rysunek 1). Spowodowane są one wrodzonymi wadami układu immunologicznego, co odróżnia je od nabytych deficytów odporności, wywołanych ekspozycją na szkodliwe działanie czynników zewnętrznych, takich jak: substancje chemiczne, promieniowanie czy mikroorganizmy. [2]

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

- zaburzenia związane z upośledzeniem funkcjonowania limfocytów B, określane w literaturze również, jako pierwotne niedobory przeciwciał,
- zaburzenia mieszane, związane z upośledzeniem funkcjonowania obu rodzajów limfocytów, które można podzielić na zaburzenia:
  - typu (T-B+) – niedobór limfocytów T i nieprawidłowe funkcjonowanie limfocytów B, pomimo ich odpowiedniej lub podwyższonej ilości,
  - typu (T-B-) – niedobór obu rodzajów limfocytów. [3]

**Rysunek 1.**  
**Podział pierwotnych niedoborów odporności**



## 2.1.2. Immunoglobuliny

**Immunoglobuliny** (Ig) to globularne białka układu odpornościowego, wytwarzane przez komórki limfocytów B w odpowiedzi na wnikający do organizmu antygen. Pełnią one kluczową rolę w ochronie organizmu przed patogenami. Ich głównym zadaniem jest wiązanie się z antygenami obecnymi na powierzchni chorobotwórczych mikroorganizmów i aktywacja czynników niszczących patogen. Ze względu na różnice w strukturze i funkcji wyróżniono 5 klas immunoglobulin: IgA, IgD, IgE, IgG oraz IgM. Ponadto, w ramach klas IgA i IgG, wyróżnia się podklasy, odpowiednio: IgA<sub>1</sub>, IgA<sub>2</sub> oraz IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>. Główne funkcje poszczególnych klas Ig przedstawia Tabela 1. [4]

Tabela 1.  
Główne funkcje poszczególnych klas przeciwciał [4]

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

## 2.2. Etiologia i patogenezą

Przyczyną większości PNO są zaburzenia genetyczne związane z defektami w pojedynczych genach. Mutacje w genach odpowiedzialnych za tworzenie i funkcjonowanie składowych układu immunologicznego doprowadzają do obniżenia efektywności odpowiedzi immunologicznej. Najczęstszą przyczynę PNO stanowią defekty w autosomalnych genach recesywnych. Tylko w nielicznych przypadkach choroby wywołane są wadami genów recesywnych, sprzężonych z płcią. Intensywny rozwój technik biologii molekularnej pozwala na coraz bardziej precyzyjne identyfikowanie genetycznych podstaw PNO. [5]

Aktualna klasyfikacja schorzeń z grupy PNO w zależności od wywołującego je defektu genetycznego została opracowana w 2011 r. przez komitet ekspertów ds. PNO Międzynarodowej Unii Towarzystw Immunologicznych IUIS. [6] Uwzględnia ona ponad 170 schorzeń pogrupowanych w 8 kategoriach w zależności od dominującego mechanizmu patogenezą:

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

- inne dobrze zdefiniowane niedobory odporności,
- choroby związane z dysregulacją odpowiedzi immunologicznej,
- zaburzenia związane z odpowiedzią autozapalną,
- zaburzenia odporności nieswoistej. [6]

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

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

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



## 2.3. Epidemiologia

Zapadalność na PNO na świecie szacowana jest na ok. 1 przypadek na 10 000 urodzeń. [7] Epidemiologię PNO w Polsce oceniono w oparciu o dane pochodzące z rejestru Europejskiego Towarzystwa Niedoborów Odporności (ESID Online Registry) obejmującego dane z krajów europejskich oraz z dwóch państw spoza Europy: Egiptu i Izraela. Zgodnie ze stanem na dzień 1 sierpnia 2013 r. rejestrem ESID objętych było łącznie 18 720 chorych, w porównaniu z odpowiednio 16 547 oraz 15 052 chorymi w latach 2012 i 2011. [8]

Wśród ośrodków współpracujących z rejestrem ESID znajdują się dwie placówki polskie: Oddział Immunologii Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” z Warszawy działający pod nazwą Polish National Registry oraz Oddział Immunologii Klinicznej Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. W 2013 roku w rejestrze ESID znajdowało się łącznie 690 pacjentów pochodzących z Polski (562 z Rejestru Narodowego i 128 z ośrodka krakowskiego). W roku 2013 zarejestrowano 4 nowe osoby do rejestru. W latach 2012 i 2011 liczba nowozarejestrowanych chorych wynosiła odpowiednio 20 i 37 os./rok. Szczegółowe dane nt. liczby chorych uwzględnionych w rejestrze w kolejnych latach jego funkcjonowania przedstawiono poniżej (Tabela 3). Znaczne różnice pomiędzy liczebnościami dla lat 2006-2008 oraz 2009-2013 wynikają prawdopodobnie z faktu stopniowego uzupełniania bazy danych rejestru i poprawy jakości raportowania. Chorobowość wynosząca 690 osób odpowiada rozpowszechnieniu 1,81/100 000 os. (Tabela 3.).

**Tabela 3.**  
**Rozpowszechnienie PNO w Polsce na podstawie danych ESID i GUS [8–11]**

Rok	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013 <sup>a</sup>
<b>Rejestr Narodowy</b>	283	307	318	483	536	549	562	562
<b>Ośrodek krakowski</b>	57	72	81	90	93	117	124	128
<b>Razem</b>	340	379	399	573	629	666	686	690
<b>Liczebność populacji wg danych GUS w tys.<sup>b</sup></b>	38 132	38 116	38 116	38 153	38 517	38 526	38 534	38 056 <sup>c</sup>
<b>Rozpowszechnienie na 100 000 os.</b>	0,89	0,99	1,05	1,50	1,63	1,73	1,78	1,81

GUS – Główny Urząd Statystyczny

a) Stan na sierpień 2013 r.

b) Stan na czerwiec analizowanego roku.

c) Prognoza ludności.

Udział PNO związanych z niedoborem przeciwciał w populacji europejskiej objętej rejestrem ESID w latach 2010–2013 utrzymywał się na mniej więcej stałym poziomie, sięgającym 56% (Tabela 4). Obserwowano jednocześnie wzrost odsetka chorych otrzymujących terapię substytucyjną za pomocą Ig z 44,27% w 2010 roku, do 50,65% w 2013 r. Analogiczne dane w odniesieniu do populacji polskiej nie były dostępne. [8]

**Tabela 4.**  
**Udział procentowy poszczególnych typów PNO w całkowitej populacji europejskiej objętej rejestrem ESID [8]**

Grupa schorzeń	2013 <sup>a</sup>	2012	2011	2010
Zaburzenia z przewagą niedoboru przeciwciał	56,78%	56,14%	56,23%	55,60%
Zaburzenia z przewagą niedoboru limfocytów T	7,38%	7,82%	7,71%	7,62%
Zaburzenia związane z komórkami fagocytującymi	8,89%	8,43%	8,10%	10,22%
Zaburzenia układu dopełniacza	4,82%	4,14%	4,27%	4,73%
Inne dobrze zdefiniowane PNO	13,85%	14,92%	15,46%	16,83%
Zaburzenia związane z dysregulacją układu immunologicznego	3,87%	3,98%	3,77%	1,39%
Zaburzenia związane z odpowiedzią zapalną	2,01%	2,05%	1,93%	1,88%
Zaburzenia odporności nieswoistej	0,98%	1,02%	0,94%	0,00%
Inne niezdefiniowane PNO	1,43%	1,50%	1,59%	1,72%
<b>Liczba chorych uwzględnionych w analizie</b>	<b>18 720</b>	<b>16 547</b>	<b>15 052</b>	<b>13 017</b>

a) Stan na sierpień 2013 r.

Biorąc po uwagę strukturę wieku populacji objętej rejestrem ESID, najliczniejszą grupę (ponad 50%) stanowiły osoby w wieku 16-59 lat. Dzieci do 15. roku życia stanowiły ponad 39% wszystkich przypadków. Udział osób starszych >59. roku życia kształtował się na poziomie 10,28%. (Tabela 5). Również i w tym przypadku analogiczne dane dla populacji polskiej nie były dostępne. [8]

**Tabela 5.**  
**Rozkład w poszczególnych grupach wiekowych w całkowitej populacji europejskiej objętej rejestrem ESID [8]**

Przedział wiekowy w latach	2013 <sup>a</sup>	2012	2011	2010
<5	4,27%	6,14%	7,30%	8,45%
5-9	15,53%	17,55%	18,66%	19,90%
10-15	19,70%	20,28%	19,97%	18,99%
16-19	9,62%	9,68%	9,81%	9,90%
20-29	15,79%	15,11%	14,61%	14,07%
30-39	9,22%	8,51%	8,28%	8,30%
40-49	8,54%	7,95%	7,73%	7,34%
50-59	7,04%	6,15%	5,75%	5,57%
>59	10,28%	8,62%	7,87%	7,48%
<b>Liczba chorych uwzględnionych w analizie</b>	<b>16 318</b>	<b>14 472</b>	<b>13 487</b>	<b>11 759</b>

a) Stan na sierpień 2013 r.

Analizując powyższe dane, należy mieć na uwadze fakt, że według doniesień literaturowych dane pochodzące z rejestrów nie obejmują wszystkich chorych z PNO, a zatem chorobowość oszacowana na podstawie rejestru może być zaniżona. Doniesienia literaturowe sugerują także, że populacja dorosłych jest w rejestrach niedoreprezentowana (Bousfiha i wsp. [12]).

## 2.4. Obraz kliniczny

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

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

Powikłania PNO przedstawiono w Rozdz. 2.6.

## 2.5. Diagnostyka

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

1. Wywiad lekarski - zebranie szczegółowych informacji o stanie zdrowia pacjenta i przypadkach PNO w rodzinie [13]. Symptomy mogące świadczyć o obecności PNO zestawiono poniżej (Tabela 6).
2. Badanie lekarskie – ocenia ogólny stan zdrowia i kondycję pacjenta. Pozwala zidentyfikować charakterystyczne fizjologiczne i anatomiczne zmiany będące następstwem zaburzeń w funkcjonowaniu układu immunologicznego, do których należą:
  - a. hepatosplenomegalia,
  - b. zanik gruczołów limfatycznych (w tym migdałków),
  - c. trombocytopenia,
  - d. podatność na tworzenie krwinków skórných i wybroczyn,
  - e. niski wzrost,
  - f. nieprawidłowa budowa kości. [13]

3. Określenie typu infekcji – w zależności od rodzaju mikroorganizmu, który dominuje w pojawiających się infekcjach można przypuszczać, jaki typ PNO występuje. [5] Zestawienie patogenów związanych z poszczególnymi kategoriami PNO prezentuje Tabela 7.
4. Badania laboratoryjne:
- morfologia oraz rozmaz krwi – ma na celu wykluczenie nieprawidłowości, które mogłyby wskazywać na zaburzenia w funkcjonowaniu układu immunologicznego; mała liczba krwinek białych może być objawem wrodzonej agranulocytozy, duże ziarnistości cytoplazmatyczne w leukocytach nasuwają podejrzenie zespołu Chediaka i Higashiego; utrzymująca się limfopenia jest charakterystyczna dla wielu niedoborów odporności związanej z limfocytami typu T,
  - pomiar poziomu immunoglobulin IgG, IgM, IgE i IgA w surowicy – ich brak lub niedobór pozwala stwierdzić upośledzenie w funkcjonowaniu limfocytów B,
  - ocena czynności limfocytów B, poprzez określenie miana przeciwciał – dokonuje się pomiaru ilościowego przeciwciał przed i po immunizacji pacjenta; jeżeli nie dochodzi do odpowiedzi immunologicznej po immunizacji, można podejrzewać brak czynności przeciwciał, pomimo ich prawidłowej ilości w osoczu,
  - test proliferacji limfocytów – pozwala na zbadanie aktywności proliferacyjnej limfocytów w odpowiedzi na czynniki stymulujące,
  - testy skórne nadwrażliwości typu późnego – badanie przesiewowe w celu oceny czynności limfocytów T,
  - cytometria przepływowa – pozwala na ocenę liczby poszczególnych typów limfocytów i ich charakterystycznych cech morfologicznych, które mogą wskazywać na defekty ich funkcjonowania,
  - testy biochemiczne badające: poziom i aktywność poszczególnych białek kaskady dopełniacza, poziom odpowiedzi związanej z cytokinami oraz funkcjonalność neutrofilii. [3, 14]
5. Testy genetyczne – prowadzone są w przypadku trudności w jednoznacznej ocenie rodzaju PNO na podstawie obrazu klinicznego i badań laboratoryjnych. Stanowią podstawę do poprawnego zakwalifikowania danego zaburzenia genetycznego. Skupiają się przede wszystkim na potwierdzeniu mutacji w genach, których defekt wywołał PNO. [3, 14]

**Tabela 6.**  
Dziesięć symptomów niedoboru odporności według założeń The Jeffrey Modell Foundation [16]

Symptomy niedoboru odporności	
1	≥ 4 nowe zakażenia ucha / rok
2	≥ 2 poważne zakażenia zatok / rok
3	stosowanie antybiotyku przez ≥ 2 miesiące z niewielkim efektem
4	≥ 2 zapalenia płuc / rok
5	nieprzybieranie na wadze lub zahamowanie prawidłowego rozwoju dziecka
6	nawracające, głębokie ropnie skóry lub innych narządów
7	uporczywe pleśniawki w jamie ustnej lub zakażenia grzybicze na skórze

Symptomy niedoboru odporności	
8	konieczność stosowania antybiotyków dożylnych do leczenia zakażenia
9	≥ 2 zakażenia tkanek głębokich, w tym posocznica
10	PNO w wywiadzie rodzinnym

Tabela 7. Zestawianie patologicznych mikroorganizmów, których infekcje związane są z poszczególnymi kategoriami PNO [5]

Organizm	Deficyt odporności związany z limfocytami B	Deficyt odporności związany z limfocytami T	Mieszany deficyt odporności swoistej (T-B <sup>+</sup> i T-B <sup>-</sup> )	Deficyt odporności związany z komórkami fagocytycznymi	Deficyt odporności związany z kaskadą dopełniacza
<b>Wirusy</b>	Enterowirusy	Wirus Herpes	wszystkie	nd	nd
<b>Mykobakterie</b>	nd	Wszystkie	Wszystkie	Wszystkie	nd
<b>Bakterie</b>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Campylobacter fetus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma ureolyticum</i>	<i>Salmonella typhi</i>	Tak jak dla niedoboru odporności związanej z limfocytami B, a także: <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Salmonella typhi</i> , oportunistyczne bakterie jelitowe	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Nocardia asteroides</i> , oportunistyczne bakterie jelitowe	Tak jak dla niedoboru odporności związanego z limfocytami B, a w szczególności <i>Neisseria meningitidis</i>
<b>Grzyby</b>	nd	<i>Candida albicans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Coccidioides immitis</i>	<i>Candida albicans</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Pneumocystis carinii</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Pneumocystis carinii</i>	nd
<b>Pierwotniaki</b>	<i>Giardia lamblia</i>	nd	<i>Toxoplasma gondii</i>	nd	nd

## 2.6. Powikłania i rokowanie

Rokowanie pacjentów z PNO jest zróżnicowane i zależy w dużej mierze od rodzaju jednostki chorobowej oraz zastosowania odpowiedniej formy terapii. Wczesne wykrycie choroby i zastosowanie leczenia pozwala zmniejszyć częstość infekcji i jednocześnie poważnych powikłań układowych. Do najczęstszych powikłań towarzyszących przewlekłym infekcjom w PNO należą zaburzenia oddechowe, żołądkowo-jelitowe, hepatologiczne, hematologiczne, reumatologiczne, onkologiczne, skórne oraz neurologiczne (Tabela 8). [17]

**Tabela 8.**  
**Najczęstsze powikłania towarzyszące przewlekłym infekcjom w PNO [18]**

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

## 2.7. Leczenie

Wczesne rozpoznanie PNO i wdrożenie odpowiedniego leczenia pozwala zapobiec wielu powikłaniom, a w niektórych zespołach niedoboru odporności istnieje nawet możliwość całkowitego wyleczenia. [3, 19] Leczenie pierwotnych niedoborów odporności odbywa się na trzech poziomach:

- profilaktyka,
- leczenie podtrzymujące,
- leczenie przyczynowe.

W zależności od typu PNO leczenie ma zróżnicowany przebieg. Zasadniczo profilaktyka obejmuje unikanie kontaktu z osobami chorymi, regularną kontrolę stanu zdrowia, a w uzasadnionych przypadkach, stosowanie szczepień ochronnych. Leczenie podtrzymujące w przypadku zaburzeń funkcjonowania limfocytów B oraz zaburzeń mieszanych opiera się na przewlekłej terapii

substytucyjnej za pomocą Ig. Terapia immunoglobulinami może być także zasadna w niektórych zaburzeniach odporności swoistej, natomiast nie stosuje się jej w przypadku zaburzeń w funkcjonowaniu limfocytów T. Niezależnie od rodzaju zaburzeń, w przypadku wystąpienia infekcji, konieczne jest zastosowanie terapii celowanej (antybiotyki, leki przeciwgrzybicze itd.). U niektórych chorych konieczne są działania terapeutyczne polegające na przeszczepie szpiku kostnego/komórek macierzystych, które znajdują zastosowanie w skrajnych niedoborach odporności, związanych najczęściej z upośledzeniem kilku składowych układu immunologicznego, i nie dotyczą pacjentów z zaburzeniami funkcjonowania izolowanych limfocytów B.

Techniką coraz intensywniej badaną i rozwijaną w leczeniu PNO jest terapia genowa. Polega ona na skorygowaniu defektów materiału genetycznego przy użyciu komórek wektorowych. Pomimo obserwowanych pozytywnych efektów terapeutycznych w leczeniu PNO wymaga ona jeszcze wielu badań potwierdzających jej skuteczność i bezpieczeństwo. [14, 19]

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

Tabela 9.  
Zestawienie strategii leczenia w zależności od typu PNO [3, 19]

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



## 3. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI

### 3.1. Normalna immunoglobulina ludzka

Normalna immunoglobulina ludzka zawiera przede wszystkim nienaruszoną czynnościowo immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym. Pozyskiwana jest na drodze frakcjonowania osocza ludzkiego. W produkcie leczniczym znajdują się przeciwciała IgG obecne w normalnej populacji. Rozkład podklas IgG jest proporcjonalny do występującego w naturalnym osoczu ludzkim. [20–22]

Mechanizm działania polega na substytucji pozwalającej na uzyskanie prawidłowego poziomu IgG. W przypadku podania leku ze wskazań innych niż leczenie substytucyjne, mechanizm działania nie został w pełni wyjaśniony, lecz wiadomo, że obejmuje efekty immunomodulacyjne. [20–22]

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

##### Grupa farmakoterapeutyczna [20, 21]

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

##### Skład jakościowy i ilościowy [20, 21]

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

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

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

Przybliżona zawartość poszczególnych podklas IgG: IgG<sub>1</sub>  $\geq 56,9\%$ , IgG<sub>2</sub>  $\geq 16,0\%$ , IgG<sub>3</sub>  $\geq 3,3\%$ , IgG<sub>4</sub>  $\geq 0,3\%$ . Maksymalna zawartość IgA wynosi 3 mcg/ml w 5% roztworze.

##### Wskazania do stosowania [20, 21]

Wskazania do stosowania produktów leczniczych Kiovig i Gammagard S/D obejmują:

1. Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):
  - zespoły pierwotnych niedoborów odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał,

- hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których zawiodło profilaktyczne leczenie antybiotykami,
  - hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na profilaktyczną immunizację pneumokokową,
  - hipogammaglobulinemia u pacjentów po alogenicznym przeszczepie komórek macierzystych,
  - wrodzony zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS) i nawracające zakażenia,
  - wcześniaki z małą masą urodzeniową (wyłącznie Gammagard S/D).
2. Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):
- pierwotna małopłytkowość immunologiczna u pacjentów z dużym ryzykiem krwawień albo przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi,
  - zespół Guillain-Barré,
  - choroba Kawasaki,
  - wieloogniskowa neuropatia ruchowa (wyłącznie Kiovig).
3. Alogeniczny przeszczep szpiku (wyłącznie Gammagard S/D).

### Dawkowanie i sposób podawania w pierwotnych niedoborach odporności [20, 21]

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

W dawkowaniu należy kierować się następującymi wskazówkami:

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

IVIg należy podawać we **wlewie dożylnym** z początkową prędkością wynoszącą 0,5 ml/kg/godz. W przypadku produktu leczniczego Gammagard S/D podawanie należy rozpocząć od stężenia 50 mg/ml. Przy dobrej tolerancji prędkość podawania można stopniowo zwiększać. Istnieją przesłanki, że pacjenci dorośli z PNO mogą tolerować szybkość podawania do 8 ml/kg/godz.

### Zdarzenia niepożądane [20, 21]

- **Występujące bardzo często:** bóle głowy<sup>1</sup>, kaszel, nudności<sup>1</sup>, wymioty<sup>1</sup>, bóle kończyn, gorączka, zmęczenie.

<sup>1</sup> Występujące często w przypadku Gammagard S/D.

- **Występujące często:** zapalenie oskrzeli, zapalenie jamy nosowej i gardła, niedokrwistość, limfadenopatia, nadwrażliwość, bezsenność, lęk, zawroty głowy, migrena, parestezje, zaburzenia czucia skórno, zapalenie spojówek, zawroty głowy, tachykardia, zaczerwienienie twarzy, nadciśnienie tętnicze, wydzielina z nosa, astma, przekrwienie śluzówki jamy nosowej, bóle jamy ustnej i gardła, biegunka, ból brzucha, świąd, wysypka, pokrzywka, wysypka rumieniowata, swędząca wysypka, bóle pleców, ból mięśni, kurcze mięśni, osłabienie mięśni, dolegliwości grypopodobne, dyskomfort w klatce piersiowej, ucisk w klatce piersiowej, osłabienie, złe samopoczucie, obrzęki obwodowe, ból/obrzęk/odczyn w miejscu podania, dreszcze, podwyższona temperatura ciała, gorączka, podwyższone ciśnienie krwi, zmniejszenie liczby krwinek białych, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, skłonność do siniaków.
- **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** istnieje ryzyko wystąpienia: reakcji nadwrażliwości (reakcji anafilaktycznej), reakcji zakrzepowo-zatorowej (zawał mięśnia sercowego, incydent naczyniowo-mózgowy, w tym udar, zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich), ostrej niewydolności nerek, ostrego poprzeczeniowego uszkodzenia płuc, zespołu aseptycznego zapalenia opon mózgowych, niedokrwistości hemolitycznej, interakcji z testami serologicznymi, niskiego, lecz niemożliwego do całkowitego wykluczenia ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych.

### Status rejestracyjny [20, 21, 23]

Produkt leczniczy **Kiovig** został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Baxter AG przez Komisję Europejską dnia 19 stycznia 2006 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 6 grudnia 2010 r. Na terenie USA i Kanady produkt leczniczy Kiovig zarejestrowany jest pod nazwą handlową Gammagard Liquid.

Produkt leczniczy **Gammagard S/D** został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Baxter Polska Sp. z o.o. przez prezesa URPL 22 marca 1988 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 26 marca 2008 r.

Dane na temat daty rejestracji pozostałych produktów leczniczych IVIg dopuszczonych aktualnie do obrotu na terytorium Polski przedstawia Tabela 10.

### Status refundacyjny [24–26]

Aktualnie finansowanie produktów leczniczych **Kiovig** i **Gammagard S/D** w terapii PNO odbywa się w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci”. W przypadku dorosłych finansowanie produktów leczniczych **Kiovig** i **Gammagard S/D** może odbywać się w ramach leczenia szpitalnego. Pacjenci otrzymują terapię bezpłatnie.

Tabela 10.

Preparaty IVIg dopuszczone do obrotu na terytorium Polski zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. [27–30]

Produkt leczniczy	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski	Status refundacyjny	
		Dzieci	Dorośli
Flebogamma	bd	x	LSz
Flebogamma DIF	23 sierpnia 2007 r.	PL	LSz
Gamunex 10%	bd	x	LSz
Ig Vena	11 maja 2007 r.	PL	LSz
Intratect	bd	x	LSz
Octagam	bd	PL	LSz
Pentaglobin	bd	x	LSz
Privigen	25 kwietnia 2008 r.	PL	LSz
Sandoglobulin P	31 stycznia 1995 r.	PL	LSz

PL – refundacja w ramach programu lekowego; LSz – refundacja w ramach leczenia szpitalnego

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

#### Grupa farmakoterapeutyczna [22]

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

#### Skład jakościowy i ilościowy [22]

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

Przybliżona zawartość poszczególnych podklas IgG: IgG<sub>1</sub>: 45-75%, IgG<sub>2</sub>: 20-45%, IgG<sub>3</sub>: 3-10%, IgG<sub>4</sub>: 2-8%. Maksymalna zawartość IgA wynosi 4,8 mg/ml.

#### Wskazania do stosowania [22]

1. Terapia substytucyjna u dorosłych i dzieci w przypadkach zespołów pierwotnych niedoborów odporności, takich jak:
  - o wrodzona agammaglobulinemia i hipogammaglobulinemia,
  - o pospolity zmienny niedobór odporności,
  - o ciężki złożony niedobór odporności,
  - o niedobory podklas IgG z nawracającymi zakażeniami.
2. Terapia substytucyjna w szpiczaku mnogim lub przewlekłej białaczce limfatycznej z ciężką wtórną hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami.

## Dawkowanie i sposób podawania w pierwotnych niedoborach odporności [22]

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

W dawkowaniu należy kierować się następującymi wskazówkami:

- dawka powinna być dostosowana tak, aby utrzymać poziom krążących IgG w granicach co najmniej 4-6 g/l,
- schemat dawkowania powinien umożliwić osiągnięcie stałego poziomu IgG (mierzonego przez następną infuzją),
- pacjent może wymagać podania dawki nasycającej, wynoszącej wg ChPL co najmniej 0,2-0,5 g/kg masy ciała w ciągu tygodnia (0,1-0,15 g/kg masy ciała w ciągu jednego dnia), przy czym wg wytycznych praktyki klinicznej dawka początkowa powinna wynosić od 0,1 do 0,15 g/kg masy ciała w ciągu tygodnia [31],
- po osiągnięciu stałego poziomu IgG podaje się w jednakowych odstępach czasu dawki podtrzymujące, aż do osiągnięcia skumulowanej dawki miesięcznej rzędu 0,4 do 0,8 g/kg masy ciała,
- należy oznaczyć stężenia minimalne w celu dostosowania dawek i odstępu pomiędzy dawkami.

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

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

## Zdarzenia niepożądane [22]

- **Występujące bardzo często:** brak,
- **Występujące często:** krwotok/ból/krwiak/rumień w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze.
- **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** istnieje ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej lub anafilaktycznej, interakcji z testami serologicznymi oraz niskiego, lecz niemożliwego do całkowitego wykluczenia, przeniesienia czynników zakaźnych.

## Status rejestracyjny [22, 23]

Produkt leczniczy **Subcuvia** został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Baxter Polska Sp. z o.o. przez Prezesa URPL 2 listopada 2005 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 23 grudnia 2008 r. Dane na temat daty rejestracji

pozostałych produktów leczniczych SCIg, dopuszczonych aktualnie do obrotu na terytorium Polski przedstawia Tabela 11.

### Status refundacyjny [24–26]

Aktualnie finansowanie produktu leczniczego **Subcuvia** w terapii PNO odbywa się w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci”. W przypadku dorosłych finansowanie produktu leczniczego Subcuvia może odbywać się w ramach leczenia szpitalnego. Pacjenci otrzymują terapię bezpłatnie.

Tabela 11.  
Preparaty SCIg dopuszczone do obrotu na terytorium Polski zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych z dn. 12 kwietnia 2013 r. [32–34]

Produkt leczniczy	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenia	Status refundacyjny	
		Dzieci	Dorośli
<b>Gammanorm</b>	bd	PL	LSz
<b>Hizentra</b>	14 kwietnia 2011 r.	PL	LSz
<b>Vivaglobin</b>	15 lutego 2006 r.	x	LSz

PL – refundacja w ramach programu lekowego; LSz – refundacja w ramach leczenia szpitalnego

## 4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

### 4.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

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

### 4.2. 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.

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

##### Populacja

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

Populację docelową w raporcie oceny technologii medycznej stanowić będą pacjenci dorośli, niemniej jednak wiek pacjentów nie stanowił kryterium kwalifikacji badań do analizy, gdyż ze względu na wytyczne EMA dotyczące prowadzenia badań w PNO [35, 36], w większości przeprowadzane są one na populacjach mieszanych, obejmujących zarówno dorosłych, jak i dzieci. W miarę dostępności odpowiednich badań, podjęta zostanie próba przeprowadzenia analizy w podgrupie pacjentów dorosłych.

## Porównania (interwencja vs komparator)

Do analizy klinicznej włączone zostaną następujące porównania:

- immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (IVIg) pod nadzorem personelu medycznego vs immunoglobulina ludzka normalna podawana podskórnie (SCIg) pod nadzorem personelu medycznego,
- IVIg pod nadzorem personelu medycznego vs SCIg w warunkach domowych,
- SCIg pod nadzorem personelu medycznego vs SCIg w warunkach domowych.

## Punkty końcowe

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

## Metodyka badań klinicznych

Zgodnie z wytycznymi EMA [35, 36] oraz FDA [37] w przedmiotowym problemie zdrowotnym nie jest wymagane przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych. W związku z tym, w niniejszej analizie zostaną uwzględnione badania zarówno z najwyższego, jak i z niższego poziomu wiarygodności, tj.:

- randomizowane badania kliniczne,
- nierandomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną,
- nierandomizowane badania kliniczne typu „przed-po”, w których przedstawiono dane dla porównania okresów różniących się rodzajem drogi podania Ig i/lub miejscem podania (dom/szpital) Ig.

## Pozostałe kryteria włączenia

- Badania, w których ramię badane lub kontrolne uwzględniało populację mieszaną pod względem typu stosowanej interwencji, pod warunkiem, że odsetek pacjentów otrzymujących interwencję będącą przedmiotem zainteresowania wynosił  $\geq 90\%$ ,
- badania, w których analiza wyników objęła  $\geq 10$  pacjentów,
- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz wiarygodne raporty z badań klinicznych.



#### 4.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

- Badania dotyczące podania preparatów Ig łącznie z rekombinowaną hialuronidazą ludzką,
- badania, w których więcej niż 10% populacji stosowało IVIg 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),
- badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub posterów konferencyjnych.

### 4.3. 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.

#### 4.3.1. Strategia wyszukiwania

Identyfikacji doniesień naukowych dokonano dwuetapowo. W pierwszym etapie korzystano z dostępnych przeglądów systematycznych [38, 39], w ramach których przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji naukowej pod względem metodycznym zgodne z wymaganiami AOTM [40], a pod względem problemu decyzyjnego zgodne (lub szersze) z założeniami niniejszej analizy. Korzystając z referencji zamieszczonych w powyższych przeglądach, zidentyfikowano badania pierwotne, które następnie kwalifikowano do niniejszej analizy zgodnie z kryteriami włączenia opisanymi w Rozdz. 4.2.

W ramach wspomnianych powyżej przeglądów systematycznych przeszukaniem baz informacji medycznej objęto okres do czerwca 2012 r. [38] oraz stycznia 2012 r. [39] W związku z tym, w etapie drugim przeprowadzono dodatkowy, uzupełniający przegląd elektronicznych źródeł informacji medycznej z zawężeniem wyszukiwania do pozycji opublikowanych i/lub dodanych do odpowiednich baz po 1 stycznia 2012 r. Przeglądu dokonano z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej populacji oraz interwencji i komparatorowi (Tabela 12), które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania.

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 [REDACTED] którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania, celem identyfikacji



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

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w listopadzie 2013 roku. Szczegółowe informacje na temat przeszukanych źródeł informacji medycznej oraz użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 16.1).

#### **4.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji**

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez jedną z dwóch par analityków [redacted]. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z pary analityków. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień [redacted] ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy niezależnego eksperta [redacted]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

#### **4.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych**

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad [41], według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

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

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Wiarygodność badań nierandomizowanych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE). [42] Na podstawie domen ocenianych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wielośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel, kryteria włączenia i wykluczenia, definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktację w tej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie na jej podstawie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 16.2.2)

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wyłączenia z badania,
- charakterystyki populacji (liczebność, wiek, płeć, odsetek dzieci, rodzaj schorzenia, średni czas od zdiagnozowania choroby),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, rodzaj produktu leczniczego i jego stężenie, dawka, częstość dawkowania, miejsce prowadzenia terapii),
- okresu interwencji i obserwacji,
- metodyki badania (schemat badania, rodzaj testowanej hipotezy badawczej, obecność grupy kontrolnej, przeprowadzenie randomizacji i ukrycie kodu alokacji, zastosowanie zaślepienia i opis utraty z badania),
- analizy wyników (ITT, PP),
- typu i podtypu badania (zgodnie z wytycznymi AOTM). [40].

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego analizowanego punktu końcowego w skali GRADE, korzystając z algorytmu zaimplementowanego w programie GradePro. [43]

#### 4.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

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

#### 4.5. 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.

#### **4.6. Analiza statystyczna wyników**

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

Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2007.

## 5. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

### 5.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2899 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 94 pozycje. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło łącznie **19** badań (30 pozycji bibliograficznych), w tym:

- **2** randomizowane badania kliniczne typu *cross-over* (RCT),
- **1** nierandomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (nRCT),
- **16** badań jednoramiennych typu „przed-po” (BAS).

Wszystkie badania z wyjątkiem jednego (Gardulf 1991) dotyczyły porównania SCIg vs IVIg u pacjentów z PNO. Przedmiotem pracy Gardulf 1991 była ocena podskórnego podania Ig w warunkach domowych względem podania SCIg pod nadzorem personelu medycznego. 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 (██████████). Zestawienie włączonych badań przedstawia Tabela 13, a ich szczegółowa charakterystyka znajduje się w Aneksie (Rozdz. 16.4).

**Tabela 13.**  
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Metodyka	Schemat badania	Liczba publikacji	Referencje
1.	Chapel 2000	<i>cross-over</i> RCT	IVIg/SCIg vs SCIg/IVIg	1	[44]
2.	Desai 2009	<i>cross-over</i> RCT	IVIg/SCIg vs SCIg/IVIg	1	[45]
3.	IDF 2008	nRCT	IVIg vs SCIg	1	[46]
4.	Berger 2010	BAS	IVIg → SCIg	1	[47]
5.	Bezrodnik 2013	BAS	IVIg → SCIg	1	[48]
6.	Empson 2012	BAS	IVIg → SCIg	1	[49]
7.	Fasth 2007	BAS	IVIg → SCIg	2	[50, 51]
8.	Gardulf 2004	BAS	IVIg → SCIg	3	[52–54]
9.	Gaspar 1998	BAS	IVIg → SCIg	1	[55]
10.	Jolles 2011	BAS	IVIg → SCIg	3	[56–58]
11.	Kittner 2006	BAS	IVIg → SCIg	1	[59]
12.	NCT01199705	BAS	IVIg → SCIg	1	[60]
13.	Ochs 2006	BAS	IVIg → SCIg	2	[61, 62]

Lp.	Badanie	Metodyka	Schemat badania	Liczba publikacji	Referencje
14.	Pac 2005	BAS	IVIg → SCIg	1	[63]
15.	Shapiro 2010	BAS	IVIg → SCIg	4	[64–67]
16.	Thépôt 2010	BAS	IVIg → SCIg	1	[68]
17.	Wasserman 2010	BAS	IVIg → SCIg	2	[69, 70]
18.	Wasserman 2011	BAS	IVIg → SCIg	2	[71, 72]
19.	Gardulf 1991	BAS	SCIg-szpital → SCIg-dom	1	[73]

## 5.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

### 5.2.1. Randomizowane badania kliniczne (RCT)

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

W badaniu Chapel 2000 uczestniczyło 30 pacjentów w wieku powyżej 18 lat (średnia wieku – 44 lata). W badaniu Desai 2009 dopuszczono udział pacjentów pediatrycznych, przy czym nie podano informacji o odsetku tej grupy wiekowej w całej populacji liczącej 12 osób, których średnia wieku wynosiła 29 lat. Do obydwu badań włączano chorych aktualnie otrzymujących Ig. W pracy Chapel 2000 możliwe było także włączenie osób uprzednio nieleczonych Ig, które w okresie wstępnym, poprzedzającym właściwą fazę badania, rozpoczęły terapię Ig (IVIg) i kontynuowały ją przez 4 miesiące. W obydwu badaniach stosowano ekwiwalentne miesięczne dawki IVIg i SCIg (1:1). W badaniu Chapel 2000 było to 400 mg/kg (ośrodki brytyjskie) lub 600 mg/kg (ośrodek szwedzki), a liczba infuzji w miesiącu wynosiła od 1 do 2 dla IVIg i od 2 do 4 dla SCIg. W pracy Desai 2009 wielkość stosowanej dawki Ig była analogiczna jak przed badaniem u wszystkich pacjentów, natomiast częstość wlewów w grupie IVIg nie uległa zmianie (w stosunku do okresu sprzed badania), natomiast w grupie SCIg wynosiła raz lub 2 razy na tydzień. Nie jest jasne, w jakich warunkach odbywała się terapia w badaniu Chapel 2000 (prawdopodobnie część pacjentów otrzymywała terapię w warunkach domowych), natomiast w pracy Desai 2009 podanie IVIg miało miejsce pod nadzorem personelu medycznego, a podanie SCIg w domu. Okres stosowania danej interwencji wynosił 12 miesięcy w badaniu Chapel 2000 i 6 miesięcy w pracy Desai 2006.

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

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

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



## 5.2.2. Nierandomizowane badania kliniczne (nRCT)

### Porównanie SCIg vs IVIg

Odnaleziono 16 nierandomizowanych badań klinicznych dla porównania IVIg vs SCIg w populacji pacjentów z PNO. Spośród nich tylko jedno (IDF 2008) porównywało dwie niezależne grupy pacjentów. Pozostałe prace miały charakter badań jednoramiennych typu „przed-po” i uwzględniały chorych początkowo leczonych IVIg, u których dokonano zmiany drogi podania na SCIg (Berger 2010, Bezrodnik 2013, Empson 2012, Fasth 2007, Gardulf 2004, Gaspar 1998, Jolles 2011, Kittner 2006, NCT01199705, Ochs 2006, Pac 2005, Shapiro 2010, Thépot 2010, Wasserman 2010, Wasserman 2011).

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

Populacja badana w większości przypadków liczyła od kilkunastu do kilkudziesięciu uczestników. Tylko jedno badanie (IDF 2008) obejmowało, dużą populację liczącą 955 pacjentów. W przeważającej liczbie prac kryterium włączenia stanowiło aktualne stosowanie IVIg, a pacjenci rozpoczynający udział w badaniu otrzymywali stabilne dawki Ig przez co najmniej kilka miesięcy. W 4 pracach włączano chorych stosujących uprzednio różne drogi podania Ig, lecz przeprowadzono analizę dla podgrupy IVIg (Gardulf 2004, Gaspar 1998, Jolles 2011, Shapiro 2010). W 8 badaniach konwersja z IVIg na SCIg odbyła się w dawkach ekwiwalentnych, tj. 1:1 (Bezrodnik 2013, Empson 2012, Fasth 2007, Gardulf 2004, Jolles 2011, NCT01199705, Pac 2005, Shapiro 2010), natomiast w 4 pracach stosunek dawek wynosił 1:1,37 (Berger 2010, Ochs 2006, Wasserman 2010, Wasserman 2011). W pozostałych badaniach nie podano informacji na temat standardu postępowania. Rozpiętość stosowanych dawek we wszystkich przypadkach mieściła się w zakresie zgodnym ze wskazaniami rejestracyjnymi. Częstość infuzji w przeliczeniu na miesiąc wynosiła od 1 do 2 dla IVIg oraz od 2 do 8 dla SCIg. W 10 badaniach SCIg podawano w warunkach domowych (Berger 2010, Bezrodnik 2013, Empson 2012, Fasth 2007, Gardulf 2004, IDF 2008, Kittner 2006, Ochs 2006, Pac 2005, Thépot 2010). W dwóch pracach możliwe było stosowanie SCIg zarówno w domu, jak i pod nadzorem personelu medycznego (Gaspar 1998, Jolles 2011), natomiast w pozostałych pracach nie podano informacji na ten temat. W odniesieniu do IVIg rzadko raportowano informacje na temat warunków prowadzenia terapii, a jeśli je wskazywano – był to szpital lub ambulatorium. Tylko w jednym badaniu (IDF 2008) określono, że 7% pacjentów stosowało IVIg samodzielnie w domu.

Obserwacja w większości badań miała charakter prospektywny. W pięciu pracach w zakres badania wchodziła zarówno faza stosowania IVIg, jak i SCIg (pro: NCT01199705, 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). Trzy prace miały charakter wyłącznie retrospektywny (IDF 2008, Kittner 2006, Shapiro 2010). Okres interwencji był zróżnicowany. W przypadku SClg 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, jednak – jak wspomniano uprzednio, w przeważającej liczbie badań – większość pacjentów miała wieloletnie doświadczenie w stosowaniu IVIg.

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

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

### **Porównanie SClg-dom vs SClg-szpital**

Odnaleziono jedno badanie kliniczne typu „przed-po” porównujące SClg podawane w warunkach domowych względem terapii SClg prowadzonej pod nadzorem personelu medycznego (Gardulf 1991).

Praca ta uwzględnia 25 chorych z PNO w wieku co najmniej 18 lat (średnia wieku – 43 lata), którzy przez 6 miesięcy stosowali SClg w szpitalu, a następnie kontynuowali terapię tym samym rodzajem preparatu w domu przez okres 12 miesięcy. Średnia miesięczna dawka SClg wynosiła 400 mg/kg i podawana była w 4 dawkach podzielonych. Obserwacja miała charakter prospektywny, zarówno w odniesieniu do okresu stosowania SClg w szpitalu, jak i w domu. Spośród wszystkich chorych włączonych do badania, 21 (84%) pacjentów otrzymywało uprzednio IMIg, a wśród nich 9 chorych przyjmowało również IVIg. Wiarygodność badania Gardulf 1991 oceniono na 5/8 pkt w skali NICE. Wśród przyczyn obniżenia wiarygodności znalazły się: jednośrodkowy charakter badania, brak precyzyjnego określenia kryteriów włączenia i wykluczenia oraz niejasna definicja ocenianych punktów końcowych.

Praca Gardulf 1991 była finansowana ze środków niekomercyjnych (Centre of Health Care Sciences, Karolinska Institute; Swedish Society of Medicine; Huddinge Hospital; Swedish Research Council).

### **5.2.3. Podsumowanie**

Zestawienie najważniejszych informacji nt badań włączonych do analizy klinicznej przedstawiono w Tabeli 14. Szczegółowa charakterystyka badań znajduje się w Aneksie (Rozdz. 16.4).

Tabela 14.  
Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka		Miejsce podania SClg	N <sup>a</sup>	Wiek w latach <sup>b</sup>	Odsetek dorosłych <sup>c</sup>	Stosunek dawek IVlg:SClg	Okres interwencji		Ocena badania <sup>d</sup>
								IVlg	SClg	
Chapel 2000	RCT ( <i>cross-over</i> )	pro	d lub s	30	44 (18-67)	100%	1:1	12 mies.	12 mies.	2/5
Desai 2009	RCT ( <i>cross-over</i> )	pro	d	12	29 (5-59)	bd	1:1	6 mies.	6 mies.	1/5
IDF 2008	nRCT (H2H)	retro	d	955	bd	82%	bd	bd	bd	5/8
Berger 2010	nRCT (BAS)	pro/retro	d	51	38 (3-66)	82%	1:1,37	≥12 mies.	12 mies.	5/8
Bezrodnik 2013	nRCT (BAS)	pro/retro	d	15	11 (5-17)	0%	1:1	≥12 mies.	36 tyg.	6/8
Empson 2012	nRCT (BAS)	pro/retro	d	35	41* (8-68)	86%	1:1	≥6 mies.	24 tyg.	6/8
Fasth 2007	nRCT (BAS)	pro/retro	d	12	11* (2-17)	0%	1:1	3 lata i 6 tyg.	6 mies.	5/8
Gardulf 2004	nRCT (BAS)	pro/retro	d	60 (33)	dzieci: 7* (3-11) dorośli: 30* (13-74)	73% (≥12 lat)	1:1	≥6 mies.	10 mies.	7/8
Gaspar 1998	nRCT (BAS)	pro/retro	d lub s	26 (15)	≤15	0% (≥16)	bd	bd	bd	4/8
Jolles 2011	nRCT (BAS)	pro/retro	d lub s	46 (27)	22 (3-60)	52% (≥16 lat)	1:1	≥6 mies.	28 tyg.	7/8
Kittner 2006	nRCT (BAS)	retro	d	33	37 (9)	bd	bd	83 mies.	11 mies.	5/8
NCT01199705	nRCT (BAS)	pro	bd	25	21 (13)	56% (≥17 lat)	1:1	9-12 tyg.	12 tyg.	6/8
Ochs 2006	nRCT (BAS)	pro	d	65	34 (2- >65)	85% (≥16 lat)	1:1,37	3-4 tyg.	52 tyg.	6/8
Pac 2005	nRCT (BAS)	pro	d	15	10 (4-25)	bd	1:1	12 mies.	14 mies.	3/8
Shapiro 2010	nRCT (BAS)	retro	bd	173 (74)	24 (0-67)	45%	1:1	bd	35 mies.	5/8
Thépot 2010	nRCT (BAS)	pro/retro	d	65	44 (15-73)	100% (≥15 lat)	bd	≥12 mies.	12 mies.	6/8
Wasserman 2010	nRCT (BAS)	pro	bd	32	44* (13-68)	bd	1:1,37 <sup>e</sup>	4-5 tyg.	24 tyg.	5/8
Wasserman 2011	nRCT (BAS)	pro	bd	49	bd (3-77)	71% (≥12 lat)	1:1,37 <sup>e</sup>	91 dni	379 dni	7/8
Gardulf 1991	nRCT (BAS)	pro	s vs d	25	43 (18-73)	100%	1:1	nd	6 vs 12 mies. (s vs d)	5/8

d – podanie w warunkach domowych; s – podanie pod nadzorem personelu medycznego w warunkach szpitalnych/ambulatoryjnych; bd – brak danych; pro – badanie prospektywne, retro – badanie retrospektywne, pro/retro – badanie, w którym SClg stosowano prospektywnie, natomiast IVlg retrospektywnie

a) W przypadku badań uwzględniających populację mieszaną pod względem drogi podania Ig w okresie początkowym, w nawiasach podano liczebność podgrupy stosującej w okresie początkowym wyłącznie IVlg.

b) Podano średnią lub medianę\* i (zakres) lub (SD).

c) W przypadku badań, w których „próg dorosłości” był niższy niż 18 lat w nawiasie podano informacje na ten temat; w pozostałych przypadkach próg dorosłości wynosił 18 lat lub nie został zdefiniowany.

d) Liczba punktów w skali Jadad (w przypadku badań RCT) lub w skali NICE (w przypadku badań nRCT).

e) W początkowym okresie badania stosunek dawek wynosił 1:30, następnie po dokonaniu pomiarów u pierwszych 15 uczestników zmodyfikowano go do 1:1,37. W ostatnim etapie badania możliwe było także indywidualne dostosowanie dawki.

## 6. WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI

### 6.1. Infekcje

#### 6.1.1. Ciężkie infekcje

Dane nt ciężkich infekcji dla porównania SCIg vs IVIg raportowano w obydwu badaniach RCT (Chapel 2000, Desai 2009) oraz w 5 badaniach jednoramiennych typu „przed-po”. We wszystkich pracach, zarówno w przypadku stosowania SCIg jak i IVIg, osiągnięto rekomendowany przez wytyczne EMA [35, 36] oraz FDA [37] cel terapeutyczny, tj. roczną częstość infekcji ciężkich <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta.

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

W żadnym z analizowanych badań nRCT, z wyjątkiem pracy Wasserman 2011, nie raportowano przypadków ciężkich infekcji bakteryjnych. W pracy Wasserman 2011 w trakcie stosowania SCIg ciężkie infekcje bakteryjne występowały z częstością 0,067 na pacjenta na rok (Tabela 15).

**Tabela 15.**  
**Wyniki dotyczące wystąpienia ciężkich infekcji dla porównania SCIg vs IVIg**

Badanie	Sposób raportowania	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg
		N	n lub M <sup>a</sup>	OI	N	n lub M <sup>a</sup>	OI	p
<b>Badania RCT</b>								
<b>Chapel 2000</b>	Liczba infekcji poważnych ( <i>major</i> )	26 <sup>b</sup>	2 <sup>c</sup>	12 mies.	26 <sup>b</sup>	1 <sup>c</sup>	12 mies.	bd
<b>Desai 2009</b>	Liczba ostrych SBI	11	bd <sup>d</sup>	6 mies.	11	bd <sup>d</sup>	6 mies.	bd
<b>Badania jednoramienne typu „przed-po”</b>								
<b>Bezrodnik 2013</b>	Liczba SBI	13	0	9 mies.	13	0	9 mies.	nd
<b>Empson 2012</b>	Częstość SBI na pacjenta / rok	32	0	≥42 dni	32	0	12 mies.	nd
<b>NCT01199705</b>	Częstość SBI na pacjenta / rok	24	0	9-12 tyg.	24	0	12 tyg.	nd
<b>Wasserman 2010</b>	Liczba SBI	32	0	5 tyg.	26	0	24 tyg.	nd
<b>Wasserman 2011</b>	Częstość ostrych SBI na pacjenta / rok	49	0	3 mies.	47	0,067	13 mies.	bd

GRADE: niski

a) W zależności od sposobu raportowania.

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

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

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

### 6.1.2. Infekcje ogółem

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

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

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

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

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

We wszystkich badaniach nierandomizowanych, z wyjątkiem jednego (Wasserman 2010), częstość infekcji była mniejsza podczas terapii SCIg w porównaniu z okresem poprzedzającym, w którym chorzy otrzymywali IVIg. Różnica wynosiła od 1 do 2,61 infekcji na pacjenta w skali roku. W dwóch badaniach, w których przeprowadzono analizę statystyczną (Fasth 2007 i Kittner 2006) różnica wskazywała na istotną statystycznie przewagę SCIg nad IVIg (Tabela 16).

**Tabela 16.**  
**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</b>									
<b>Chapel 2000</b>	Roczny współczynnik k 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 „przed-po”</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>f</sup>	12 mies.	12	2,0 <sup>f</sup>	>6 mies.	-0,4 <sup>d</sup>	<b>≤0,05</b>
<b>Gaspar 1998</b>	Liczba infekcji na pacjenta	15	bd <sup>g</sup>	bd	15	bd <sup>g</sup>	bd	bd <sup>g</sup>	bd <sup>g</sup>
<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>NCT01199705</b>	Częstość infekcji na pacjenta / rok	24	5,75 <sup>h</sup>	9-12 tyg.	24	3,14 <sup>h</sup>	12 tyg.	-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>h</sup>	5 tyg.	26	4,1 <sup>h</sup>	24 tyg.	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

GRADE: niski

GDO – górne drogi oddechowe

a) Chyba że zaznaczono inaczej.

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

c) Średnia (IQR).

d) Mediana.

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

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

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

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

## 6.2. Poziom IgG

Dane nt poziomu IgG mierzonego przed podaniem kolejnej dawki Ig dla porównania SCIg vs IVIg raportowano w obydwu badaniach RCT (Chapel 2000, Desai 2009) oraz w 13 badaniach jednoramiennych typu „przed-po”. Ze względu na fakt, że uzyskanie stabilnego poziomu IgG wymaga 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 poziom IgG w pierwszych 6 miesiącach terapii był nieco wyższy w ramieniu SCIg (zakres median: od 8,0 g/l do 9,1 g/l) w porównaniu z IVIg (zakres median: od 7,8 g/l do 8,4 g/l), jednak autorzy badania nie przeprowadzili analizy statystycznej. W pracy Desai 2009 stężenie IgG, w trakcie ostatnich 3 miesięcy badania, wzrosło w obu grupach w porównaniu z wartościami początkowymi, przy czym wzrost ten był istotnie statystycznie większy w ramieniu SCIg niż u osób otrzymujących IVIg (MD = 12,5%;  $p \leq 0,004$ ).

We wszystkich badaniach nierandomizowanych odnotowano wzrost poziomu IgG podczas terapii SCIg w porównaniu z wartościami z okresu, kiedy pacjenci otrzymywali IVIg. Dotyczyło to zarówno badań, w których stosowano ekwiwalentne dawki IVIg i SCIg, jak i takich, w których przełączano pacjentów w stosunku dawek 1:1,37. Wielkość zmiany była zróżnicowana, i w zależności od badania oraz okresu obserwacji, wynosiła od 3,5% do 37%. W badaniach, w których przeprowadzono analizę statystyczną stwierdzono, że w porównaniu z okresem stosowania IVIg poziom Ig podczas terapii SCIg:

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

Szczegółowe wyniki przedstawia Tabela 17.



Tabela 17.  
Wyniki dotyczące poziomu IgG mierzonego przed podaniem kolejnej dawki dla porównania SCIg vs IVIg

Badanie	Stosunek dawek IVIg:SCIg	IVIg [g/l]			SCIg [g/l]			SCIg vs IVIg		
		N	M (SD) <sup>a</sup>	OI	N	M (SD) <sup>a</sup>	OI	MD (SD) <sup>a</sup>	% (SD)	p
<b>Badania RCT</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 „przed-po”</b>										
Berger 2010	1:1,37	37	8,770 (260,8)	>12 mies.	32	11,238 (2,835)	4 mies.	bd	31,29% (23,91)	<0,0001 <sup>e</sup>
					30	11,015 (3,325)	6 mies.	bd	26,7% (23,0)	<0,0001 <sup>e</sup>
					31	11,326 (3,1383)	9 mies.	bd	29,9% (26,6)	<0,0001 <sup>e</sup>
					31	10,876 (3,311)	12 mies.	bd	26,3% (29,3)	<0,0001 <sup>e</sup>
Bezrodnik 2013	1:1	13	9,602 (5,42)	9 mies.	13	13,177 (5,508)	16 tyg.	3,575	37,2%	<0,001
					13	13,092 (6,689)	24 tyg.	3,490	36,3%	<0,001
					13	12,315 (5,699)	36 tyg.	2,713	28,3%	<0,001
Empson 2012	1:1	35	8,27 [7,81; 8,76] <sup>f</sup>	≥42 dni	35	8,94 [8,46; 9,44] <sup>f</sup>	24 tyg.	0,67	8,1%	0,0063
Fasht 2007	1:1	12	12,1 (7,0-20,6) <sup>g</sup>	3 mies.	12	13,2 <sup>g</sup>	3 mies.	bd	bd	0,08
					12	11,5 <sup>g</sup>	6 mies.	bd	bd	0,15
Gardulf 2004 (dzieci)	1:1	15	7,8 (1,9)	6 mies.	15	9,2 (2,4)	27 tyg.	1,40	17,9%	<0,001 <sup>h</sup>
Gardulf 2004 (dorośli)	1:1	27	8,6 (2,2)	6 mies.	27	8,9 (2,1)	27 tyg.	0,30	3,5%	<0,001 <sup>h</sup>
Jolles 2011	1:1	27	6,78 (1,329)	≥6 mies.	27	7,94 (1,398)	7 mies.	1,16	17,1%	bd
NTC01199705	1:1	24	bd	9-12 tyg.	24	bd	12 tyg.	bd (1,11 [1,08; 1,15]) <sup>j</sup>	bd	bd
Ochs 2006	1:1,37	65	7,86	3-4 tyg.	23	10,40	52 tyg.	bd	39%	bd

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

GRADE: niski

a) Chyba że zaznaczono inaczej.

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

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

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

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

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

g) Mediana oraz tam gdzie podano (zakres).

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

i) Stosunek średnich wartości podczas stosowania poszczególnych typów terapii i [CI 90%]; z opisu nie wynika jednoznacznie czy jest to stosunek SClg do IVIg czy IVIg do SClg.

j) Średnia i zakres.

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

### 6.3. Hospitalizacje

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

W trzech pracach liczba dni hospitalizacji (w tym liczba dni hospitalizacji z powodu infekcji) oraz liczba pacjentów poddawanych hospitalizacji były zbliżone dla obu okresów terapeutycznych i bliskie zeru. W badaniu Thépot 2010 częstość hospitalizacji w przeliczeniu na pacjenta była wyższa w okresie stosowania SCIg w porównaniu z okresem IVIg (1,19 vs 0,84), natomiast odsetek hospitalizowanych pacjentów był wyższy podczas stosowania IVIg (37% vs 25%). Powyższe rozbieżności wynikają z faktu, że 4 pacjentów z poważnymi schorzeniami było hospitalizowanych  $\geq 7$  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).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 18 i Tabela 19).

**Tabela 18.**  
Wyniki dotyczące hospitalizacji 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 <sup>a</sup>	p
<b>Badania jednoramienne typu „przed-po”</b>									
Fasth 2007	Liczba dni hospitalizacji z powodu infekcji	12	0,0 (0,0-3,0)	3 lata i 6 tyg.	12	0,0 (0,0-0,0)	3 mies.	-2,3	0,18
		12	0,0 (0,0-0,0)		12	0,0 (0,0-0,0)	6 mies.	-2,3	0,18
	Liczba hospitalizacji	12	0,0 (0,0-3,0)	3 lata i 6 tyg.	12	0,0 (0,0-1,0)	3 mies.	-1,3	0,18
		12	0,0 (0,0-0,0)		12	0,0 (0,0-0,0)	6 mies.	-1,8	0,18
<b>NCT 01199705</b>	Liczby dni hospitalizacji	24	0 (0-1)	9–12 tyg.	24	0 (0-3)	12 tyg.	bd	bd
<b>Thépot 2010</b>	Częstość hospitalizacji	65	0,84 <sup>b</sup>	12 mies.	60	1,19 <sup>b</sup>	12 mies.	0,35 <sup>b</sup>	bd

GRADE: niski

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

b) Średnia i średnia różnica.

**Tabela 19.**  
Wyniki dotyczące hospitalizacji dla porównania SCIg vs IVIg (zmiennie dychotomiczne)

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

GRADE: niski

## 6.4. Nieobecność w szkole lub pracy

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

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

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

Szczegółowe wyniki przedstawia Tabela 21.

**Tabela 20.**  
Wyniki dotyczące nieobecności w szkole / na uczelni / w pracy i ograniczenie codziennej aktywności dla porównania SCIg vs IVIg (zmiennie dychotomiczne)

Badanie	Sposób raportowania	SCIg		
		n/N (%)	OI	p
<b>Badania jednoramienne typu „przed-po”</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

GRADE: niski

**Tabela 21.**  
**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</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 „przed-po”</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	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 <sup>e</sup> (dzieci)	12	1,0 (0,0-6,0)	3 mies.	12	0,5 (0,0-6,0)	3 mies.	-0,4 [-1,8; 1,5]	0,753
					12	1,0 (0,0-6,0)	6 mies.	-0,5 [-2,5; 1,0]	0,357
	Liczba dni nieobecności w szkole / na uczelni / w pracy (rodzice/opiekunowie)	12	4,5 (0,0-10,0)	3 mies.	12	3,5 (0,0-21,0)	3 mies.	-0,5 [-4,0; 4,8]	0,678
					12	1,0 (0,0-9,0)	6 mies.	-3,5 [-5,5; -1,5]	<b>0,008</b>
	Liczba dni, w których pacjent nie jest zdolny do prowadzenia normalnej aktywności <sup>e</sup> (rodzice/opiekunowie)	12	1,3 (0,0-2,5)	3 mies.	12	0,0 (0,0-4,0)	3 mies.	-1,3 [-2,0; 1,3]	0,312
					12	0,0 (0,0-6,0)	6 mies.	-0,3 [-1,8; 1,3]	0,570
<b>NCT01199705</b>	Liczba dni nieobecności w szkole/pracy lub liczba dni, w których pacjent nie jest zdolny do prowadzenia normalnej aktywności z powodu infekcji	24	0 (0-8)	9-12 tyg.	24	0 (0-8)	12 tyg.	bd	bd

GRADE: niski

a) Chyba że zaznaczono inaczej.

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

c) Średnia (IQR)

d) Średnia różnica.

e) Ang. *absence from major activities*.

## 6.5. Stopień kontroli objawów choroby

W jednym nierandomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną (badanie ankietowe IDF 2008) analizowano stopień kontroli objawów choroby w zależności od drogi podania Ig. Odsetki pacjentów raportujących odpowiednie stopnie kontroli były porównywalne dla terapii SCIg i IVIg. Pełną, dobrą lub odpowiednią kontrolę raportowało 90% ankietowanych otrzymujących SCIg i tyle samo stosujących IVIg (Tabela 22).

**Tabela 22.**  
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</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

GRADE: niski

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

## 6.6. Preferencje pacjentów

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

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

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

Szczegółowe wyniki przedstawia Tabela 23.

**Tabela 23.**  
Wyniki dotyczące preferencji pacjentów dla porównania SCIg vs IVIg

Badanie	Pacjenci preferujący IVIg		Pacjenci preferujący SCIg		SCIg vs IVIg p
	n/N (%)	OI	n/N (%)	OI	
<b>Badania RCT</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 „przed-po”</b>					
<b>Bezrodnik 2013</b>	0/13 (0%)	9 mies.	13/13 (100%)	9 mies.	bd
<b>Empson 2012</b>	3/24 (12,5%)	24 tyg.	20/24 (83,3%)	24 tyg.	bd
<b>Fasth 2007</b>	0/12 (0%)	3 lata i 6 tyg.	12/12 (100%)	3 mies.	bd
<b>Gardulf 2004 (dorośli)</b>	1/22 (4,5%)	≥6 mies.	16/22 (72,7%)	10 mies.	bd
<b>Gardulf 2004 (dzieci)</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
<b>Ochs 2006</b>	bd	3-4 tyg.	17/21 (81,0%)	12 mies.	bd
<b>Thépot 2010</b>	5/65 (7,7%) <sup>b</sup>	12 mies.	bd	12 mies.	bd

GRADE: niski

a) 4 pacjentów nie wskazało opcji preferowanej.

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

## 6.7. Satysfakcja z terapii

Dane nt satysfakcji z leczenia dla porównania SCIg vs IVIg nie były raportowane w żadnym z badań RCT. Raportowano je natomiast w jednym nierandomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną (badanie ankietowe IDF 2008) i w 4 badaniach jednoramiennych typu „przed-po”. Niemal we wszystkich pracach SCIg stosowano w warunkach domowych. Wyjątek stanowiło badanie Gaspar 1998, w którym podanie SCIg możliwe było zarówno w domu, jak i w szpitalu.

W pracy IDF 2008 przeważająca większość uczestników deklarowała bardzo duże zadowolenie ze stosowanej terapii, niezależnie od drogi podania (78% w każdym z ramion). Z kolei we wszystkich badaniach jednoramiennych odnotowano wzrost zadowolenia pacjentów po zamianie formy terapii z IVIg na podanie domowe SCIg w zakresie:

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

W pracy Gaspar 1998 ponad 80% chorych po zmianie terapii na SCIg deklarowało redukcję niedogodności oraz dyskomfortu związanych z terapią w porównaniu z okresem stosowania IVIg.

Ponadto, 64% rodziców wskazywało na zmniejszenie wydatków po przełączeniu dziecka z podania dożylnego na podskórne. Część chorych (36%) raportowała także redukcję w aspekcie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a pozostali zadeklarowali brak zmian.

Oceny leczenia i stopnia determinacji pacjentów, by je kontynuować dokonano także w badaniu Gardulf 1991 dotyczącym porównania terapii SCIg w warunkach domowych względem wcześniejszego leczenia za pomocą SCIg w szpitalu. Ocena zadowolenia z terapii była wysoka i porównywalna dla okresów stosowania SCIg w szpitalu i w domu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 24 i Tabela 25).

**Tabela 24.**  
Wyniki dotyczące satysfakcji z terapii dla porównania SCIg vs IVIg (zmiennie dychotomiczne)

Badanie	Sposób raportowania	IVIg		SCIg		SCIg vs IVIg
		n/N (%)	OI	n/N (%)	OI	p
<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
<b>Badania jednoramienne typu „przed-po”</b>						
Gaspar 1998	<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

GRADE: niski

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



**Tabela 25.**  
**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 „przed-po”</b>										
<b>LQI</b>	<i>Treatment interference with daily life activities (I)</i>	Gardulf 2004	39	72,9 (19,8)	≥6 mies.	39	90,7 (13,6)	10 mies.	17,8 (23,3)	<b>&lt;0,0001</b>
		Empson 2012	27	bd	≥42 dni	27	bd	36 tyg.	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>
	<i>Therapy related problems (II)</i>	Gardulf 2004	39	74,5 (17,4)	≥6 mies.	39	80,4 (21,8)	10 mies.	6,0 (24,4)	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>
	<i>Therapy setting (III)</i>	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	36 tyg.	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>
	<i>Treatment costs (IV)</i>	Gardulf 2004	39	55,3 (24,4)	≥6 mies.	39	79,5 (20,8)	10 mies.	24,1 (32,3)	<b>&lt;0,0001</b>
	<i>Total score</i>	Gardulf 2004 (dzieci)	15	73,4 (13,4)	≥6 mies.	15	90	6 mies.	16,6	bd
			15			15	94,9 (8,7) <sup>b</sup>	10 mies.	21,5	<b>0,0001</b>
		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>	
<b>TSQM</b>	<i>Convenience</i>	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>
<b>1-7 pkt<sup>g</sup></b>	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		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
			SCIg-szpital			SCIg-dom			SCIg-dom vs SClg-szpital	
	Jak oceniasz leczenie SClg?		25	86 (50-99)	6 mies.	25	84 (28-100)	12 mies.	-2	bd
VAS	Jak bardzo jesteś zdeterminowany, by kontynuować terapię?	Gardulf 1991	25	91 (60-100)	6 mies.	25	94 (75-100)	12 mies.	3	bd
	Jak oceniasz leczenie w domu?		25	nd	6 mies.	25	94 (65-100)	12 mies.	nd	nd
	Jak bardzo jesteś zdeterminowany, by kontynuować terapię w domu?		25	nd	6 mies.	25	96 (85-100)	12 mies.	nd	nd

GRADE: niski

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

a) Chyba że zaznaczono inaczej.

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

## 6.8. Jakość życia

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

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

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

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

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 26, Tabela 27 i Tabela 28).

Tabela 26.  
Wyniki dotyczące jakości życia dla porównania SClg vs IVlg w skali SF-36

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
<b>Badania jednoramienne typu „przed-po”</b>										
<b>SF-36</b>	<i>Social function</i>	Berger 2010 (dorośli)	26	74,0 (27,14)	>12 mies.	27	75,9 (27,72)	6 mies.	1,0 (24,98)	0,846
						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
	<i>Mental health</i>	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
	<i>Vitality</i>	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>
	<i>Physical function</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
	<i>Role-physical</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>
	<i>Role-emotional</i>	Berger 2010 (dorośli)	26	86,5 (22,12)	>12 mies.	27	88,9 (24,35)	6 mies.	1,9 (19,76)	0,914
						26	82,1 (25,02)	12 mies.	-5,7 (18,75)	0,199

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
	Bodily pain	Ochs 2006	28	90 (3,3) <sup>f</sup>	≥4 mies.	28	93 (3,6) <sup>f</sup>	12 mies.	3	NS
		Berger 2010 (dorośli)	26	61,4 (28,01)	>12 mies.	27	65,0 (28,05)	6 mies.	2,3 (21,73)	0,648
	General health	Ochs 2006	28	80 (3,6) <sup>f</sup>	≥4 mies.	28	86 (3,9) <sup>f</sup>	12 mies.	6	NS
		Berger 2010 (dorośli)	26	43,7 (25,90)	>12 mies.	27	53,0 (27,82)	6 mies.	9,0 (17,54)	<b>0,015</b>
	Health transition	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>
		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>
	Mental summary	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)	0,250
	Physical summary	Berger 2010 (dorośli)	26	41,5 (12,95)	>12 mies.	27	43,4 (12,44)	6 mies.	1,5 (6,06)	0,114
			26			26	44,2 (12,45)	12 mies.	3,2 (9,49)	0,110
SF-36v2™	Mental component	Empson 2012	27	48,7 (27,7-62,4) <sup>e</sup>	≥42 dni	27	51,1 (34,2-61,9) <sup>d</sup>	13 tyg.	2,4	bd
	Physical component	Empson 2012	27	44,0 (23,8-61,1) <sup>e</sup>	≥42 dni	27	46,9 (25,3-67,5)	36 tyg.	2,9	bd
SF-36 and CHQ-PF50 Composites	Mental composite	Berger 2010	30	50,2 (8,92)	>12 mies.	30	52,0 (10,1)	6 mies.	1,8 (9,92)	bd
			30			30	51,0 (9,27)	12 mies.	0,2 (8,9)	bd
	Physical composite	Berger 2010	30	42,4 (12,3)	>12 mies.	30	43,8 (11,9)	6 mies.	1,4 (5,75)	0,208
			30			30	45,3 (11,9)	12 mies.	3,2 (8,98)	0,072

GRADE: niski

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

a) Chyba że zaznaczono inaczej.

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

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

d) Powrót do wartości początkowej po 36 tyg.

e) Średnia (zakres).

f) Średnia najmniejszych kwadratów (SE).

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

Tabela 27.  
Wyniki dotyczące jakości życia dzieci dla porównania SCIg vs IVIg w skali CHQ

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

Skala	Domena	Badanie	IVIg			SCIg			SCIg vs IVIg				
			N	Średnia (SD)	OI	N	Średnia (SD)	OI	MD (SD)	p			
	<i>Global health</i>	Gardulf 2004 (dzieci)	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>			
	<i>Mental health</i>	Berger 2010 (dzieci)	5	82,0 (6,71)	>12 mies.	5	71,3 (20,97)	6 mies.	-10,0 (17,80)	0,343			
						5	75,0 (14,72)	12 mies.	-6,3 (11,81)	0,368			
						15	70,8 (19,4)	≥6 mies.	15	71,3 (20,0)	6 mies.	0,5	NS
									15	76,3 (13,9)	10 mies.	5,5	NS
	<i>Parental impact – emotional</i>	Berger 2010 (dzieci)	5	70,0 (30,39)	>12 mies.	5	45,8 (41,11)	6 mies.	-20,8 (20,97)	0,141			
						5	62,5 (32,27)	12 mies.	-4,2 (15,96)	0,638			
						15	52,8 (27,4)	≥6 mies.	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>
	<i>Parental impact – time</i>	Berger 2010 (dzieci)	5	82,2 (27,89)	>12 mies.	5	77,8 (20,29)	6 mies.	0,0 (27,22)	0,999			
						5	91,7 (16,67)	12 mies.	13,9 (13,98)	0,141			
						15	64,4 (28,8)	≥6 mies.	15	71,9 (26,8)	6 mies.	7,5	NS
									15	81,5 (20,9)	10 mies.	17,1	<b>0,004</b>
	<i>Physical functioning</i>	Berger 2010 (dzieci)	5	100 (0,00)	>12 mies.	5	100 (0,00)	6 mies.	0,00 (0,00)	bd			
						5	100 (0,00)	12 mies.	0,00 (0,00)	bd			
						15	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
	<i>Role / social limitations emotional &amp; behavioural</i>	Berger 2010 (dzieci)	5	97,2 (5,56)	>12 mies.	5	77,8 (38,49)	6 mies.	-18,5 (42,07)	0,525			
						5	100 (0,00)	12 mies.	3,7 (6,42)	0,999			
						15	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>

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

GRADE: niski  
 CHQ-PF (*Child Health Questionnaire – Parent Form*) – poprawę oznacza wynik rosnący

**Tabela 28.**  
 Wyniki dotyczące jakości życia dzieci dla porównania SCIg vs IVIg w skali CHQ (przedstawiono osobno odpowiedzi rodziców [R] i dzieci [Dz])

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



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

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

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

GRADE: niski

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

## 7. WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA

### 7.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

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

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

W badaniach nierandomizowanych zdarzenia niepożądane raportowane były w zróżnicowany sposób utrudniający ich analizę. W większości przypadków występowały częściej w ramieniu SCIg niż IVIg i podobnie jak w badaniu Chapel 2000 miały przeważająco charakter łagodny i miejscowy. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały sporadycznie i w żadnym przypadku nie zostały uznane za powiązane ze stosowaną terapią (Tabela 29, Tabela 30).

Tabela 29.  
Wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania SCIg vs IVIg

Badanie	Sposób raportowania	IVIg		SCIg		SCIg vs IVIg p
		n/N (%)	OI	n/N (%)	OI	
<b>Badania RCT</b>						
<b>Chapel 2000</b>	Odsetek infuzji	34/684 (5,0%)	12 mies.	127/1222 (10,4%) <sup>a</sup>	12 mies.	NS
<b>Desai 2009<sup>b</sup></b>	nd	bd	6 mies.	bd	6 mies.	NS
<b>Badania jednoramienne typu „przed-po”</b>						
<b>Bezrodnik 2013</b>	Odsetek pacjentów	2/13 (15,4%)	9 mies.	12/13 (92,3%)	9 mies.	bd
	Odsetek pacjentów (bez SAE)	20/25 (80,0%)	9-12 tyg.	24/25 (96,0%)	24 tyg.	bd
<b>NCT 01199705</b>	Odsetek infuzji	49/75 (65,3%)	9-12 tyg.	267/584 (45,7%)	24 tyg.	bd
	Odsetek infuzji (TR)	2/75 (2,7%)	9-12 tyg.	173/584 (29,6%)	24 tyg.	bd
<b>Wasserman 2010</b>	Odsetek pacjentów	11/32 (34,4%)	5 tyg.	30/32 (93,8%)	24 tyg.	bd
	Odsetek infuzji	16/64 (25,0%)	5 tyg.	595/725 (82,1%)	24 tyg.	bd

<sup>3</sup> W odniesieniu do 603 miejsc podania SCIg (*infusion sites*).

Badanie	Sposób raportowania	IVIg		SCIg		SCIg vs IVIg
		n/N (%)	OI	n/N (%)	OI	p
Wasserman 2011	Odsetek pacjentów (bez SAE)	38/49 (77,6%) <sup>c</sup>	12 tyg.	44/47 (93,6%) <sup>c</sup>	13 mies.	bd
	Odsetek infuzji <sup>d</sup>	52/207 (25,1%) <sup>e</sup>	12 tyg.	184/2294 (8,0%) <sup>e</sup>	13 mies.	bd

GRADE: niski

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

a) 3,3% AE miało charakter ogólnoustrojowy.

b) Dotyczy wyłącznie ogólnoustrojowych AE.

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

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

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

Tabela 30.

Wyniki dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania SCiG vs IVIg

Badanie	Sposób raportowania	IVIg		SCiG		SCiG vs IVIg
		n/N (%)	OI	n/N (%)	OI	p
<b>Badania jednoramienne typu „przed-po”</b>						
NCT 01199705	Odsetek pacjentów	1/25 (4%)	9-12 tyg.	1/25 (4%)	24 tyg.	bd
	Odsetek infuzji (TE)	0/75 (0%)	9-12 tyg.	1/584 (0,2%)	24 tyg.	bd
	Odsetek infuzji (TE-TR)	0/75 (0%)	9-12 tyg.	0/584 (0%)	24 tyg.	bd
Wasserman 2010	Odsetek pacjentów	0/32 (0%)	5 tyg.	1/32 (3,1%)	24 tyg.	bd
Wasserman 2011	Odsetek pacjentów	2/49 (4,1%)	3 mies.	2/47 (4,3%)	13 mies.	bd
	Odsetek pacjentów (TR)	0/49 (0%)	3 mies.	0/47 (0%)	13 mies.	bd

GRADE: niski

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

## 7.2. Szczegółowe zdarzenia niepożądane

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

Zdarzenia niepożądane o charakterze miejscowym występowały często po podaniu SCiG i sporadycznie po podaniu IVIg. Najczęściej raportowano: rumień, opuchliznę, ból, świąd, wynacznienie i zasinienie w miejscu podania. Jednocześnie w badaniach zaznaczano, że zdarzenia te miały charakter łagodny i przemijający. Spośród pozostałych zdarzeń niepożądanych najczęściej raportowanymi (>10% pacjentów w przynajmniej jednym z badań) były: biegunka, ból głowy, ból gardła, ból mięśni, ból w obrębie jamy brzusznej/nadbrzusza, gorączka/dreszcze, lęk, nudności, nieżyt żołądka/jelit, zmiana ciśnienia krwi (obniżenie/podwyższenie), wymioty i zmęczenie. W części badań (NCT01199705, Wasserman 2010 i Wasserman 2011) w ramach oceny bezpieczeństwa raportowano także infekcje i zakażenia pasożytnicze. Dane te nie pozwalają jednak na wiarygodne porównanie obu interwencji, ponieważ okresy podawania poszczególnych interwencji znacząco różniły się pomiędzy sobą.

Analizę statystyczną odnośnie częstości wystąpienia infekcji po dostosowaniu do czasu trwania terapii przeprowadzono w ramach oceny skuteczności (Rozdz. 6.1). Szczegółowe zestawienie zdarzeń niepożądanych przedstawia Tabela 31.

Tabela 31.  
Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania SClg vs IVlg

Zdarzenie niepożądane	Badanie	IVlg [n/N (%)]		OI	SClg [n/N (%)]		OI	SClg vs IVlg p
		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji <sup>a</sup>		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji <sup>a</sup>		
Aftowe zapalenie jamy ustnej	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	4/2294 (0,2%)	21 mies.	bd
Aseptyczne zapalenie opon mózgowych	IDF 2008	29/716 (4,0%)	bd	12 mies.	5/539 (2,0%)	bd	12 mies.	bd
Astma	Wasserman 2011	3/49 (6,1%)	3/207 (1,4%)	3 mies.	6/47 (12,8%)	9/2294 (0,4%)	21 mies.	bd
Alergiczne zapalenie skóry	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	2/725 (0,3%)	24 tyg.	bd
Bezsenna	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	1/32 (3,1%)	1/725 (0,1%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	1/207 (0,5%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	3/2294 (0,1%)	21 mies.	bd
Biegunka	Wasserman 2010	2/32 (6,3%)	3/64 (4,7%)	5 tyg.	5/32 (15,6%)	8/725 (1,1%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	3/49 (6,1%)	3/207 (1,4%)	3 mies.	5/47 (10,6%)	13/2294 (0,6%)	21 mies.	bd
Ból głowy	Chapel 2000 <sup>b</sup>	2/27 (7,4%)	15/684 (2,2%)	12 mies.	2/27 (7,4%)	2/1222 (0,2%)	12 mies.	bd
	IDF 2008	551/716 (77,0%)	bd	12 mies.	129/239 (54,0%)	bd	12 mies.	bd
	NCT01199705	3/25 (12,0%)	3/75 (4,0%)	9-12 tyg.	1/25 (4,0%)	1/584 (0,2%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2010	1/32 (3,1%)	1/64 (1,6%)	5 tyg.	6/32 (18,8%)	37/725 (5,1%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	17/49 (34,7%)	42/207 (20,3%)	3 mies.	23/47 (48,9%)	42/2294 (1,8%)	21 mies.	bd
Ból głowy – uporczywy	Chapel 2000 <sup>c</sup>	1/27 (3,7%)	1/684 (0,1%)	12 mies.	0/27 (0%)	0/1222 (0%)	12 mies.	bd
Ból głowy – zatokowy	Wasserman 2011	2/49 (4,1%)	3/207 (1,4%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	3/2294 (0,1%)	21 mies.	bd
Ból gardła	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	3/32 (9,4%)	3/725 (0,4%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	2/207 (1,0%)	3 mies.	6/47 (12,8%)	8/2294 (0,3%)	21 mies.	bd
Ból kończyn	Wasserman 2011	3/49 (6,1%)	5/207 (2,4%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	3/2294 (0,1%)	21 mies.	bd
Ból mięśni	Chapel 2000 <sup>c</sup>	0/27 (0%)	0/684 (0%)	12 mies.	1/27 (3,7%)	1/1222 (0,1%)	12 mies.	bd
	IDF 2008	322/716 (45,0%)	bd	12 mies.	60/239 (25,0%)	bd	12 mies.	bd

Zdarzenie niepożądane	Badanie	IVIg [n/N (%)]		OI	SCIg [n/N (%)]		OI	SCIg vs IVIg
		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji <sup>a</sup>		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji <sup>a</sup>		p
	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	2/725 (0,3%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	4/47 (8,5%)	9/2294 (0,4%)	21 mies.	bd
<b>Ból mięśniowo-szkieletowy</b>	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	4/47 (8,5%)	4/2294 (0,2%)	21 mies.	bd
<b>Ból nadbrzusza</b>	Wasserman 2011	1/49 (3,0%)	2/207 (1,0%)	3 mies.	5/47 (10,6%)	12/2294 (0,5%)	21 mies.	bd
<b>Ból w obrębie jamy brzusznej</b>	IDF 2008	93/716 (13,0%)	bd	12 mies.	36/239 (15,0%)	bd	12 mies.	bd
	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	1/207 (0,5%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	3/2294 (0,1%)	21 mies.	bd
<b>Ból w okolicy łędźwiowej</b>	Chapel 2000 <sup>c</sup>	0/27 (0%)	0/684 (0%)	12 mies.	1/27 (3,7%)	1/1222 (0,1%)	12 mies.	bd
	Chapel 2000 <sup>c</sup>	0/27 (0%)	0/684 (0%)	12 mies.	1/27 (3,7%)	1/1222 (0,1%)	12 mies.	bd
<b>Ból stawów</b>	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	3 mies.	3/32 (9,4%)	6/725 (0,8%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	2/207 (1,0%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	9/2294 (0,4%)	21 mies.	bd
<b>Ból ucha</b>	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	1/207 (0,5%)	3 mies.	4/47 (8,5%)	5/2294 (0,2%)	21 mies.	bd
<b>Ból zęba</b>	Wasserman 2010	2/32 (6,3%)	2/64 (3,1%)	5 tyg.	0/32 (0%)	0/725 (0%)	24 tyg.	bd
	Chapel 2000 <sup>b</sup>	0/27 (0%)	0/684 (0%)	12 mies.	9/27 (33,3%)	35/1222 (2,9%)	12 mies.	bd
<b>Ból w miejscu infuzji</b>	Fasth 2007	bd	64 (N = 12)	3 lata. i 6 tyg.	bd	28 (N = 11)	3 mies.	bd
	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	13/32 (40,6%)	59/725 (8,1%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	2/207 (1,0%)	3 mies.	10/47 (21,3%)	22/2294 (1,0%)	21 mies.	bd
	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	2/725 (0,3%)	24 tyg.	bd
<b>Dreszcze</b>	Chapel 2000 <sup>b</sup>	3/27 (11,1%)	7/684 (1,0%)	12 mies.	2/27 (7,7%)	24/1222 (2,0%)	12 mies.	bd
	Chapel 2000 <sup>c</sup>	1/27 (3,7%)	1/684 (0,1%)	12 mies.	1/27 (7,4%)	2/1222 (0,2%)	12 mies.	bd
	Wasserman 2011	7/49 (14,3%)	13/207 (6,3%)	3 mies.	0/47 (0%)	0/2294 (0%)	21 mies.	bd
<b>Drżenie</b>	Chapel 2000 <sup>c</sup>	0/27 (0%)	0/684 (0%)	12 mies.	1/27 (3,7%)	1/1222 (0,1%)	12 mies.	bd



Zdarzenie niepożądane	Badanie	IVIg [n/N (%)]		OI	SCIG [n/N (%)]		OI	SCIG vs IVIg
		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji <sup>a</sup>		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji <sup>a</sup>		p
Dyskomfort w jamie brzusznej	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	3/2294 (0,1%)	21 mies.	bd
Egzema	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	1/207 (0,5%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	4/2294 (0,2%)	21 mies.	bd
Gorączka	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	3/725 (0,4%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	5/49 (10,2%)	8/207 (3,9%)	3 mies.	14/47 (29,8%)	22/2294 (1,0%)	21 mies.	bd
Gorączka/dreszcze	IDF 2008	286/716 (40,0%)	bd	12 mies.	50/239 (21%)	bd	12 mies.	bd
Grypa	NCT01199705	4/25 (16,0%)	4/75 (5,3%)	9-12 tyg.	4/25 (16,0%)	4/584 (0,7%)	24 tyg.	bd
Infekcje ucha	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	3/725 (0,4%)	24 tyg.	bd
Infekcje dróg moczowych	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	2/725 (0,3%)	24 tyg.	bd
Infekcje górnego odcinka układu oddechowego	NCT01199705	4/25 (16,0%)	4/75 (5,3%)	9-12 tyg.	5/25 (20,0%)	8/584 (1,4%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2010	2/32 (6,3%)	2/64 (3,1%)	5 tyg.	7/32 (21,9%)	8/725 (1,1%)	24 tyg.	bd
Infekcje wirusowe	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	3/725 (0,4%)	24 tyg.	bd
Kontuzja	NCT01199705	2/25 (8,0%)	2/75 (2,7%)	9-12 tyg.	2/25 (8,0%)	2/584 (0,3%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	3/2294 (0,1%)	21 mies.	bd
Krwawienie z nosa	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	3/2294 (0,1%)	21 mies.	bd
Krwik w miejscu infuzji	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	5/47 (10,6%)	15/2294 (0,7%)	21 mies.	bd
Krwotok w miejscu infuzji	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	5/32 (15,6%)	11/725 (1,5%)	24 tyg.	bd
Lęk	IDF 2008	107/716 (15,0%)	bd	12 mies.	29/239 (12,0%)	bd	12 mies.	bd
Podniesienie temperatury w miejscu infuzji	Fasth 2007	bd	75 (N = 12)	3 lata. i 6 tyg.	bd	43 (N = 11)	3 mies.	bd
					bd	2 (N = 11)	6 mies.	
Migrena	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	2/725 (0,3%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	1/207 (0,5%)	3 mies.	4/47 (8,5%)	5/2294 (0,2%)	21 mies.	bd
Niegroźne powikłania związane z przyjmowaniem leku	Wasserman 2011	bd	85/224 (37,9%)	3 mies.	bd	150/632 (23,7%)	13 mies.	bd

Zdarzenie niepożądane	Badanie	IVIg [n/N (%)]		OI	SCIg [n/N (%)]		OI	SCIg vs IVIg
		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji <sup>a</sup>		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji <sup>a</sup>		p
<b>Nieżyt żołądka i jelit</b>	NCT01199705	1/25 (4,0%)	1/75 (1,3%)	9-12 tyg.	3/25 (12,0%)	5/584 (0,9%)	24 tyg.	bd
	Chapel 2000 <sup>b</sup>	1/27 (3,7%)	1/684 (0,1%)	12 mies.	1/27 (3,7%)	2/1222 (0,2%)	12 mies.	bd
<b>Nudności</b>	Wasserman 2010	1/32 (3,1%)	1/64 (1,6%)	5 tyg.	4/32 (12,5%)	6/725 (0,8%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	5/49 (10,2%)	6/207 (2,9%)	3 mies.	8/47 (17,0%)	22/2294 (1,0%)	21 mies.	bd
<b>Obniżenie ciśnienia krwi</b>	IDF 2008	86/716 (12,0%)	bd	12 mies.	14/239 (6,0%)	bd	12 mies.	bd
<b>Obrzęk w miejscu infuzji</b>	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	4/32 (12,5%)	54/725 (7,4%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	3/2294 (0,1%)	21 mies.	bd
	IDF 2008	93/716 (13,0%)	bd	12 mies.	167/239 (70,0%)	bd	12 mies.	bd
<b>Opuchlizna w miejscu infuzji</b>	Fasth 2007	bd	109 (N = 12)	3 lata. i 6 tyg.	bd	131 (N = 11)	3 mies.	bd
	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	11/32 (34,4%)	54/725 (7,4%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	10/2294 (0,4%)	21 mies.	bd
<b>Podwyższenie ciśnienia krwi</b>	IDF 2008	115/716 (16,0%)	bd	12 mies.	19/239 (8,0%)	bd	12 mies.	bd
	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	1/207 (0,5%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	10/2294 (0,4%)	21 mies.	bd
<b>Pokrzywka/świąd/egzema</b>	Chapel 2000 <sup>b</sup>	3/27 (11,1%)	3/684 (0,4%)	12 mies.	2/27 (7,4%)	7/1222 (0,6%)	12 mies.	bd
	IDF 2008	43/716 (6,0%)	bd	12 mies.	17/239 (7,0%)	bd	12 mies.	bd
<b>Pokrzywka</b>	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	3/2294 (0,1%)	21 mies.	bd
<b>Pokrzywka w miejscu infuzji</b>	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	25/725 (3,4%)	24 tyg.	bd
<b>Powiększenie węzłów chłonnych</b>	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	1/207 (0,5%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	3/2294 (0,1%)	21 mies.	bd
<b>Dysfunkcje nerek</b>	IDF 2008	14/716 (2,0%)	bd	12 mies.	0/239 (0%)	bd	12 mies.	bd
<b>Próchnica</b>	NCT01199705	1/25 (4,0%)	1/75 (1,3%)	9-12 tyg.	3/25 (12,0%)	3/584 (0,5%)	24 tyg.	bd
<b>Przekrwienie błony śluzowej nosa</b>	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	3/47 (6,45)	4/2294 (0,2%)	21 mies.	bd

Zdarzenie niepożądane	Badanie	IVIg [n/N (%)]		OI	SCIg [n/N (%)]		OI	SCIg vs IVIg
		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji <sup>a</sup>		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji <sup>a</sup>		p
<b>Reakcje miejscowe</b>	NCT01199705	0/25 (0%)	0/75 (0%)	9-12 tyg.	20/25 (80,0%)	160/584 (27,4%)	24 tyg.	bd
<b>Reakcje miejscowe – umiarkowane</b>	NCT01199705	bd	0/75 (0%)	9-12 tyg.	bd	0/584 (0%)	24 tyg.	bd
<b>Reakcje miejscowe – poważne</b>	NCT01199705	bd	0/75 (0%)	9-12 tyg.	bd	0/584 (0%)	24 tyg.	bd
<b>Rumień</b>	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	2/725 (0,3%)	24 tyg.	bd
	Chapel 2000 <sup>b</sup>	0/27 (0%)	0/684 (0%)	12 mies.	11/27 (40,7%)	71/1222 (5,8%)	12 mies.	bd
	IDF 2008	93/716 (13,0%)	bd	12 mies.	186/239 (78,0%)	bd	12 mies.	bd
<b>Rumień w miejscu infuzji</b>	Fasth 2007	bd	111 (N = 12)	3 lata. i 6 tyg.	bd	63 (N = 11)	3 mies.	bd
					bd	8 (N = 11)	6 mies.	bd
	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	13/32 (40,6%)	125/725 (17,2%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	3/2294 (0,1%)	21 mies.	bd
<b>Siniaki</b>	Fasth 2007	bd	12 (N = 12)	3 lata. i 6 tyg.	bd	18 (N = 11)	3 mies.	bd
					bd	1 (N = 11)	6 mies.	bd
<b>Stwardnienie w miejscu infuzji</b>	Fasth 2007	bd	18 (N = 12)	3 lata. i 6 tyg.	bd	18 (N = 11)	3 mies.	bd
					bd	2 (N = 11)	6 mies.	bd
	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	5/725 (0,7%)	24 tyg.	bd
<b>Szttywność mięśni</b>	Chapel 2000 <sup>c</sup>	0/27 (0%)	0/684 (0%)	12 mies.	1/27 (3,7%)	1/1222 (0,1%)	12 mies.	bd
<b>Świąd</b>	Fasth 2007	bd	58 (N = 12)	3 lata. i 6 tyg.	bd	23 (N = 11)	3 mies.	bd
					bd	3 (N = 11)	6 mies.	bd
<b>Świąd w miejscu infuzji</b>	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	8/32 (25,0%)	54/725 (7,4%)	24 tyg.	bd
<b>Świszczący oddech</b>	IDF 2008	72/716 (10,0%)	bd	12 mies.	12/239 (5,0%)	bd	12 mies.	bd
<b>Uderzenia gorąca</b>	Chapel 2000 <sup>b</sup>	1/27 (3,7%)	3/684 (0,4%)	12 mies.	2/27 (7,4%)	2/1222 (0,2%)	12 mies.	bd
<b>Ukąszenie przez stawonoga</b>	NCT01199705	0/25 (0%)	0/75 (0%)	9-12 tyg.	3/25 (12,0%)	7/584 (1,2%)	24 tyg.	bd

Zdarzenie niepożądane	Badanie	IVIg [n/N (%)]		OI	SCIg [n/N (%)]		OI	SCIg vs IVIg
		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji <sup>a</sup>		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji <sup>a</sup>		p
Wymioty	IDF 2008	64/716 (9,0%)	bd	12 mies.	12/239 (5,0%)	bd	12 mies.	bd
	NCT01199705	2/25 (8,0%)	2/75 (2,7%)	9-12 tyg.	0/25 (0%)	0/584 (0%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	7/49 (14,3%)	11/207 (5,3%)	3 mies.	7/47 (14,9%)	12/2294 (0,5%)	21 mies.	bd
Wynacznienie w miejscu infuzji	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	8/32 (25,0%)	13/725 (1,8%)	24 tyg.	bd
Wysypka	NCT01199705	0/25 (0%)	0/75 (0%)	9-12 tyg.	3/25 (12,0%)	9/584 (1,5%)	24 tyg.	bd
Wysypka w miejscu infuzji	Fasth 2007	bd	1 (N = 12)	3 lata. i 6 tyg.	bd	0 (N = 11)	3 mies.	bd
	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	5/725 (0,7%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	4/47 (8,5%)	4/2294 (0,2%)	21 mies.	bd
	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	5/725 (0,7%)	24 tyg.	bd
Wzrost tętna	Chapel 2000 <sup>b</sup>	1/27 (3,7%)	2/684 (0,3%)	12 mies.	1/27 (3,7%)	1/1222 (0,1%)	12 mies.	bd
	Wasserman 2011	4/49 (8,2%)	5/207 (2,4%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	13/2294 (0,6%)	21 mies.	bd
Zapalenie gardła	NCT01199705	3/25 (12,0%)	3/75 (4,0%)	9-12 tyg.	1/25 (4,0%)	1/584 (0,2%)	24 tyg.	bd
Zapalenie nosogardzieli	NCT01199705	5/25 (20,0%)	8/75 (10,7%)	9-12 tyg.	11/25 (44,0%)	21/584 (3,6%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	2/725 (0,3%)	24 tyg.	bd
Zapalenie oskrzeli	NCT01199705	0/25 (0%)	0/75 (0%)	9-12 tyg.	3/25 (12,0%)	3/584 (0,5%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	3/32 (9,4%)	3/725 (0,4%)	24 tyg.	bd
Zapalenie spojówek – zakaźne	NCT01199705	1/25 (4,0%)	1/75 (1,3%)	9-12 tyg.	2/25 (8,0%)	2/584 (0,3%)	24 tyg.	bd
Zapalenie wątroby	IDF 2008	21/716 (3,0%)	bd	12 mies.	0/239 (0%)	bd	12 mies.	bd
Zapalenie zatok	NCT01199705	0/25 (0%)	0/75 (0%)	9-12 tyg.	3/25 (12,0%)	3/584 (0,5%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	8/32 (25,0%)	11/725 (1,5%)	24 tyg.	bd
Zapalenie zatok – ostre	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	2/32 (6,3%)	5/725 (0,7%)	24 tyg.	bd
Zaparcia	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	1/207 (0,5%)	3 mies.	3/47 (6,4%)	4/2294 (0,2%)	21 mies.	bd

Zdarzenie niepożądane	Badanie	IVIg [n/N (%)]		OI	SCIg [n/N (%)]		OI	SCIg vs IVIg
		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji <sup>a</sup>		Odsetek pacjentów	Odsetek infuzji <sup>a</sup>		p
Zasinienie w miejscu infuzji	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	7/32 (22,0%)	13/725 (1,8%)	24 tyg.	bd
Zawroty głowy	Chapel 2000 <sup>b</sup>	1/27 (3,7%)	1/684 (0,1%)	12 mies.	2/27 (7,4%)	2/1222 (0,2%)	12 mies.	bd
	Wasserman 2010	2/32 (6,3%)	2/64 (3,1%)	5 tyg.	0/32 (0%)	0/725 (0%)	24 tyg.	bd
Zimne ręce	Chapel 2000 <sup>c</sup>	0/27 (0%)	0/684 (0%)	12 mies.	1/27 (3,7%)	1/1222 (0,1%)	12 mies.	bd
Złe samopoczucie	NCT01199705	2/25 (8,0%)	2/75 (2,7%)	9-12 tyg.	1/25 (4%)	2/584 (0,3%)	24 tyg.	bd
Zmęczenie	Chapel 2000 <sup>b</sup>	3/27 (11,1%)	13/684 (1,9%)	12 mies.	1/27 (3,7%)	2/1222 (0,2%)	12 mies.	bd
	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	5/32 (15,6%)	6/725 (0,8%)	24 tyg.	bd
	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	1/207 (0,5%)	3 mies.	7/47 (14,9%)	11/2294 (0,5%)	21 mies.	bd
Inne	Chapel 2000 <sup>d</sup>	3/27 (11,1%)	4/684 (0,6%)	12 mies.	3/27 (11,1%)	3/1222 (0,2%)	12 mies.	bd
	IDF 2008	29/716 (4%)	bd	12 mies.	12/239 (5%)	bd	12 mies.	bd
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>								
Ból w klatce piersiowej	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/207 (0%)	3 mies.	1/48 (2,1%)	1/2294 (0,04%)	21 mies.	bd
Infekcje bakteryjne	NCT01199705	0/25 (0%)	0/75 (0%)	9-12 tyg.	1/25 (4,0%)	1/584 (0,2%)	24 tyg.	bd
Infekcje bakteryjne dróg żółciowych	Wasserman 2011	0/49 (0%)	0/75 (0%)	3 mies.	1/48 (2,1%)	1/150 (0,7%)	13 mies.	bd
Konwulsje/drgawki	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	1/207 (0,5%)	3 mies.	0/48 (0%)	0/2294 (0%)	21 mies.	bd
Nieżyt żołądka i jelit	NCT01199705	1/25 (4,0%)	1/75 (1,3%)	9-12 tyg.	0/25 (0%)	0/584 (0%)	24 tyg.	bd
Uzależnienie od leków	Wasserman 2010	0/32 (0%)	0/64 (0%)	5 tyg.	1/32 (3,1%)	1/725 (0,1%)	24 tyg.	bd
Zapalenie zatok	Wasserman 2011	1/49 (2,0%)	1/207 (0,5%)	3 mies.	0/48 (0%)	0/2294 (0%)	21 mies.	bd

GRADE: niski

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

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

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

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

## 8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

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

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

Odnaleziono alerty wskazujące, że stosowanie produktów leczniczych zawierających Ig ludzką wiąże się z ryzykiem epizodów zakrzepowo-zatorowych. Na stronie FDA zamieszczono ogólne ostrzeżenie mówiące o tym, że w związku z zagrożeniem zakrzepicą, zalecana jest ostrożność w stosowaniu preparatów zawierających ludzką Ig. [74]

W wyniku stosowania preparatu Privigen (IVIg), obserwowano przypadki wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. W związku z niebezpieczeństwem wystąpienia omawianych zaburzeń FDA wprowadziło wymóg podawania przez producentów informacji o zwiększonym ryzyku zakrzepicy i związanych z tym koniecznych ograniczeniach w stosowaniu tego typu preparatów w ulotkach wszystkich produktów zawierających immunoglobulinę ludzką. [75] Informacja o zagrożeniu wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym u pacjentów przyjmujących Privigen znajduje się także na stronie internetowej EMA. [76] Prozakrzepowe działanie odkryto także w przypadku preparatu Vivaglobin (SCIg). Na stronie MHRA zamieszczono informację o wycofaniu przez producenta partii leku, które posiadały wysoką aktywność prokoagulacyjną oraz zalecenie stosowania odpowiedniej terapii alternatywnej u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy. [77, 78]

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

- u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych, preparat Vivaglobin należy stosować ostrożnie lub rozważyć wdrożenie innej terapii; pacjenci z grupy ryzyka powinni być leczeni preparatem Vivaglobin tylko w sytuacji, gdy jest to absolutnie konieczne,
- preparat nie powinien być podawany dożylnie; ponadto należy zwrócić szczególną uwagę, czy w trakcie podania podskórnego nie nastąpiło uszkodzenie naczyń, ponieważ w wyniku przypadkowego wstrzyknięcia donaczyniowego pacjentowi grozi wstrząs anafilaktyczny lub zagrażające życiu epizody zakrzepowo-zatorowe,
- pacjenci powinni być poinformowani o powyższych zagrożeniach i konieczności konsultacji medycznej w przypadku wystąpienia pierwszych objawów towarzyszących zakrzepicy. [79]

Komplikacje zakrzepowo-zatorowe związane ze stosowaniem podskórnych iniekcji preparatu Vivaglobin (udar, zatorowość płucna) omówione zostały także na stronie internetowej EMA. Agencja poinformowała o wynikach badań przeprowadzonych przez producenta leku, które wykazały, że przyczyną powstawania zakrzepów mogły być zanieczyszczenia, powstające w trakcie ekstrakcji substancji czynnej leku z krwi ludzkiej. Producent podjął niezbędne działania w celu zmodyfikowania procesu produkcyjnego i wyeliminowania zagrożenia zanieczyszczenia w wyniku czego skutecznie obniżono ryzyko komplikacji zatorowo-zakrzepowych. [80]

Alert dotyczący przypadków zakrzepowo-zatorowych odnaleziono także na stronie MHRA. W dokumencie z 2010 roku znajduje się informacja o nakazie zaprzestania stosowania produktu leczniczego Octagam 5% i 10% (IVIg) z powodu wzrostu liczby epizodów zakrzepowo-zatorowych odnotowanych u pacjentów na całym świecie, otrzymujących ten preparat. Odnotowano także, że terapia zwiększa ryzyko komplikacji takich jak: udar, zawał mięśnia sercowego i zatorowość płucna. W dokumencie z 2011 r. zamieszczono informację, że produkcja i użytkowanie preparatu Octagam została wznowiona po wdrożeniu ulepszonej procedury produkcyjnej, która pozwala wyeliminować nadmiar substancji sprzyjających powstawaniu zakrzepów. [81, 82]

Informacja o zawieszeniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatu Octagam na terenie Unii Europejskiej została zamieszczona na stronie internetowej EMA. 23 maja 2011 roku Komisja Europejska podjęła decyzję o wycofaniu leku z obrotu w związku z dużą liczbą doniesień o poważnych komplikacjach zakrzepowo-zatorowych (udar, zawał mięśnia sercowego, zatorowość płucna) w związku z przyjmowaniem tego leku. W innym dokumencie natomiast, EMA powołuje się na opinię wydaną przez CHMP (Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych przez Ludzi), według której główną przyczyną zdarzeń zakrzepowo-zatorowych związanych ze stosowaniem preparatu Octagam była obecność w jego składzie enzymów stymulujących krzepliwość krwi (głównie czynnika XIa oraz w niewielkim stopniu kalikreiny). Po wprowadzeniu niezbędnych zmian w procesie produkcyjnym, 30 maja 2011 Komisja Europejska wycofała zakaz obrotu tym lekiem. [83, 84]

Hemoliza jest kolejnym powikłaniem obserwowanym w wyniku dożylnych infuzji preparatów zawierających Ig. Reakcje hemolityczne o łagodnym lub ciężkim przebiegu zostały odnotowane w przypadku preparatu leczniczego Privigen (IVIg). Na stronach FDA i EMA zamieszczone zostały informacje o przypadkach hemolizy w następstwie infuzji preparatu Privigen, prowadzące do poważnych zaburzeń czynności nerek. Według obu agencji ryzyko hemolizy wzrasta w przypadku zastosowania wysokiej dawki preparatu ( $\geq 2$  g/kg) oraz u pacjentów z grupą krwi inną niż 0 lub w stanach zapalnych. W związku z tymi zagrożeniami FDA wydała zalecenie monitorowania stanu zdrowia pacjenta w trakcie leczenia pod kątem objawów hemolizy, zwłaszcza w przypadkach szczególnego ryzyka. Agencja ta rekomenduje również kontrolę hematokrytu i poziomu hemoglobiny przed i w trakcie infuzji oraz w okresie 36–96 godzin po infuzji. [75, 76]

Na stronie internetowej FDA zamieszczono komunikat o zwiększonej liczbie epizodów reakcji alergicznych związanych ze stosowaniem preparatu Gammagard Liquid (w UE zarejestrowany pod nazwą Kiovig). Partie produktu wywołującego objawy alergii zostały wycofane z rynku. [85]

Tabela 32 zawiera podsumowanie informacji nt bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających ludzkie Ig.

**Tabela 32.**

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

Lek	Źródło	Ref.	Data	Zdarzenia niepożądane
<b>Privigen</b>	FDA, EMA	[75, 76]	2012, 2013	Ciężkie zaburzenia czynności nerek związane z hemolizą; wykrzepianie wewnątrznaczyniowe
<b>Vivaglobin</b>	MHRA, URPL, EMA	[77–80]	2011, 2012	Epizody zatorowo-zakrzepowe: udar, zatorowość płucna, zakrzepica żył <sup>a</sup>
<b>Octagam</b>	MHRA, EMA	[81–84]	2010, 2011	Epizody zatorowo-zakrzepowe: udar, zawał mięśnia sercowego, zatorowość płucna, zakrzepica żył <sup>b</sup>
<b>Gammagard Liquid</b>	FDA	[85]	2010	Reakcje alergiczne <sup>c</sup>

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

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

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



## 9. WYNIKI ODNALEZIONYCH PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH

Tabela 33.  
Przeeglądy systematyczne dla porównania SCIg vs IVIg

Autor	Cel	Liczba badań	N	Główne wnioski
<b>Abolhassani 2012 [39]</b>	Porównanie SCIg vs IVIg w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z PNP.	47 <sup>a</sup> (2 RTC)	1 484	W ramach analizy klinicznej przeprowadzono metaanalizę wyników w odniesieniu do punktów końcowych, dla których, wg autorów, było to możliwe. Podanie SCIg pozwala na osiągnięcie akceptowalnego poziomu Ig, związane jest z niską częstością AE, skutecznością zbliżoną do IVIg, wyższym poziomem HRQoL i satysfakcji z leczenia oraz mniejszą liczbą nieobecności w pracy. Wyniki przeprowadzonych metaanaliz wskazywały na istotną statystycznie przewagę SCIg nad IVIg w zakresie: poziomu Ig (mierzonego przed kolejnym podaniem), ciężkich infekcji oraz ogólnoustrojowych AE. Autorzy konkludują, że zamiana terapii IVIg na SCIg może być korzystna u odpowiednio przeszkolonych pacjentów.
<b>Ho 2008 (CADTH) [86]</b>	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.
<b>Lingman-Famme 2013 [38]</b>	Porównanie SCIg vs IVIg w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, HRQoL oraz aspektów ekonomicznych u pacjentów z PNO i WNO.	25 <sup>b</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. Poziom Ig (mierzony przed kolejnym podaniem) był wyższy w przypadku SCIg. Obie terapie są bezpieczne (brak SAE); miejscowe, łagodne AE obserwowano częściej po podaniu SCIg. HRQoL ulegała poprawie po zamianie terapii szpitalnej IVIg na podanie domowe SCIg. Autorzy konkludują, że zarówno IVIg i SCIg 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 SCIg związany jest z możliwością prowadzenia terapii w domu.

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

a) W tym 2 analizy ekonomiczne.

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

## 10. WNIOSKI KOŃCOWE

Zarówno dożylnie (IVIg), jak i podskórne (SCIg) podanie Ig jest skuteczne w zakresie kontroli infekcji u pacjentów z PNO. Obydwie drogi podania zapewniają osiągnięcie rekomendowanego przez wytyczne EMA [35, 36] oraz FDA [37] celu terapeutycznego, tj. doprowadzenie do stanu, w którym średnia roczna częstość infekcji ciężkich jest mniejsza niż 1 w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Zarówno podanie drogą podskórną, jak i dożylną pozwala na osiągnięcie rekomendowanego przez wytyczne praktyki klinicznej poziomu Ig mierzonego przed podaniem kolejnej dawki. [31, 87–89] Większość badań klinicznych wskazuje, że podanie SCIg, zamiast IVIg w dawce ekwiwalentnej, może prowadzić do osiągnięcia wyższego stężenia Ig we krwi pacjenta lub też zmniejszenia stosowanej dawki przy utrzymaniu zalecanego poziomu Ig w surowicy.

Ponadto, zastosowanie SCIg umożliwia, po odpowiednim przeszkoleniu chorego lub opiekuna, prowadzenie terapii w warunkach domowych, z czym wiążą się: poprawa jakości życia chorych, wzrost ich satysfakcji ze stosowanego leczenia oraz redukcja nieobecności w szkole lub w pracy.

Nie wykazano różnic pomiędzy IVIg i SCIg w zakresie częstości ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych. Podanie podskórne powoduje jednak więcej efektów niepożądanych o charakterze miejscowym, takich jak rumień, opuchlizna, ból, świąd, wynaczynienie lub zasinienie w miejscu podania. Niemniej zdarzenia te mają najczęściej łagodny i przemijający charakter. O ich znikomym wpływie na komfort pacjentów świadczy fakt, że większość chorych, po zamianie terapii z IVIg na SCIg preferuje kontynuację leczenia za pomocą tej drogi podania.

Z uwagi na specyfikę badań prowadzonych w PNO, do niniejszej analizy włączono zarówno próby kliniczne uwzględniające wyłącznie pacjentów dorosłych, jak i takie, w których dopuszczono udział populacji mieszanej pod względem wieku (większość badań) lub ograniczono się do chorych pediatrycznych. Wyniki analizy wskazują, że profil skuteczności i bezpieczeństwa Ig jest spójny niezależnie od wieku chorych. Można zatem założyć, że powyższe wnioski są reprezentatywne dla populacji pacjentów dorosłych z PNO.

## 11. OGRANICZENIA

1. Niska jakość dostępnych dowodów naukowych dla porównania SCIg vs IVIg.
2. Brak możliwości przeprowadzenia kumulacji danych, ze względu na różnorodność badań pod względem metodyki (*cross-over* RCT, nRCT, BAS).
3. Niepełne raportowanie danych w części badań (brak SD, CI etc.) oraz brak analizy statystycznej.

## 12. DYSKUSJA

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa Ig stosowanych u pacjentów dorosłych w leczeniu PNO, poprzez porównanie podania Ig drogą dożylną (IVIg) względem podania podskórnego (SCIg). Ponadto, analizowano dane dotyczące porównania terapii prowadzonej w warunkach domowych względem podania pod nadzorem personelu medycznego, tj. w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnych. Uzasadnienie takiego podejścia przedstawiono szczegółowo w poprzedzającej analizę kliniczną analizie problemu decyzyjnego. [1]

Zgodnie z wytycznymi AOTM [40] analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury. Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, co zaowocowało identyfikacją 19 prób klinicznych, w tym dwóch badań RCT w schemacie skrzyżowanym, jednego badania nierandomizowanego z grupą kontrolną oraz 16 badań jednoramiennych typu „przed-po” obejmujących chorych początkowo leczonych IVIg, u których dokonano zmiany drogi podania na SCIg. Niewielka dostępność badań z najwyższego poziomu wiarygodności (RCT) stanowi ograniczenie niniejszej analizy. Niemniej małą liczbę badań z randomizacją tłumaczy fakt, że w przedmiotowym problemie zdrowotnym agencje regulatorowe – EMA [35, 36] i FDA [37] – za wystarczające do wykazania skuteczności i bezpieczeństwa uznają przeprowadzenie badań jednoramiennych z porównaniem do wyników zebranych retrospektywnie lub do danych literaturowych. Podejście takie wynika z faktu, że Ig stanowią terapię o charakterze substytucyjnym, polegającą na uzupełnianiu ilościowych lub jakościowych niedoborów cząsteczek naturalnie występujących w organizmie osoby zdrowej. Niezależnie od metodyki, wszystkie odnalezione doniesienia naukowe wskazują, że zarówno dożylna, jak i podskórna podanie Ig jest skuteczne w zakresie kontroli infekcji u pacjentów z PNO. Obydwie drogi podania zapewniają osiągnięcie rekomendowanego przez cytowane powyżej dokumenty EMA i FDA celu terapeutycznego, tj. rocznej częstości ciężkich infekcji bakteryjnych <1 w przeliczeniu na jednego pacjenta. Zarówno podanie drogą podskórną, jak i dożylną prowadzi do uzyskania rekomendowanego przez wytyczne praktyki klinicznej poziomu Ig mierzonego przed podaniem kolejnej dawki. [31, 87–89] Odnalezione doniesienia wskazują ponadto, że zastosowanie SCIg zamiast IVIg w dawce ekwiwalentnej może prowadzić do osiągnięcia wyższego stężenia Ig we krwi pacjenta, co wynika ze zwiększonej częstości dawkowania i stopniowego uwalniania Ig z tkanki podskórnej. [90] Ma to istotne znaczenie ze względów ekonomicznych, ponieważ oznacza możliwość podania niższej dawki kosztownego leku, celem uzyskania takiego samego efektu terapeutycznego. W badaniu przeprowadzonym przez Thépot i wsp. w trakcie terapii SCIg uzyskano porównywalny poziom Ig w zestawieniu z okresem stosowania IVIg przy jednoczesnej 28-procentowej redukcji dawki. [68] W ocenie terapii za pomocą Ig istotny jest również fakt, że podanie podskórne może być stosowane samodzielnie przez pacjentów w warunkach domowych. Badania kliniczne uwzględnione w niniejszej analizie jednoznacznie wskazują, że umożliwienie chorym prowadzenia terapii domowej przyczynia się do wzrostu ich

satysfakcji ze stosowanego leczenia oraz poprawy jakości życia. [47, 49–58, 61, 62, 73] Ponadto, brak konieczności odbywania przynajmniej raz w miesiącu wizyt w szpitalu lub ambulatorium, niekiedy odległym od miejsca zamieszkania, jak również elastyczność wynikająca z możliwości wyboru dowolnej pory dnia na podanie leku przyczyniają się do redukcji nieobecności w szkole i w pracy. [50, 51, 55] Obydwie drogi podania są dobrze tolerowane. Nie wykazano różnic pomiędzy IVIg i SCIg w zakresie częstości ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych. Chapel i wsp. [44] w badaniu z randomizacją obejmującym roczny okres interwencji wykazali, że odsetek infuzji powiązanych z wystąpieniem  $\geq 1$  niepożądaną reakcją ogólnoustrojową wynosił 5,0% w przypadku IVIg i 3,3% w przypadku SCIg, a wszystkie zdarzenia miały co najwyżej umiarkowane nasilenie. W odnalezionych badaniach ciężkie zdarzenia niepożądane występowały sporadycznie, i w żadnym przypadku nie zostały uznane za powiązane ze stosowaną terapią. Na stronach internetowych agencji regulatorowych (URPL, EMA, FDA, MHRA) odnaleziono informacje o przypadkach komplikacji zakrzepowo-zatorowych oraz hemolizy w związku z przyjmowaniem niektórych produktów leczniczych zawierających Ig, zarówno podawanych dożylnie, jak i podskórnie. W większości przypadków czynnikiem wywołującym powikłania były domieszki innych substancji (np. enzymów zwiększającym krzepliwość krwi) i po wyeliminowaniu zanieczyszczeń leki zostały ponownie wprowadzone do obrotu. Podanie podskórne wiąże się natomiast z wystąpieniem efektów niepożądanych o charakterze miejscowym, takich jak rumień, opuchlizna, ból, świąd, wynaczynienie lub zasinienie w miejscu podania. Towarzyszą one znacznemu odsetkowi infuzji – nawet do 70% w badaniu przeprowadzonym przez Desai i wsp. [45] – mają jednak łagodny i przemijający charakter. Większość pacjentów, po zamianie terapii z IVIg na SCIg preferuje kontynuację leczenia za pomocą tej drogi podania. A zatem uciążliwość AE nie jest na tyle duża, aby chorzy rezygnowali z korzyści wynikających z podania domowego.

W niniejszej analizie klinicznej nie podjęto się przeprowadzenia metaanalizy danych, przede wszystkim ze względu na heterogeniczność odnalezionych badań w zakresie metodyki, a także różnic dotyczących cech populacji, stosowanych schematów dawkowania oraz definicji punktów końcowych. Ponadto, w większości badań sposób raportowania danych uniemożliwiał przeprowadzenie kumulacji ilościowej. Podobne stanowisko przyjęli autorzy dwóch innych przeglądów systematycznych dedykowanych porównaniu IVIg i SCIg u pacjentów z niedoborami odporności – Lingman-Famme i wsp. [38] oraz Ho i wsp. [86]. Pomimo stwierdzonej heterogeniczności doniesień naukowych, ilościowej kumulacji danych podjęli się Abolhassani i wsp. [39] Niemniej pomimo rozbieżności w zastosowanym podejściu, wnioski z niniejszej analizy klinicznej oraz trzech ww opracowań są spójne – zarówno IVIg, jak i SCIg zapewniają ochronę przed ciężkimi infekcjami bakteryjnymi u pacjentów z PNO i mają korzystny profil bezpieczeństwa. Dostępne dowody naukowe, charakteryzują się ograniczeniami i nie pozwalają na wskazanie przewagi jednej formy podania nad drugą. Zaletą SCIg jest możliwość podjęcia przez chorych terapii w warunkach domowych, która wiąże się ze wzrostem ich satysfakcji z leczenia oraz poprawą jakości życia.

## 13. BIBLIOGRAFIA

2. Eales L-J. Immunodeficiency diseases *Immunology for Life Scientists*. 2003.
3. McCusker C, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 7 Suppl 1:S11.
4. Lydyard PM, Whelan A, Fanger MW. Immunologia. Krótkie wykłady *Immunologia. Krótkie wykłady*. 2006.
5. Kumar A, Teuber SS, Gershwin ME. Current perspectives on primary immunodeficiency diseases. *Clinical & developmental immunology*. 2006; 13(2-4):223–259.
6. Gathmann B, Binder N, Ehl S, i in. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clinical and experimental immunology*. 2012; 167(3):479–491.
7. Smith ECI, Ochs HD, Puck JM. Genetically Determined Immunodeficiency Diseases: A Perspective *Primary immunodeficiency diseases, in: A Molecular and Genetic Approach*. 2007.
8. Registry // ESID - European Society for Immunodeficiencies. <http://www.esid.org/registry> (15.10.2013).
9. GUS. Rocznik Demograficzny 2012. [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_rocznik\\_demograficzny\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_rocznik_demograficzny_PLK_HTML.htm).
10. GUS. Ludność. Stan i struktura w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30 VI 2012r. [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_13647\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_13647_PLK_HTML.htm).
11. GUS. Prognoza ludności na lata 2008-2035. [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_8708\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_8708_PLK_HTML.htm) (18.12.2013).
12. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, i in. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *Journal of clinical immunology*. 2013; 33(1):1–7.
13. Lindegren ML, Kobrynski L, Rasmussen SA, i in. Applying public health strategies to primary immunodeficiency diseases: a potential approach to genetic disorders. *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 2004; 53(RR-1):1–29.
14. Kowalczyk D. Diagnostyka niedoborów odporności. *Medycyna Praktyczna Pediatria* 2000/04 <http://www.mp.pl/artykuly/14181>.
15. Wood P, Stanworth S, Burton J, i in. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clinical and experimental immunology*. 2007; 149(3):410–423.
16. 10 Objawów Ostrzegawczych Pierwotnego Niedoboru Odporności. Jeffrey Modell Foundation. <http://www.info4pi.org/aboutPI/posters/Warning-Signs-Polish.pdf>.
17. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova J-L, i in. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007; 120(4):776–794.
18. Wood P, UK Primary Immunodeficiency Network. Primary antibody deficiencies: recognition, clinical diagnosis and referral of patients. *Clinical medicine (London, England)*. 2009; 9(6):595–599.
19. Stiehm ER, Chapel H. Conventional Therapy of Primary Immunodeficiency Diseases *Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach*. 2007.
20. ChPL Kiovig (IVIg). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000628/WC500043416.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000628/WC500043416.pdf).
21. ChPL Gammagard S/D (IVIg). Dokument dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny.
22. ChPL Subcuvia (SCIg). Dokument dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny.
23. DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.15 (ogłoszony 12 kwietnia 2013 r.). Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf) (25.4.2013).
24. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego. <http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20130001082&type=2>.
25. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/52/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/52/akt.pdf).

26. Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ - Zarządzenia Prezesa NFZ z dn. 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne z późniejszymi zmianami. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4642> (17.10.2013).
27. ChPL Flebogamma DIF (IVIg). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000781/WC500023473.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000781/WC500023473.pdf) (16.9.2013).
28. ChPL Ig VENA (IVIg). [http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCwQFjAA&url=http%3A%2F%2Fzamowienia.co.bydgoszcz.pl%2Fzobacz\\_plik.php%3Fplik\\_id%3D7607&ei=Yqg2UruZJMOp4gSe94DgDA&usq=AFQjCNHAz5xSddHvMu6jZnbFbMHwhQCQbA&bvm=bv.52164340,d.bGE](http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCwQFjAA&url=http%3A%2F%2Fzamowienia.co.bydgoszcz.pl%2Fzobacz_plik.php%3Fplik_id%3D7607&ei=Yqg2UruZJMOp4gSe94DgDA&usq=AFQjCNHAz5xSddHvMu6jZnbFbMHwhQCQbA&bvm=bv.52164340,d.bGE).
29. ChPL Privigen (IVIg). <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/21359/spc> (16.9.2013).
30. ChPL Sandoglobulin P (IVIg). [http://www.imed.com.pl/file/Sandoglobulin\\_P\\_SPC\\_z\\_data\\_24\\_01\\_2012.pdf](http://www.imed.com.pl/file/Sandoglobulin_P_SPC_z_data_24_01_2012.pdf) (16.9.2013).
31. Shehata N, Palda V, Bowen T, i in. The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence-based practice guideline. *Transfusion medicine reviews*. 2010; 24 Suppl 1:S28–50.
32. ChPL Gammanorm (SCIg). <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/23491/spc> (16.9.2013).
33. ChPL Hizentra (SCIg). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002127/WC500107057.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002127/WC500107057.pdf) (16.9.2013).
34. ChPL Vivaglobin (SCIg). <http://onkologia-online.pl/upload/1/397/Vivaglobin-ChPL.pdf> (14.10.2013).
35. EMA/CHMP/BPWP/410415/2011 rev 1. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and/or intramuscular administration. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/12/WC500135705.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/12/WC500135705.pdf) (11.12.2013).
36. EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 2. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004766.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004766.pdf) (11.12.2013).
37. FDA Blood Guidances: Guidance for industry: safety, efficacy, and pharmacokinetic studies to support marketing of immune globulin intravenous (human) as replacement therapy for primary humoral immunodeficiency. 2008. WebContent, <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm072130.htm> (16.12.2013).
38. Lingman-Framme J, Fasth A. Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: an evidence-based review. *Drugs*. 2013; 73(12):1307–1319.
39. Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, i in. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. *Journal of clinical immunology*. 2012; 32(6):1180–1192.
40. Wytuczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). AOTM, kwiecień 2009 r. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytuczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytuczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytuczne_hta/2009/09.05.29_wytuczne_HTA_pl_MS.pdf) (27.10.2011).
41. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, i in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*. 1996; 17(1):1–12.
42. NICE. Quality of case series form. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10919/29075/29075.pdf> (9.12.2013).
43. Brozek J, Oxman A, Schunemann H. GRADEpro v. 3.2.2.
44. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, i in. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *Journal of clinical immunology*. 2000; 20(2):94–100.
45. Desai SH, Chouksey A, Poll J, i in. A pilot study of equal doses of 10% IGIV given intravenously or subcutaneously. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009; 124(4):854–856.
46. Treatment experiences and preferences among patients with primary immunodeficiency disease. IDF national survey of patients 2008. <http://primaryimmune.org/wp-content/uploads/2011/04/Treatment-Experiences-and-Preferences-among-Patients-with-Primary-Immunodeficiency-Disease-National-Survey-of-Patients-2008.pdf> (9.12.2013).
47. Berger M, Murphy E, Riley P, i in. Improved quality of life, immunoglobulin G levels, and infection rates in patients with primary immunodeficiency diseases during self-treatment with subcutaneous immunoglobulin G. *Southern medical journal*. 2010; 103(9):856–863.
48. Bezrodnik L, Gómez Raccio A, Belardinelli G, i in. Comparative study of subcutaneous versus intravenous IgG replacement therapy in pediatric patients with primary immunodeficiency diseases: a multicenter study in Argentina. *Journal of clinical immunology*. 2013; 33(7):1216–1222.
49. Empson MB, Tang MLK, Pearce LKC, i in. Efficacy, safety and pharmacokinetics of a novel subcutaneous immunoglobulin, Evogam®, in primary immunodeficiency. *Journal of clinical immunology*. 2012; 32(5):897–906.



50. Fasth A, Nyström J. Quality of life and health-care resource utilization among children with primary immunodeficiency receiving home treatment with subcutaneous human immunoglobulin. *Journal of clinical immunology*. 2008; 28(4):370–378.
51. Fasth A, Nyström J. Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2007; 96(10):1474–1478.
52. Gardulf A, Nicolay U, Math D, i in. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004; 114(4):936–942.
53. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, i in. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies—a prospective, multi-national study. *Journal of clinical immunology*. 2006; 26(2):177–185.
54. Nicolay U, Haag S, Eichmann F, i in. Measuring treatment satisfaction in patients with primary immunodeficiency diseases receiving lifelong immunoglobulin replacement therapy. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2005; 14(7):1683–1691.
55. Gaspar J, Gerritsen B, Jones A. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. *Archives of disease in childhood*. 1998; 79(1):48–51.
56. Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, i in. Efficacy and safety of Hizentra® in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*. 2011; 141(1):90–102.
57. Borte M, Pac M, Serban M, i in. Efficacy and safety of hizentra®, a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, in pediatric patients with primary immunodeficiency. *Journal of clinical immunology*. 2011; 31(5):752–761.
58. NCT00542997. Study of subcutaneous immune globulin in patients requiring IgG replacement therapy. ClinicalTrials.gov. Study results. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00542997?term=NCT00542997&rank=1> (10.12.2013).
59. Kittner JM, Grimbacher B, Wulff W, i in. Patients' attitude to subcutaneous immunoglobulin substitution as home therapy. *Journal of clinical immunology*. 2006; 26(4):400–405.
60. NCT01199705. Study of subcutaneous immune globulin in patients requiring IgG replacement therapy (Japan Study). ClinicalTrials.gov. Study results. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01199705?term=NCT01199705&rank=1> (10.12.2013).
61. Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, i in. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *Journal of clinical immunology*. 2006; 26(3):265–273.
62. Nicolay U, Kiessling P, Berger M, i in. Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. *Journal of clinical immunology*. 2006; 26(1):65–72.
63. Pac M, Bernatowska E. Polish experience with immunoglobulin replacement treatment by subcutaneous infusion. *Centr Eur J Immunol*. 2005; 30(3-4):78–82.
64. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin (16 or 20%) therapy in obese patients with primary immunodeficiency: a retrospective analysis of administration by infusion pump or subcutaneous rapid push. *Clinical and experimental immunology*. 2013; 173(2):365–371.
65. Shapiro RS. Subcutaneous immunoglobulin therapy given by subcutaneous rapid push vs infusion pump: a retrospective analysis. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2013; 111(1):51–55.
66. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin therapy by rapid push is preferred to infusion by pump: a retrospective analysis. *Journal of clinical immunology*. 2010; 30(2):301–307.
67. Shapiro RS. Subcutaneous immunoglobulin: rapid push vs. infusion pump in pediatrics. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2013; 24(1):49–53.
68. Thépot S, Malphettes M, Gardeur A, i in. Immunoglobulin dosage and switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary hypogammaglobulinemia: decreasing dosage does not alter serum IgG levels. *Journal of clinical immunology*. 2010; 30(4):602–606.
69. Wasserman RL, Irani A-M, Tracy J, i in. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous immune globulin (human), 10% caprylate/chromatography purified in patients with primary immunodeficiency disease. *Clinical and experimental immunology*. 2010; 161(3):518–526.
70. NCT00389324. A trial of the pharmacokinetics, safety, and tolerability of subcutaneous Gamunex® in primary immunodeficiency. ClinicalTrials.gov. Study results. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00389324?term=NCT00389324&rank=1> (10.12.2013).
71. Wasserman RL, Melamed I, Kobrynski L, i in. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of a 10% liquid immune globulin preparation (GAMMAGARD LIQUID, 10%) administered subcutaneously in subjects with primary immunodeficiency disease. *Journal of clinical immunology*. 2011; 31(3):323–331.



72. NCT00546871. Comparison of intravenous and subcutaneous administration of IgIV, 10% in primary immunodeficiency (PID) subjects. ClinicalTrials.gov. Study results. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00546871?term=NCT00546871&rank=1> (10.12.2013).
73. Gardulf A, Hammarström L, Smith CI. Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. *Lancet*. 1991; 338(8760):162–166.
74. FDA. Immune Globulin Products (Human) intravenous, subcutaneous and intramuscular. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm360566.htm>.
75. FDA. Privigen Immune Globulin Intravenous (Human) 10% Liquid. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm311070.htm>.
76. EMA. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Privigen. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000831/WC500043299.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000831/WC500043299.pdf) (16.12.2013).
77. MHRA. Direct Healthcare Professional Communication on risk of thromboembolic events with subcutaneous or inappropriate intravenous use of Vivaglobin. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesources/con111803.pdf> (17.12.2013).
78. MHRA Vivaglobin www.mhra.gov.uk. MHRA. Vivaglobin solution for subcutaneous injection: rare risk of thromboembolic events. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON111770> (17.12.2013).
79. URPL. Ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo zatorowych przy podskórnym lub niewłaściwym dożylnym podaniu produktu leczniczego Vivaglobin. <http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp/ryzyko-wystapienia-epizodow-zakrzepowo-zatorowych-przy-podskornym-lub-niewlasciwym-dozylnym-podaniu-produktu-leczniczego-vivaglobin>.
80. EMA. Questions and answers on the review of Vivaglobin. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Vivaglobin\\_36/WC500122936.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Vivaglobin_36/WC500122936.pdf) (16.12.2013).
81. MHRA. Class 2 Drug Alert (action within 48 hours): Octapharma Limited - Octagam 5% Solution for Infusion (50mg/ml) and Octagam 10% Solution for Infusion (100mg/ml). <http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetywarnings/DrugAlerts/CON094142>.
82. MHRA. Octagam intravenous immunoglobulin 5% and 10%: lifting of licence suspensions. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON123125> (13.12.2013).
83. EMA. Questions and answers on the suspension of the marketing authorisations for Octagam. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Octagam\\_107/WC500097044.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Octagam_107/WC500097044.pdf) (16.12.2013).
84. EMA. Questions and answers on the recommendation to lift the suspension of Octagam. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Octagam\\_31/WC500105245.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Octagam_31/WC500105245.pdf) (16.12.2013).
85. FDA. GammaGard Liquid, Immune Globulin Intravenous (Human). <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm214497.htm>.
86. Ho C, Membe S, Simon K. Overview of subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: systematic review and economic analysis [Technology overview number 36]. *Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*. 2008;
87. Krudewig J, Krefeld TN. Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen. AWMF-Register-Nr. 027/052 <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-052.html>.
88. APIIEG Consensus Recommendations for the use of Immunoglobulin Replacement Therapy in Immune Deficiency. 2nd Edition. 2009. [http://www.info4pi.org/Documents/Publications/APIIEG%20Consensus%20Recommendations%20Edition%202%20July%202009\\_20120201\\_170745.pdf](http://www.info4pi.org/Documents/Publications/APIIEG%20Consensus%20Recommendations%20Edition%202%20July%202009_20120201_170745.pdf) (14.9.2013).
89. IDF Diagnostic Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases. 2nd Edition. 2009. <http://primaryimmune.org/wp-content/uploads/2011/04/IDF-Diagnostic-Clinical-Care-Guidelines-for-Primary-Immunodeficiency-Diseases-2nd-Edition.pdf> (14.9.2013).
90. Haddad É, Barnes D, Kafal A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulins for patients with primary immunodeficiency diseases. *Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2012; 46(3):315–321.
91. NCT01109810. Immunoglobulin, diagnosis, evaluation, and key learnings patient registry (IDEaL™). ClinicalTrials.gov. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01109810> (11.12.2013).
92. NCT01218438. Phase 2/3 study of IGSC, 20% in PIDD. ClinicalTrials.gov. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01218438?term=NCT01218438&rank=1> (10.12.2013).
93. NCT01412385. Immune globulin subcutaneous (Human), 20%. ClinicalTrials.gov. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01412385?term=NCT01412385&rank=1> (10.12.2013).

94. EudraCT 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. Clinical Trials Register. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-019459-23+> (10.12.2013).
95. NCT01465958. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of subcutaneous GAMUNEX-C in pediatric subjects with primary immunodeficiency. ClinicalTrials.gov. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01465958?term=NCT01465958&rank=1> (10.12.2013).
96. NCT01883921. Gamma globulin observations and outcomes database for patients with primary immunodeficiency disease (GOOD-SHEPARD-PI). ClinicalTrials.gov. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01883921?term=NCT01883921&rank=1> (10.12.2013).
97. NCT01884311. Efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of Subgam@VF in primary immunodeficiency diseases. ClinicalTrials.gov. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01884311?term=NCT01884311&rank=1> (10.12.2013).
98. NCT01888484. Study of Octanorm subcutaneous IVIg in patients with PID. ClinicalTrials.gov. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01888484?term=NCT01888484&rank=1> (10.12.2013).
99. EudraCT 2010-020167-20. Pharmacokinetics, efficacy, tolerability and safety evaluation of the therapy with subcutaneous immunoglobulin in the treatment of hypo or agammaglobulinaemic patients. Open label phase II/III study. Clinical Trials Register. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-020167-20> (10.12.2013).
100. EudraCT 2013-000620-34. A Multicentre Phase III Study on the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of LFB-IgSC in Patients with Primary Immunodeficiency (PID) Syndromes. Clinical Trials Register. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-000620-34> (10.12.2013).
101. Ayars A, Torgerson TR. Factors That Affect Health-Related Quality of Life in Patients with Primary Immunodeficiency Disease. *J Clin Immunol.* 2011; 31(Suppl 1):S38.
102. Ballou M, Bullinger A, Murphy EA. Immunologists' Attitudes On „Wear-off” Effects of IgG Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency Disease (PID) Patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;AB156.
103. Beauté J, Levy P, Millet V, i in. Economic evaluation of immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies. *Clinical and experimental immunology.* 2010; 160(2):240–245.
104. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clinical immunology (Orlando, Fla.).* 2004; 112(1):1–7.
105. Berger M, Rojavin M, Kiessling P, i in. Pharmacokinetics of subcutaneous immunoglobulin and their use in dosing of replacement therapy in patients with primary immunodeficiencies. *Clinical immunology (Orlando, Fla.).* 2011; 139(2):133–141.
106. Berger M, Jolles S, Orange JS, i in. Bioavailability of IgG administered by the subcutaneous route. *Journal of clinical immunology.* 2013; 33(5):984–990.
107. Bonagura VR. Using intravenous immunoglobulin (IVIg) to treat patients with primary immune deficiency disease. *Journal of clinical immunology.* 2013; 33 Suppl 2:S90–94.
108. Borte M, Oertelt C, Högy B. [Treatment of patients with primary antibody deficiencies in Germany]. *Klinische Pädiatrie.* 2005; 217(5):276–280.
109. Borte M, Bernatowska E, Ochs HD, i in. Efficacy and safety of home-based subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in paediatric patients with primary immunodeficiencies. *Clinical and experimental immunology.* 2011; 164(3):357–364.
110. Borte M, Wasserman RL, Rojavin M. Long-Term Efficacy and Tolerability of 20% Scig in the Treatment of Patients with Primary Immunodeficiency Disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131(2):AB157.
111. Casas PG, Gonzalez-Granado LI. Experiencia con inmunoglobulina subcutánea en inmunodeficiencias humorales.
112. Chouksey A, Duff K, Wasserbauer N, i in. Subcutaneous immunoglobulin-g replacement therapy with preparations currently available in the United States for intravenous or intramuscular use: reasons and regimens. *Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology.* 2005; 1(3):120–130.
113. Hizentra Assessment Report. CSL. EMA. 2011. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002127/WC500107059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002127/WC500107059.pdf) (6.12.2013).
114. Ducruet T, Levasseur M-C, Des Roches A, i in. Pharmacoeconomic advantages of subcutaneous versus intravenous immunoglobulin treatment in a Canadian pediatric center. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2013; 131(2):585–587.e1–3.
115. Eijkhout HW, van den Broek PJ, van der Meer JWM. Substitution therapy in immunodeficient patients with anti-IgA antibodies or severe adverse reactions to previous immunoglobulin therapy. *The Netherlands journal of medicine.* 2003; 61(6):213–217.
116. Gammagard Liquid. Immune Globulin Infusion (Human) 10%. Prescribing Information. [http://www.baxter.com/products/biopharmaceuticals/downloads/gamliquid\\_PI.pdf](http://www.baxter.com/products/biopharmaceuticals/downloads/gamliquid_PI.pdf) (6.12.2013).

117. Gardulf A, Björvell H, Andersen V, i in. Lifelong treatment with gammaglobulin for primary antibody deficiencies: the patients' experiences of subcutaneous self-infusions and home therapy. *Journal of advanced nursing*. 1995; 21(5):917–927.
118. Gardulf A, Björvell H, Gustafson R, i in. The life situations of patients with primary antibody deficiency untreated or treated with subcutaneous gammaglobulin infusions. *Clinical and experimental immunology*. 1993; 92(2):200–204.
119. Gardulf A, Andersen V, Björkander J, i in. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet*. 1995; 345(8946):365–369.
120. Gardulf A, Borte M, Ochs HD, i in. Prognostic factors for health-related quality of life in adults and children with primary antibody deficiencies receiving SCIG home therapy. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*. 2008; 126(1):81–88.
121. Gustafson R, Gardulf A, Hansen S, i in. Rapid subcutaneous immunoglobulin administration every second week results in high and stable serum immunoglobulin G levels in patients with primary antibody deficiencies. *Clinical and experimental immunology*. 2008; 152(2):274–279.
122. Haddad L, Perrinet M, Parent D, i in. [Economic evaluation of at home subcutaneous and intravenous immunoglobulin substitution]. *La Revue de médecine interne / fondée ... par la Société nationale française de médecine interne*. 2006; 27(12):924–926.
123. Hagan JB, Fasano MB, Spector S, i in. Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency. *Journal of clinical immunology*. 2010; 30(5):734–745.
124. Hoffmann F, Grimbacher B, Thiel J, i in. Home-based subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy under real-life conditions in children and adults with antibody deficiency. *European journal of medical research*. 2010; 15(6):238–245.
125. Högy B, Keinecke H-O, Borte M. Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care*. 2005; 6(1):24–29.
126. Horn J, Thon V, Bartonkova D, i in. Anti-IgA antibodies in common variable immunodeficiency (CVID): diagnostic workup and therapeutic strategy. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*. 2007; 122(2):156–162.
127. Huang F, Feuille E, Cunningham-Rundles C. Home care use of intravenous and subcutaneous immunoglobulin for primary immunodeficiency in the United States. *Journal of clinical immunology*. 2013; 33(1):49–54.
128. Johnson N, Dash CH, Gooi HC. Patients' views on subcutaneous IgG (SCIG) Home Therapy: results from The UK Subgam® Study. *BPL*. (2004):1.
129. Jones CA, Rojavin M, Baggish JS. Patients with primary immunodeficiency receiving subcutaneous immune globulin Hizentra maintain health-related quality of life and treatment satisfaction in a multicentre extension study of efficacy, tolerability and safety. *JPHSTR*. 2012; 3:41–47.
130. Kobayashi R, Stein MR, Darter A. Tolerability and safety of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immune globulin G, 10%, in patients with primary immunodeficiencies: a study from North America. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2012; (109):A98.
131. Kirmse J, Weiler CR. Subcutaneous immunoglobulin (SCIG) therapy: review of 51 patients. *J Allergy Clin Immunol*. (115):86.
132. Kristofek L, Kearns S, Crawford K. Infection incidence and antibiotic usage in primary immune deficiency patients on immunoglobulin therapy: results from The immunoglobulin diagnosis, evaluation, and key learnings (ideal) patient registry program. *J Clin Immunol*. 2013; 33:671–709.
133. Krivan G, Borte M, Gulacsy V. Safety, tolerability and pharmacokinetics (pk) of human immune globulin subcutaneous (igsc), 20 %: interim analysis of a phase 2/3 study in patients with primary immunodeficiencies (pi). *J Clin Immunol*. 2013; 33:671–709.
134. Luo M, Iyer R, Li-McLeod J. Assessment of Actual Dose Adjustment in Patients Switching From Intravenous Immunoglobulin (IGIV) Therapy to IGSC 20%76. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;AB110.
135. Maroto Hernando M, Soler Palacín P, Martín Nalda N, i in. [Subcutaneous gammaglobulin in common variable immunodeficiency. First experience in Spain]. *Anales de pediatría (Barcelona, Spain: 2003)*. 2009; 70(2):111–119.
136. Martin A, Lavoie L, Goetghebeur M, i in. Economic benefits of subcutaneous rapid push versus intravenous immunoglobulin infusion therapy in adult patients with primary immune deficiency. *Transfusion medicine (Oxford, England)*. 2013; 23(1):55–60.
137. McCormack PL. Immune globulin (human) 10 % liquid: a review of its use in primary immunodeficiency disorders. *BioDrugs: clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*. 2013; 27(4):393–400.
138. McCormack PL. Immune globulin subcutaneous (human) 20%: in primary immunodeficiency disorders. *Drugs*. 2012; 72(8):1087–1097.

139. Melamed I, Wasserman RL, Stein M. Tolerability of Human Immunoglobulin 10%(IgG) Administered Subcutaneously (SC) or Facilitated with Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20) in Patients with Primary Immunodeficiency Disease (PID). *J Clin Immunol.* 2011; (31 (Suppl 1)):S18.
140. Melamed I, McDonald A, Neff A. An Analysis of Safety and Tolerability Data on 10%, 16%, and 20% Formulations of Subcutaneous Immunoglobulin (IGSC). *J Allergy Clin Immunol.* 2011;AB16.
141. Melamed I, Neff A, McDonald A. Subcutaneous Immunoglobulins: Product Characteristics and Their Role in Primary Immunodeficiency Disease. *J Clin Immunol.* (31 (Suppl 1)):S33.
142. Membe SK, Ho C, Cimon K, i in. Economic assessment of different modalities of immunoglobulin replacement therapy. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2008; 28(4):861–874, x.
143. Mohamed A, Kilambi V, Luo M. Preferences for immunoglobulin treatment administration attributes by patients and parents. *Value in Health.* 2012; (15):A111.
144. O'Donnell Bertolazzi K, Ayer G, Abramovitz L. Incorporating Treatment into Life: A Retrospective Analysis of Clinical, Financial and Quality of Life Measures Following Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients Receiving Home Subcutaneous Immune Globulin. *Biol Blood Marrow Transplant.* (19):
145. Quinti I, Pierdominici M, Marziali M, i in. European surveillance of immunoglobulin safety--results of initial survey of 1243 patients with primary immunodeficiencies in 16 countries. *Clinical immunology (Orlando, Fla.).* 2002; 104(3):231–236.
146. Quinti I, Soresina A, Agostini C, i in. Prospective study on CVID patients with adverse reactions to intravenous or subcutaneous IgG administration. *Journal of clinical immunology.* 2008; 28(3):263–267.
147. Radinsky S, Bonagura VR. Subcutaneous immunoglobulin infusions as an alternative to intravenous immunoglobulin: a follow up of three patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; (109):S187.
148. Radinsky S, Bonagura VR. Subcutaneous immunoglobulin infusion as an alternative to intravenous immunoglobulin. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2003; 112(3):630–633.
149. Rojavin M, Landersdorfer C, Bexon M. Switching From Monthly Intravenous to Biweekly Subcutaneous Immunoglobulin: A Pharmacokinetic Modeling and Simulation Approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131(2):AB109.
150. Schroeder HW Jr, Dougherty CJ. Review of intravenous immunoglobulin replacement therapy trials for primary humoral immunodeficiency patients. *Infection.* 2012; 40(6):601–611.
151. Sigstad HMH, Stray-Pedersen A, Frøland SS. Coping, quality of life, and hope in adults with primary antibody deficiencies. *Health and quality of life outcomes.* 2005; 3:31.
152. Spector S, Wasserman RL, Melamed I. Local Tolerability of Subcutaneous Infusions with 20% Immunoglobulin: Results from a Phase 3 Study in Subjects with Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2011; 31(Suppl 1):S44.
153. Stein MR, Koterba A, Rodden L, i in. Safety and efficacy of home-based subcutaneous immunoglobulin G in elderly patients with primary immunodeficiency diseases. *Postgraduate medicine.* 2011; 123(5):186–193.
154. Stein M, Wasserman RL, Melamed I. Pharmacokinetics (PK) of Human Immunoglobulin 10% (IgG) Administered Intravenously (IGIV), Subcutaneously (IGSC) or Facilitated Subcutaneously with Recombinant Human Hyaluronidase (IGHy) in a Subset of Patients with Primary Immunodeficiency Disease (PID). *J Allergy Clin Immunol.* 2012;AB14.
155. Stiehm ER, Casillas AM, Finkelstein JZ, i in. Slow subcutaneous human intravenous immunoglobulin in the treatment of antibody immunodeficiency: use of an old method with a new product. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 1998; 101(6 Pt 1):848–849.
156. Sundin M, Nordin K, Jostemyr Y, i in. Subcutaneous IgG replacement after pediatric SCT. *Pediatric transplantation.* 2012; 16(8):866–871.
157. Waniewski J, Gardulf A, Hammarström L. Bioavailability of gamma-globulin after subcutaneous infusions in patients with common variable immunodeficiency. *Journal of clinical immunology.* 1994; 14(2):90–97.
158. Wasserman RL, Melamed I, Stein M. Pharmacokinetics (PK) of Human Immunoglobulin 10% (IgG) Administered Intravenously (IV), Subcutaneously (SC) or Facilitated with Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20) in Patients with Primary Immunodeficiency Disease (PID). *J Clin Immunol.* 2011; 31(Suppl 1):S17.
159. Wasserman RL, Melamed I, Nelson RP Jr, i in. Pharmacokinetics of subcutaneous IgPro20 in patients with primary immunodeficiency. *Clinical pharmacokinetics.* 2011; 50(6):405–414.
160. Wasserman RL, Church JA, Stein M, i in. Safety, efficacy and pharmacokinetics of a new 10% liquid intravenous immunoglobulin (IVIG) in patients with primary immunodeficiency. *Journal of clinical immunology.* 2012; 32(4):663–669.
161. Wasserman RL, Melamed I, Stein M. Tolerability and Efficacy of Facilitated-Subcutaneous Infusion of Immune Globulin (Human), 10% and Recombinant Human Hyaluronidase (IGHy) in a Subset of Study Patients With Primary Immunodeficiency Disease (PID). *J Allergy Clin Immunol.* 129(2):AB15.

162. Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, i in. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012; 130(4):951–957.e11.
163. Gamunex report. [http://www.gamunex-c.com/media/Gamunex-C\\_PI\\_QA\\_Brochure\\_GX197-1110.pdf](http://www.gamunex-c.com/media/Gamunex-C_PI_QA_Brochure_GX197-1110.pdf) (6.12.2013).




## 14. SPIS TABEL

Tabela 1.	Główne funkcje poszczególnych klas przeciwciał [4].....	15
Tabela 2.	Procentowy udział jednostek chorobowych w całkowitej liczbie PNO w roku 2011 [6].....	16
Tabela 3.	Rozpowszechnienie PNO w Polsce na podstawie danych ESID i GUS [8–11].....	17
Tabela 4.	Udział procentowy poszczególnych typów PNO w całkowitej populacji europejskiej objętej rejestrem ESID [8].....	18
Tabela 5.	Rozkład w poszczególnych grupach wiekowych w całkowitej populacji europejskiej objętej rejestrem ESID [8].....	18
Tabela 6.	Dziesięć symptomów niedoboru odporność według założeń The Jeffrey Modell Foundation [16].....	20
Tabela 7.	Zestawianie patologicznych mikroorganizmów, których infekcje związane są z poszczególnymi kategoriami PNO [5].....	21
Tabela 8.	Najczęstsze powikłania towarzyszące przewlekłym infekcjom w PNO [18].....	22
Tabela 9.	Zestawienie strategii leczenia w zależności od typu PNO [3, 19].....	24
Tabela 10.	Preparaty IVIg dopuszczone do obrotu na terytorium Polski zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. [27–30].....	28
Tabela 11.	Preparaty SCIg dopuszczone do obrotu na terytorium Polski zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych z dn. 12 kwietnia 2013 r. [32–34].....	30
	.....	34
Tabela 13.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej.....	38
Tabela 14.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej.....	43
Tabela 15.	Wyniki dotyczące wystąpienia ciężkich infekcji dla porównania SCIg vs IVIg.....	45
Tabela 16.	Wyniki dotyczące wystąpienia infekcji dla porównania SCIg vs IVIg.....	47
Tabela 17.	Wyniki dotyczące poziomu IgG mierzonego przed podaniem kolejnej dawki dla porównania SCIg vs IVIg.....	49
Tabela 18.	Wyniki dotyczące hospitalizacji dla porównania SCIg vs IVIg (zmienne ciągłe).....	51
Tabela 19.	Wyniki dotyczące hospitalizacji dla porównania SCIg vs IVIg (zmienne dychotomiczne).....	51
Tabela 20.	Wyniki dotyczące nieobecności w szkole / na uczelni / w pracy i ograniczenie codziennej aktywności dla porównania SCIg vs IVIg (zmienne dychotomiczne).....	52
Tabela 21.	Wyniki dotyczące nieobecności w szkole / na uczelni / w pracy i ograniczenie codziennej aktywności dla porównania SCIg vs IVIg (zmienne ciągłe).....	53
Tabela 22.	Wyniki dotyczące stopnia kontroli objawów choroby w ocenie pacjentów dla porównania SCIg vs IVIg.....	54
Tabela 23.	Wyniki dotyczące preferencji pacjentów dla porównania SCIg vs IVIg.....	55
Tabela 24.	Wyniki dotyczące satysfakcji z terapii dla porównania SCIg vs IVIg (zmienne dychotomiczne).....	56
Tabela 25.	Wyniki dotyczące satysfakcji z terapii dla porównania SCIg vs IVIg (zmienne ciągłe).....	57
Tabela 26.	Wyniki dotyczące jakości życia dla porównania SCIg vs IVIg w skali SF-36.....	60
Tabela 27.	Wyniki dotyczące jakości życia dzieci dla porównania SCIg vs IVIg w skali CHQ.....	62
Tabela 28.	Wyniki dotyczące jakości życia dzieci dla porównania SCIg vs IVIg w skali CHQ (przedstawiono osobno odpowiedzi rodziców [R] i dzieci [Dz]).....	64
Tabela 29.	Wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania SCIg vs IVIg.....	68
Tabela 30.	Wyniki dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania SCIg vs IVIg.....	69
Tabela 31.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania SCIg vs IVIg.....	71
Tabela 32.	Doniesienia na temat bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających Ig ludzką zidentyfikowane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA oraz MHRA.....	80
Tabela 33.	Przeglądy systematyczne dla porównania SCIg vs IVIg.....	81
	.....	97
Tabela 35.	Wynik wyszukania w bazie The Cochrane Library.....	98
	.....	100

---

Tabela 37.	Wyniki przeszukania stron internetowych wybranych towarzystw naukowych .....	101
Tabela 38.	Formularz oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad .....	103
Tabela 39.	Formularz oceny wiarygodności badań nierandomizowanych w skali NICE .....	103
Tabela 40.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych .....	104
Tabela 41.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych .....	104
Tabela 42.	Szczegółowa ocena badań nierandomizowanych w skali NICE .....	126
Tabela 43.	Definicje stosowane w badaniach klinicznych raportujących infekcje .....	127
Tabela 44.	Opis badań w toku zidentyfikowanych w bazach ClinicalTrials.gov i ClinicalTrialsRegister.eu .....	128
Tabela 45.	Badania wykluczone z analizy klinicznej .....	129
Tabela 46.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej .....	132

## 15. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Podział pierwotnych niedoborów odporności.....	14
 .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>













Imię i nazwisko	Adres	Data urodzenia	Płeć
[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]

## 16.2. Formularze oceny wiarygodności badań

### 16.2.1. Formularz oceny wiarygodności badań RCT w skali Jadad

Tabela 38.  
Formularz oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad

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

### 16.2.2. Formularz oceny wiarygodności badań nRCT w skali NICE

Tabela 39.  
Formularz oceny wiarygodności badań nierandomizowanych w skali NICE

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

## 16.3. Formularze do ekstrakcji danych z badań

**Tabela 40.**  
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 41.**  
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.

## 16.4. Charakterystyka badań klinicznych

### 16.4.1. Randomizowane badania kliniczne (RCT)

Chapel 2000 [44]		
Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte, skrzyżowane badanie kliniczne, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii substytucyjnej za pomocą Ig podawanych dożylnie i podskórnice u pacjentów z PNO.		
Kryteria włączenia		
1) PNO wg kryteriów WHO; 2) wiek > 13 lat; 3) pacjenci wcześniej nieleczeni, u których substytucyjna terapia Ig jest wskazana; 4) pacjenci przyjmujący wcześniej profilaktycznie Ig.		
Kryteria wykluczenia		
1) istotna trombocytopenia (płytki krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l); 2) wysoki poziom przeciwciał anty-IgA (miano > 1:8192); 3) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych po podaniu produktów krwiopochodnych (włączając Ig) w ciągu ostatnich 2 lat.		
POPULACJA	IVIg	SCIg
Liczba pacjentów	27	30
Średni wiek w latach (zakres)	44 (18–67)	
Odsetek mężczyzn	10/30 (33,3%)	
Odsetek dzieci	0/30 (0%)	
Diagnoza	CVID (60,0%), izolowany niedobór podklas IgG (33,3%), selektywny niedobór przeciwciał (6,7%)	
Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)	bd	



<b>Chapel 2000 [44]</b>		
<b>INTERWENCJA I KOMPARATOR</b>	<b>IVIg</b>	<b>SCIg</b>
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)
Miejsce prowadzenia terapii	szpital/dom	szpital/dom
Okres interwencji	12 mies.	12 mies.
<b>METODYKA</b>		
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	
Typ i podtyp badania wg AOTM	II A	
Zaprojektowane w celu wykazania	Równoważności ( <i>equivalence</i> )	
Randomizacja (1 pkt)	Tak, brak opisu metody	
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne	
Zaślepienie (0 pkt)	Brak	
Metoda analizy wyników	mITT (pacjenci, którzy rozpoczęli obie fazy badania)	
Utrata z badania (1 pkt)	8/30 (26,7%). Przyczyny opisane prawidłowo	
Ocena w skali Jada	2/5 pkt	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Sponsor badania	Baxter Hyland Immuno, Biomed	
Parametry oceniane w badaniu	<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>	

<b>Desai 2009 [45]</b>		
Randomizowane, jednoośrodkowe, otwarte, skrzyżowane badanie kliniczne, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii substytucyjnej za pomocą Ig podawanych dożylnie i podskórnie u pacjentów z PNO.		
<b>Kryteria włączenia</b>		
1) Pacjenci z PNO.		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
bd		
<b>POPULACJA</b>	<b>IVIg</b>	<b>SCIg</b>
Liczba pacjentów	12	
Średni wiek w latach (zakres)	29 (5–59)	
Odsetek mężczyzn	bd	
Odsetek dzieci	bd	

<b>Desai 2009 [45]</b>		
Diagnoza	bd	
Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)	bd	
<b>INTERWENCJA I KOMPparator</b>	<b>IVIg</b>	<b>SCIg</b>
Produkt leczniczy (stężenie)	Gamunex (10%)	
Średnia dawka miesięczna [mg/kg]	Zgodna z wcześniejszą terapią Ig	
Częstość infuzji na miesiąc	Zgodnie z wcześniejszą terapią	4-8
Miejsce prowadzenia terapii	szpital	dom
Okres interwencji	6 mies.	6 mies.
<b>METODYKA</b>		
	IVIg (s) → SCIg (d) vs SCIg (d) → IVIg (s)	
Schemat badania	Badanie skrzyżowane, pacjenci po randomizacji przez 6 mies. otrzymywali IVIg lub SCIg, a następnie przez kolejne 6 mies. otrzymywali odpowiednio SCIg lub IVIg.	
Typ i podtyp badania wg AOTM	II A	
Zaprojektowane w celu wykazania	bd	
Randomizacja (1 pkt)	Tak, brak opisu metody	
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne	
Zaślepienie (0 pkt)	Brak	
Metoda analizy wyników	mITT (wszyscy pacjenci, którzy pozostali w badaniu)	
Utrata z badania (0 pkt)	1/12 (8,3%); niejasny opis (nie określono czy pacjent wycofał się z badania w fazie IVIg czy SCIg)	
Ocena w skali Jadad	1/5 pkt	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe	
Sponsor badania	Talecris Biotherapeutics Inc.	
Parametry oceniane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba ciężkich infekcji bakteryjnych (I-rzędowy PK),</li> <li>• poziom IgG,</li> <li>• satysfakcja pacjenta,</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	

**16.4.2. Nierandomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (nRCT)**

IDF 2008 [46]		
Retrospektywne badanie opinii i preferencji pacjentów otrzymujących leczenie IVIg lub SCIg.		
Kryteria włączenia		
1) Pacjenci lub opiekunowie/rodzice pacjentów wybranych losowo z bazy danych IDF, aktualnie leczeni preparatami immunoglobulin (IVIg lub SCIg).		
Kryteria wykluczenia		
Brak danych		
POPULACJA	IVIg	SCIg
Liczba pacjentów	716	239
Wiek w latach Mediana (zakres)	bd	bd
Odsetek mężczyzn		39% <sup>a</sup>
Odsetek dzieci		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 [lata] (zakres)	bd	bd
INTERWENCJA I KOMPparator	IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)	bd	bd
Dawka tygodniowa [g] Mediana (zakres)	bd	bd
Częstość infuzji na miesiąc	bd	bd
Miejsce prowadzenia terapii	Szpital, ambulatorium, dom <sup>c</sup>	Dom <sup>d</sup>
Okres interwencji	bd	bd
METODYKA		
	IVIg vs SCIg	
Schemat badania	Pacjenci z PNO (całkowita liczba 2500) zostali losowo wybrani z bazy danych IDF. Osoby wybrane do badania zostały poproszone o wypełnienie i odesłanie kwestionariusza. Wyniki opracowano na podstawie 1030 wypełnionych ankiet.	
Kierunek obserwacji	Retrospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV C	
Ocena wg kryteriów NICE	5/8 pkt	
Zaprojektowane w celu wykazania	bd	
Metoda analizy wyników	bd	
Utrata z badania (%)	bd	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Sponsor badania	Talecris Biotherapeutics	
Parametry oceniane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skuteczność leczenia,</li> <li>• tolerancja leku,</li> <li>• działania niepożądane</li> </ul>	

a) Odsetek mężczyzn w grupie 1030 pacjentów.

b) Odsetek dzieci w grupie 1030 pacjentów.

c) 7% pacjentów prowadziło samodzielne infuzje w domu.

d) 93% pacjentów prowadziło samodzielne infuzje w domu.

### 16.4.3. Badania jednoramienne typu „przed-po” (BAS)

<b>Berger 2010 [47]</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>		
1) Pacjenci, którzy otrzymywali terapię IVIg przynajmniej przez 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania; 2) dostępne wyniki przynajmniej 2 badań poziomu IgG w wieku 3-66 lat.		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
1) Ostre infekcje w czasie bezpośrednio poprzedzającym rozpoczęcie badania; 2) leczenie preparatami krwiopochodnymi innymi niż immunoglobuliny (IV) w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania; 3) neutropenia lub inny istotny klinicznie deficyt układu immunologicznego; 4) deficyt IgA z przeciwciałami anti-IgA; 5) anafilaksja lub inne ciężkie reakcje alergiczne na immunoglobuliny oraz wtórne niedobory odporności.		
<b>POPULACJA</b>	<b>IVIg</b>	<b>SCIg</b>
Liczba pacjentów		51
Średni wiek w latach (SD) (zakres)		37,8 (19,4) (3-66)
Odsetek mężczyzn		21/51 (41,2%)
Odsetek dzieci		9/51 (17,6%)
Diagnoza	CVID ( 64,7%), wrodzona hipoagammaglobulinemia (21,6 %), zespół hiper IgM (2%), inna diagnoza (11,8 %)	
Czas od zdiagnozowania choroby [lata] (zakres)		4,8 (4,79)
<b>INTERWENCJA I KOMPARATOR</b>	<b>IVIg</b>	<b>SCIg</b>
Produkt leczniczy (stężenie)	bd	Vivaglobin (16%)
Dawka miesięczna mg/kg	bd	400-800
Częstość infuzji na miesiąc	bd	3-8
Miejsce prowadzenia terapii	szpital, ambulatorium	dom
Okres interwencji	≥12 mies.	12 mies.
<b>METODYKA</b>		
	IVIg → POCZĄTEK BADANIA → SCIg	
Schemat badania	Pacjenci z PNO, którzy byli leczeni IVIg rozpoczęli terapię SCIg w domu. Obserwacja prowadzona była przez 12 miesięcy.	
Kierunek obserwacji	Prospektywno-retrospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A	
Ocena wg kryteriów NICE	5/8 pkt	
Zaprojektowane w celu wykazania	bd	
Metoda analizy wyników	Pacjenci, którzy leczeni byli przez 12 miesięcy bez odstępstw od protokołu (populacja PP), wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (populacja FAS)	
Utrata z badania (%)	6/51 (11,8)	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe	
Sponsor badania	bd	

<b>Berger 2010 [47]</b>		
Parametry oceniane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jakość życia,</li> <li>• infekcje,</li> <li>• poziom IgG,</li> <li>• działania niepożądane.</li> </ul>	
<b>Bezrodnik 2013 [48]</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>		
1) Leczenie za pomocą IVIg przez co najmniej 12 miesięcy w okresie poprzedzającym rekrutację do badania; 2) stabilny poziom IgG $\geq$ 500 mg/dl.		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
1) Chroniczne infekcje, włączając wirusowe zapalenie wątroby typu B i C oraz zakażenie wirusem HIV-1.		
<b>POPULACJA</b>	<b>IVIg/SCIg</b>	
Liczba pacjentów	15	
Średni wiek w latach (SD) (zakres)	10,6 (3,7) (5,2-17,2)	
Odsetek mężczyzn	11/15 (73%)	
Odsetek dzieci	100%	
Diagnoza	CVID (33%); agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X (XLA) (20%), ciężka agammaglobulinemia (13%); selektywne niedobory przeciwciał (SAD) (33%)	
Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)	bd	
<b>INTERWENCJA I KOMPparator</b>	<b>IVIg</b>	<b>SCIg</b>
Produkt leczniczy (stężenie)	bd	Beriglobina P (16%)
Średnia dawka miesięczna [mg/kg]	556	139 × 4 tyg.
Częstość infuzji na miesiąc	1	4
Miejsce prowadzenia terapii	szpital	dom
Okres interwencji	$\geq$ 12 mies. (w analizie danych uwzględniono okres 36 tyg.)	36 tyg.
<b>METODYKA</b>		
IVIg (s) → POCZĄTEK BADANIA → SCIg (d)		
Schemat badania	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.	
Kierunek obserwacji	Prospektywno-retrospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A	
Ocena wg kryteriów NICE	6/8 pkt	
Zaprojektowane w celu wykazania	bd	
Metoda analizy wyników	Pacjenci, którzy otrzymali wszystkie iniekcje	
Utrata z badania (%)	2/15 (13%) podano dokładne przyczyny utraty obydwu pacjentów	

<b>Bezrodnik 2013 [48]</b>	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	CLS Behring
Parametry oceniane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poziom immunoglobulin w surowicy,</li> <li>• ciężkie infekcje bakteryjne,</li> <li>• AE,</li> <li>• ogólny stan zdrowia.</li> </ul>

**Empson 2012 [49]**

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

**Kryteria włączenia**

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

**Kryteria wykluczenia**

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

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

<b>INTERWENCJA I KOMPATOR</b>	<b>IVIg</b>	<b>SCIg</b>
Produkt leczniczy (stężenie)	bd	Evogam (16%)
Dawka tygodniowa [g] Mediana (zakres)	bd	6,7 (3-13,5)
Częstość infuzji na miesiąc	1	4
Miejsce prowadzenia terapii	bd	dom
Okres interwencji	$\geq 6$ mies.	12 tyg. ( <i>wash-in / wash-out</i> ) + 24 tyg. ocena skuteczności

**METODYKA**

IVIg (s) → POCZĄTEK BADANIA → SCIg (d)	
Schemat badania	Pacjenci leczeni IVIg (jeden pacjent otrzymywał SCIg) wybrani do badania rozpoczęli terapię SCIg ( <i>wash-out/wash-in</i> 12 tygodni). Przez kolejne 24 tygodnie poddawani byli leczeniu. Obserwację kontynuowano przez kolejne 30 dni po zakończeniu badania.
Kierunek obserwacji	Prospektywno-retrospektywny
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A
Ocena wg kryteriów NICE	6/8 pkt
Zaprojektowane w celu wykazania	bd

<b>Empson 2012 [49]</b>		
Metoda analizy wyników	Pacjenci, którzy odbyli wszystkie wyznaczone w badaniu wizyty i nie mieli istotnych zmian w protokole (populacja PP), pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku (populacja ITT)	
Utrata z badania (%)	Brak utraty z badania	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Sponsor badania	CSL Limited, Australia	
Parametry oceniane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężkie infekcje bakteryjne,</li> <li>• infekcje ogółem,</li> <li>• nieobecności w pracy i szkole,</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• zdarzenia niepożądane,</li> <li>• parametry farmakokinetyczne,</li> <li>• hospitalizacje.</li> </ul>	
<b>Fasth 2007 [50, 51]</b>		
Prospektywne badanie jednoramienne, w którym oceniano leczenie SClg względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali IVIg. Ocena okresu IVIg odbywała się retrospektywnie.		
<b>Kryteria włączenia</b>		
1) dzieci w wieku 1-18 lat; 2) zdiagnozowane PI; 3) wcześniejsze leczenie z zastosowaniem IVIg; 4) stabilny poziom IgG >5 g/l.		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
1) Krwawienia wymagające leczenia; 2) drgawki; 3) postępująca choroba z przewidywaną długością życia <24 miesięcy; 4) nadwrażliwość na badany lek lub jakikolwiek składnik leku; 5) brak umiejętności samodzielnego wykonywania infuzji SClg (16%).		
<b>POPULACJA</b>	<b>IVIg/SClg</b>	
Liczba pacjentów	12	
Wiek w latach mediana (zakres)	10,9 (1,7-17,1)	
Odsetek mężczyzn	10/12 (83,3%)	
Odsetek dzieci	12/12 (100%)	
Diagnoza	Hipogammaglobulinemia (33,3%), niedobór podklas IgG/IgG2 (25%), niedobór podklas IgG i IgA (8,3%), CVID (8,3%), zespół hiper IgM sprzężony z chromosomem X (defekt CD40L) (8,3%), DiGeorge syndrome (8,3%), XLA (8,3%)	
Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)	bd	
<b>INTERWENCJA I KOMPparator</b>	<b>IVIg</b>	<b>SClg</b>
Produkt leczniczy (stężenie)	bd	Subcuvia (16%)
Dawka miesięczna mediana (zakres) [mg/kg]	448,5 (81,0-763,0)	109 (56-159) × 4 tyg.
Częstość infuzji na miesiąc	1	2-8
Miejsce prowadzenia terapii	szpital	dom
Okres interwencji	3 lata + 6 tyg. w ramach badania	6 mies.
<b>METODYKA</b>		
IVIg (s) → POCZĄTEK BADANIA → SClg (d)		
Schemat badania	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	





<b>Gardulf 1991 [73]</b>	
Kierunek obserwacji	Badanie prospektywne
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A
Ocena wg kryteriów NICE	5/8 pkt
Zaprojektowane w celu wykazania	bd
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do wszystkich pacjentów
Utrata z badania (%)	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe
Sponsor badania	Centre of Health Care Sciences, Karolinska Institute; Swedish Society of Medicine; Huddinge Hospital; Swedish Research Council
Parametry oceniane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profil bezpieczeństwa,</li> <li>• Jakość życia,</li> <li>• Poziom przeciwciał,</li> <li>• Funkcje wątroby (AST, ALT bilirubina),</li> <li>• Hospitalizacja.</li> </ul>

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa

a) Co odpowiada najprawdopodobniej 16,5% IgG.

b) U jednej pacjentki 6 tyg. po rozpoczęciu terapii stwierdzono ciążę i pozostawała ona w szpitalu przez cały okres ciąży.

<b>Gardulf 2004 [52–54]</b>		
<p>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.</p>		
<b>Kryteria włączenia</b>		
<p>1) Diagnoza PNP wg kryteriów IUIS 1999; 2) wiek 2–75 lat; 3) terapia IVIg lub SCIg przez <math>\geq 6</math> mies.; 4) stabilny poziom IgG (<math>\geq 5</math> g/l) przed włączeniem do badania; 5) brak innych poważnych przewlekłych chorób; 6) chęć oraz zdolność do wypełnienia kwestionariusza.</p>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<p>1) Reakcje anafilaktyczne po podaniu IgG w przeszłości; 2) wirusowe zapalenie wątroby (typu A, B lub C) lub HIV.</p>		
POPULACJA	IVIg/SCIg	
	Dzieci (2-11 lat / < 14 lat)	Dorośli ( $\geq 12$ lat / $\geq 14$ lat)
Liczba pacjentów	16 / 15 <sup>a</sup>	44 <sup>b</sup> / 32 <sup>c, d</sup>
Mediana wieku w latach (zakres)	7,3 (3–11) / 7 (3–13)	30 (13–74) / 33,5 (14–74)
Odsetek mężczyzn	100%	27/44 (61,4%) / 20/32 (62,5%)
Odsetek dzieci (<12/14 lat)	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%)
Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)	10,3 (8,6) lat	
INTERWENCJA I KOMPparator	IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)	bd	Vivaglobin (16%)
Średnia dawka miesięczna [mg/kg]	200–600	200–600
Częstość infuzji na miesiąc	1	4
Miejsce prowadzenia terapii	szpital	dom

<b>Gardulf 2004 [52–54]</b>	
Okres interwencji	≥ 6 mies. 10 mies.
<b>METODYKA</b>	
	SCIg lub IVIg (s) → POCZĄTEK BADANIA → SClg (d)
Schemat badania	Pacjenci przed rozpoczęciem badania stosowali leczenie IVIg w szpitalu lub SClg przez ≥ 6 mies., a następnie przez 10 mies. wszyscy stosowali leczenie SClg w domu.
Kierunek obserwacji	Prospektywno-retrospektywny
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A
Ocena wg kryteriów NICE	7/8 pkt
Zaprojektowane w celu wykazania	Nie niższej skuteczności ( <i>non-inferiority</i> ) terapii SClg w odniesieniu do poziomu IgG (oddzielnie dla populacji dzieci i dorosłych)
Metoda analizy wyników	Skuteczność: w odniesieniu do pacjentów, którzy ukończyli badanie i otrzymali wszystkie 43 dawki; Bezpieczeństwo: w odniesieniu do wszystkich pacjentów
Utrata z badania (%)	11/58 (19,0%); przyczyny opisane prawidłowo
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	ZLB Behring GmbH
Parametry oceniane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jakość życia,</li> <li>• satysfakcja z leczenia,</li> <li>• preferencje pacjenta,</li> <li>• poziom IgG,</li> <li>• infekcje,</li> <li>• nieobecność w szkole/pracy,</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

a) Do badania włączono 17 pacjentów, jednak 2 wykluczono z analizy ze względu na spóźnienie oceny w momencie rozpoczęcia badania (1 pacjent) i po 6 mies. (1 pacjent).

b) 33 pacjentów (z czego w analizie skuteczności uwzględniono 27) przed rozpoczęciem badania stosowało terapię IVIg, jednak w publikacji nie podano charakterystyki wyjściowej dla tej grupy pacjentów.

c) Do badania włączono 41 pacjentów, jednak 5 wykluczono z analizy ze względu na spóźnienie oceny w momencie rozpoczęcia badania (1 pacjent) i po 6 mies. (2 pacjentów) oraz po 10 mies. (2 pacjentów), z kolei 3 zakończyło udział w badaniu przed dokonaniem oceny po 6 mies. badania.

d) 22 pacjentów (69%) przed rozpoczęciem badania stosowało terapię IVIg, jednak w publikacji nie podano charakterystyki wyjściowej dla tej grupy pacjentów.

<b>Gaspar 1998 [55]</b>	
Prospektywne badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej, w którym oceniano leczenie SClg względem okresu wyjściowego, podczas którego pacjenci stosowali SClg (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.	
<b>Kryteria włączenia</b>	
bd	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
bd	
<b>POPULACJA</b>	<b>IVIg/SCIg</b>
Liczba pacjentów	26
Wiek w latach	1,5 mies.-15 lat
Odsetek mężczyzn	17/26 (65,4%)
Odsetek dzieci	26/26 (100%)

<b>Gaspar 1998 [55]</b>		
Diagnoza	SCID (3,8%); CVID (11,5%), XLA (11,5%), panhipogammaglobulinemia (27%); niedobór podklas IgG (15,4%); zasocjowany z niedoborem IgA i IgM (19,2%) oraz z entropatią (11,5%)	
Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)	bd	
<b>INTERWENCJA I KOMPparator</b>	<b>IVIg</b>	<b>SCIg</b>
Produkt leczniczy (stężenie)	bd	Gammaglobulin (16%)
Średnia dawka tygodniowa [mg/kg] (zakres)	bd	160 mg/kg/tydzień (70-260)
Częstość infuzji na miesiąc	bd	3-8
Miejsce prowadzenia terapii	bd	Dom/szpital/ambulatorium
Okres interwencji	bd	bd
<b>METODYKA</b>		
	IVIg (s) → POCZĄTEK BADANIA → SCIg (d,s)	
Schemat badania	Pacjenci leczeni IVIg lub SCIg. W momencie rozpoczęcia badania otrzymywali SCIg, brak danych nt. długości stosowania SCIg w ramach badania.	
Kierunek obserwacji	Prospektywno-retrospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A	
Ocena wg kryteriów NICE	4/8 pkt	
Zaprojektowane w celu wykazania	bd	
Metoda analizy wyników	bd	
Utrata z badania (%)	bd	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe	
Sponsor badania	bd	
Parametry oceniane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Satisfakcja z leczenia,</li> <li>• poziom immunoglobulin.</li> </ul>	
<b>Jolles 2011 [56–58]</b>		
Prospektywne, wielośrodkowe, 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.		
<b>Kryteria włączenia</b>		
1) Wiek 2–65 lat lub 16–65 w UK; 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; 3) IVIg podawana co 3–4 tyg. lub SCIg raz na tydzień przez $\geq 6$ mies. w miesięcznej dawce 0,2–0,8 g/kg; 4) poziom IgG $\geq 5$ g/l w co najmniej 3 udokumentowanych pomiarach; 5) rentgen lub tomografia komputerowa klatki piersiowej uzyskany w ciągu 1 roku przed włączeniem do badania; 6) ujemny wynik testu ciąży; 7) stosowanie antykoncepcji w przypadku kobiet.		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
1) Brak wcześniejszej terapii substytucyjnej Ig; 2) ciężka infekcja bakteryjna podczas skriningu; 3) nowotwory ukł. limfoidalnego; 4) alergie lub ciężkie reakcje po podaniu Ig i innych produktów krwiopochodnych, związane z wysokim stężeniem przeciwciał anty-IgA; 5) hiperprolinemia; 6) hipoalbuminemia; 7) enteropatia z utratą białek; 8) istotny białkomocz; 9) leczenie steroidami (doustne lub pozajelitowe, w dobowej dawce $\geq 15$ mg/kg w przeliczeniu na prednizon) lub innymi immunosupresantami układowymi; 10) inne czynniki wpływające na ocenę leku lub przebieg badania; 11) ciąża, karmienie piersią lub planowanie zajścia w ciążę w trakcie badania		

<b>Jolles 2011 [56–58]</b>		
<b>POPULACJA</b>	<b>IVIg/SCIg</b>	
Liczba pacjentów	46 <sup>a, b</sup>	
Średni wiek w latach (SD) / mediana [zakres]	21,5 (15,6) / 16,5 (3-60)	
Odsetek mężczyzn	31/46 (67,4%)	
Odsetek dzieci (2–15 lat)	22/46 (47,8%)	
Diagnoza	CVID (60,9%), XLA (37,0%), ARAG (2,2%)	
Mediana czasu od zdiagnozowania choroby	CVID: 3,4 lat; XLA: 7,2 lat; ARAG: 4 lata	
<b>INTERWENCJA I KOMPparator</b>	<b>IVIg</b>	<b>SCIg</b>
Produkt leczniczy (stężenie)	bd	Hizentra (20%)
Średnia dawka miesięczna [mg/kg]	526 <sup>c</sup>	474,8 <sup>d</sup>
Częstość infuzji na miesiąc	Co 3-4 tyg.	4
Miejsce prowadzenia terapii	bd	szpital / dom
Okres interwencji	≥ 6 mies.	12 tyg. ( <i>wash-in / wash-out</i> ) + 28 tyg. ocena skuteczności
<b>METODYKA</b>		
	SCIg lub IVIg → POCZĄTEK BADANIA → SCIg	
Schemat badania	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.	
Kierunek obserwacji	Prospektywno-retrospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A	
Ocena wg kryteriów NICE	7/8 pkt	
Zaprojektowane w celu wykazania	bd	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT (wszyscy pacjenci stosujący preparat Hizentra podczas <i>efficacy period</i> ). Bezpieczeństwo: wszyscy pacjenci przyjmujący preparat Hizentra, niezależnie od okresu badania	
Utrata z badania (%)	8/51 (15,7%) <sup>e</sup> ; przyczyny opisane prawidłowo	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Sponsor badania	CSL Behring AG	
Parametry oceniane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Farmakokinetyka,</li> <li>• poziom 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>	

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

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

c) Średnia dawka tygodniowa u pacjentów stosujących IVIg przed włączeniem do badania wynosiła 131,5 mg/kg (SD: 50,0);

d) Średnia dawka tygodniowa wynosiła 118,7 mg/kg (zakres: 117,0-120,7);

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

**Kittner 2006 [59]**

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

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

**Kryteria włączenia**

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

**Kryteria wykluczenia**

bd

<b>POPULACJA</b>		<b>IVIg/SCIg</b>
Liczba pacjentów		33
Średni wiek w latach (SD)		37 (9,1)
Odsetek mężczyzn		17/33 (51,5%)
Odsetek dzieci		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%)	
Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)	bd	bd
<b>INTERWENCJA I KOMPparator</b>		<b>IVIg</b>
Produkt leczniczy (stężenie)		bd
Średnia (SD) dawka w ciągu 12 tyg. [g]		76,7 (30,7)
Częstość infuzji na miesiąc		bd
Miejsce prowadzenia terapii		dom
Okres interwencji	82,9 ± 88,4 mies.	11,4 ± 5,2 mies.
<b>METODYKA</b>		
	IVIg → SCIg (d) → POCZĄTEK BADANIA	
Schemat 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.	
Kierunek obserwacji	Retrospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV C	
Ocena wg kryteriów NICE	5/8 pkt	
Zaprojektowane w celu wykazania	bd	
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do wszystkich pacjentów	
Utrata z badania (%)	bd	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe	
Sponsor badania	Baxter, German Research Council (GR1617/3 oraz SFB620 projekt C2)	

**Kittner 2006 [59]**

Parametry oceniane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstość infekcji,</li> <li>• Nastawienie pacjentów do SCIg,</li> <li>• Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
------------------------------	--

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

**NCT01199705 [60]**

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

**Kryteria włączenia**

1) Zdiagnozowane PNO: hipo- lub agammaglobulinemia wymagające terapii substytucyjnej IgG; 2) co najmniej 3 dawki IVIg podawanej co 3–4 tyg. w stabilnej dawce; 3) świadoma zgoda na udział w badaniu.

**Kryteria wykluczenia**

1) Nowo zdiagnozowana PNO (pacjenci niestosujący wcześniej terapii substytucyjnej IgG); 2) ciężka infekcja bakteryjna w trakcie skriningu (zapalenie płuc, bakteremia / posocznica, zapalenie szpiku / septyczne zapalenie stawów, bakteryjne zapalenie opon mózgowych, ropień trzewny); 3) nowotwór złośliwy komórek limfatycznych obecnie lub w wywiadzie (białaczka limfocytowa, chłoniak nieziarniczy, niedobór odporności z grasiczakiem); 4) reakcje alergiczne lub inne poważne reakcje po podaniu Ig lub innych produktów krwipochodnych w ciągu ostatnich 3 mies.; 5) ciąża lub karmienie piersią; 6) pozytywny wynik testu na HIV-1, HIV-2, WZW-C lub WZW-B; 7) udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 3 mies.; 8) oddawanie krwi w ciągu ostatniego mies. (200 ml), 3 mies. (400 ml) lub chęć oddania krwi w trakcie trwania badania.

POPULACJA	IVIg/SCIg
Liczba pacjentów	25
Średni wiek w latach (SD)	20,6 (13,23)
Odsetek mężczyzn	16/25 (64%)
Odsetek dzieci (≤ 16 lat)	11/25 (44%)
Diagnoza	CVID (40%), XLA (52%), ARAG (4%), zespół hiper-IgM (4%)
Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)	bd

INTERWENCJA I KOMPATOR	IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)		Hizentra (20%)
Średnia dawka miesięczna [mg/kg]	bd	Zgodnie z wcześniejszą dawką IVIg
Częstość infuzji na miesiąc	Co 3–4 tyg.	4
Miejsce prowadzenia terapii	bd	bd
Okres interwencji	9-12 tyg.	12 tyg. ( <i>wash-in / wash-out</i> ) + 12 tyg. ocena skuteczności

**METODYKA**

## POCZĄTEK BADANIA → IVIg → SCIg

Schemat badania	Pacjenci otrzymali 3 dawki IVIg w odstępach 3–4 tyg., a następnie byli przełączani na SCIg przez okres 24 tyg. (12 tyg. faza <i>wash-in / wash-out</i> , 12 tyg. faza oceny skuteczności).
Kierunek obserwacji	Prospektywny
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A
Ocena wg kryteriów NICE	6/8 pkt
Zaprojektowane w celu wykazania	bd

<b>NCT01199705 [60]</b>	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: PPS ( <i>Per Protocol Set</i> ) – wszyscy pacjenci z PNO spełniający kryteria włączenia do badania w odniesieniu do stosowania terapii IgG przed i w trakcie badania, dostępności pomiarów poziomu IgG oraz stabilność dawki. FAS ( <i>Full Analysis Set</i> ) – wszyscy pacjenci z PNO stosujący IgPro20 w trakcie fazy oceny skuteczności (13–24 tyg.). Bezpieczeństwo: wszyscy pacjenci, którzy przyjęli badany lek (SDS; <i>Safety Data Set</i> ).
Utrata z badania (%)	1/25 (4,0%); opis prawidłowy
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	CSL Behring
Parametry oceniane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poziom IgG (pierwszorzędowy PK),</li> <li>• infekcje,</li> <li>• nieobecność w szkole/pracy,</li> <li>• czas antybiotykoterapii,</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

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

<b>Ochs 2006 [61, 62]</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>		
1) Diagnoza PNP; 2) terapia IVIg przez $\geq 4$ mies.; 3) wiek $\geq 2$ lat; 4) masa ciała $\geq 10$ kg.		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
1) Wirusowe zapalenie wątroby (typu A, B lub C) lub HIV; 2) zaburzenia krzepnięcia krwi; 3) przyjmowanie leków immunosupresyjnych; 4) nadużywanie a alkoholu lub narkotyków w wywiadzie; 5) ciąża, karmienie piersią lub brak antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym.		
<b>POPULACJA</b>	<b>IVIg/SCIg</b>	
Liczba pacjentów	65 <sup>a</sup>	
Średni wiek w latach (SD) (zakres)	33,9 (15,2) (2- >65)	
Odsetek mężczyzn	37/65 (57%)	
Odsetek dzieci (2–15 lat)	10/65 (15,4%)	
Diagnoza	CVID (78%), XLA (22%)	
Mediana czasu od zdiagnozowania choroby	bd	
<b>INTERWENCJA I KOMPparator</b>	<b>IVIg</b>	<b>SCIg</b>
Produkt leczniczy (stężenie)	bd	Vivaglobin (16%)
Średnia dawka miesięczna [mg/kg]	464,4 <sup>b</sup>	632 <sup>c</sup>
Częstość infuzji na miesiąc	2–4	4
Miejsce prowadzenia terapii	bd	dom
Okres interwencji	3-4 tyg.	12 tyg. ( <i>wash-in / wash-out</i> ) + 52 tyg. ocena skuteczności
<b>METODYKA</b>		
Schemat badania	POCZĄTEK BADANIA → IVIg → SCIg (d)	

**Ochs 2006 [61, 62]**

Pacjenci przed rozpoczęciem badania stosowali leczenie IVIg przez  $\geq 4$  mies. Badanie składało się z 3 faz: 1) wstępna trwająca 3–4 tyg. podczas której pacjenci stosowali IVIg; 2) SCIg: 12-tyg. faza *wash-in / wash-out*; 3) SCIg: ocena skuteczności (52 tyg.).

Kierunek obserwacji	Prospektywny
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A
Ocena wg kryteriów NICE	6/8 pkt
Zaprojektowane w celu wykazania	bd
Metoda analizy wyników	Skuteczność: PP (wszyscy pacjenci, którzy ukończyli 12-mies. fazę oceny skuteczności); Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną infuzję SCIg)
Utrata z badania (%)	17/68 (25%); niejasny opis przyczyn
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	ZLB Behring
Parametry oceniane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <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>

- a) Do badania włączono 68 pacjentów, spośród których 3 nie przyjęło ani jednej dawki SCIg.  
b) Średnia dawka tygodniowa przed włączeniem do badania: 116,1 mg/kg (SD: 41,9).  
c) Średnia dawka tygodniowa wynosi 158 mg/kg (zakres: 155–165).

**Pac 2005 [63]**

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

**Kryteria włączenia**

- 1) Pacjenci ze stwierdzonym niedoborem odporności.

**Kryteria wykluczenia**

bd

POPULACJA	IVIg/SCIg	
Liczba pacjentów	15	
Średni wiek w latach (zakres)	9,7 (3,8–25)	
Odsetek mężczyzn	11/15 (73,3%)	
Odsetek dzieci	bd	
Diagnoza	XLA (60%), CVID (20%), NBS (13,3%), THI (6,7%)	
Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)	bd	bd
INTERWENCJA I KOMPparator	IVIg	SCIg
Produkt leczniczy (stężenie)	Endobulin, Sandoglobulin, Flebogamma	Beriglobin (16%)
Średnia dawka miesięczna (zakres) [mg/kg]	400 (300–500)	400 <sup>a</sup>
Częstość infuzji na miesiąc	Co 3–4 tyg.-	4



<b>Pac 2005 [63]</b>		
Miejsce prowadzenia terapii	bd	dom
Okres interwencji	12 mies.	13,5 mies. (3–18).
<b>METODYKA</b>		
Schemat badania	POCZĄTEK BADANIA → IVIg → SCiG (d) Pacjenci przez 12 mies. stosowali IVIg, a następnie byli przełączani na terapię SCiG, która trwała średnio 13,5 mies. (3–18).	
Kierunek obserwacji	Prospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A	
Ocena wg kryteriów NICE	3/8 pkt	
Zaprojektowane w celu wykazania	bd	
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do wszystkich pacjentów	
Utrata z badania (%)	0/15 (0%)	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe	
Sponsor badania	Badanie finansowane ze źródeł niekomercyjnych (grant europejski: EUROPOLICY-PID SP23-CT-2005-006411 oraz granty krajowe: 2P05E 111 26 i PBZ-KBN-119/P05/04)	
Parametry oceniane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poziom Ig,</li> <li>• parametry biochemiczne i hematologiczne,</li> <li>• infekcje,</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	

a) Średnia dawka tygodniowa 100 mg/kg (zakres: 69,5–145).

<b>Shapiro 2010 [64–67]</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>			
1) Diagnoza PNO; 2) co najmniej 1 dawka SCiG w okresie styczeń 2006–listopad 2011; 3) pacjenci niestosujący wcześniej terapii substytucyjnej Ig lub przełączeni z terapii IVIg na SCiG.			
<b>Kryteria wykluczenia</b>			
bd			
<b>POPULACJA</b>	<b>IVIg/SCiG</b>		
	<b>BMI &lt; 30 kg/m<sup>2</sup></b>	<b>BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup></b>	<b>Ogółem</b>
Liczba pacjentów	133 (57) <sup>a</sup>	40 (17) <sup>a</sup>	173 (74) <sup>a</sup>
Średni wiek w latach (zakres)	20 (0–67)	40 (3–67)	24,3 (0,1–67)
Odsetek mężczyzn	68/133 (51,1%)	12/40 (30,0%)	80/173 (46,2%)
Odsetek dzieci (0–18 lat)	bd	bd	96/173 (55,5%)
Diagnoza	Hipogammaglobulinemia (48%), CVID (38,2%), wrodzona hipogammaglobulinemia (3,5%), inne (10,4%)		
Mediana czasu od zdiagnozowania choroby	bd		
<b>INTERWENCJA I KOMPparator</b>	<b>IVIg</b>	<b>SCiG</b>	
Produkt leczniczy (stężenie)	Vivaglobin (16%)	Hizentra (16% lub 20%)	

<b>Shapiro 2010 [64–67]</b>		
Średnia dawka miesięczna [mg/kg]	630 / 540 <sup>b</sup>	570 / 530 <sup>b</sup>
Częstość infuzji	1	4
Miejsce prowadzenia terapii	bd	bd
Okres interwencji	bd	35,2 mies. (0,0-63,0)
<b>METODYKA</b>		
IVIg → SCIg → POCZĄTEK BADANIA		
Schemat badania	Pacjenci otrzymujący terapię IVIg lub nieleczeni rozpoczynali leczenie SCIg. Średni okres obserwacji po przełączeniu pacjentów na SCIg wynosił 35,2 mies. (0,0-63,0).	
Kierunek obserwacji	Retrospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV C	
Ocena wg kryteriów NICE	5/8 pkt	
Zaprojektowane w celu wykazania	bd	
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do pacjentów, dla których dostępne były dane	
Utrata z badania (%)	10/173 (5,8%); przyczyny opisane prawidłowo.	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe	
Sponsor badania	CSL Behring	
Parametry oceniane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poziom IgG,</li> <li>• dawka,</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	

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 [68]</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>		
1) Zdiagnozowana pierwotna hipogammaglobulinemia; 2) stabilna terapia IVIg przez ≥ 1 rok.		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
bd; 10 pacjentów zostało wykluczonych z badania ze względu na problemy językowe, wiek, niski IQ, problemy logistyczne.		
<b>POPULACJA</b>	<b>IVIg/SCIg</b>	
Liczba pacjentów	65	
Średni wiek w latach (zakres)	43,8 (15-73)	
Odsetek mężczyzn	bd	
Odsetek dzieci (<15 lat)	0%	
Diagnoza	CVID (81,5%), niedobór podklas Ig (6,2%), zespół Googa (4,6%), XLA (4,6%), zespół hiper-IgM typu I (1,5%), zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X (1,5%)	
Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)	bd	
<b>INTERWENCJA I KOMPparator</b>	<b>IVIg</b>	<b>SCIg</b>
Produkt leczniczy (stężenie)	bd	Subcuvia, Gammanorm, Vivaglobin (16–16,5%)

<b>Thépot 2010 [68]</b>		
Średnia dawka miesięczna [mg/kg]	604 <sup>a</sup>	432 <sup>b</sup>
Częstość infuzji na miesiąc	1-2	4
Miejsce prowadzenia terapii	szpital	dom
Okres interwencji	≥ 12 mies.	12 mies.
<b>METODYKA</b>		
Schemat badania	IVIg (s) → POCZĄTEK BADANIA → SClg (d) Pacjenci stosujący przed włączeniem do badania IVIg przez ≥ 12 mies. zostali przełączeni na terapię SClg w domu, która trwała 12 mies.	
Kierunek obserwacji	Prospektywno-retrospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A	
Ocena wg kryteriów NICE	6/8 pkt	
Zaprojektowane w celu wykazania	bd	
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do pacjentów, którzy ukończyli 12-mies. okres badania	
Utrata z badania (%)	5/65 (7,7%); przyczyny opisane prawidłowo	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe	
Sponsor badania	bd	
Parametry oceniane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawka Ig i poziom IgG,</li> <li>• profil bezpieczeństwa,</li> <li>• hospitalizacje.</li> </ul>	

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

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

<b>Wasserman 2010 [69, 70]</b>		
Prospektywne, otwarte badanie jednoramienne, w którym oceniano przydatność współczynnik konwersji dawki dla przejścia z terapii IVIg na SClg u pacjentów z PNO.		
<b>Kryteria włączenia</b>		
1) Potwierdzona diagnoza PNO trwająca od co najmniej 6 mies.; 2) wiek 13–75 lat; 3) terapia IgG obecnie lub w wywiadzie; 4) poziom IgG ≥ 5 mg/ml w ciągu ostatnich 3 mies. podczas terapii Ig.		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
1) Obecność schorzeń mogących powodować wtórne niedobory odporności (HIV lub chłoniak); 2) stosowanie immunosupresantów, leków immunomodulujących lub kortykosteroidów (> 1 mg/kg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika przez > 30 dni); 3) zaburzenia krzepnięcia krwi w wywiadzie lub choroba skóry z powstawaniem pęcherzy ( <i>blistering skin disease</i> ).		
<b>POPULACJA</b>	<b>IVIg/SClg</b>	
Liczba pacjentów	32 <sup>a</sup>	
Mediana wieku w latach (zakres)	44 (13–68)	
Odsetek mężczyzn	22%	
Odsetek dzieci (2–15 lat)	bd	
Diagnoza	PNO	
Mediana czasu od zdiagnozowania choroby	bd	
<b>INTERWENCJA I KOMPARATOR</b>	<b>IVIg</b>	<b>SClg</b>
Produkt leczniczy (stężenie)	Gamunex (10%)	

<b>Wasserman 2010 [69, 70]</b>	
Średnia dawka miesięczna [mg/kg]	bd
Częstość infuzji	co 3–4 tyg. 4
Miejsce prowadzenia terapii	bd bd
Okres interwencji	4-5 tyg. 24 tyg.
<b>METODYKA</b>	
POCZĄTEK BADANIA → IVIg → SCiG	
Schemat badania	Pacjenci zostali podzieleni na 3 grupy: 1) stosujący IVIg (Gamunex) w dawce miesięcznej 200–600 mg/kg przed badaniem; 2) stosujący IVIg (inne niż Gamunex) w dawce miesięcznej 200–600 mg/kg przed badaniem; 3) stosujący SCiG, stosujący IVIg w przeszłości lub obecnie, ale w dawce innej niż 200–600 mg/kg/mies. Pacjenci z grupy 2. i 3. brali udział w fazie wstępnej badania otrzymując Gamunex i.v. odpowiednio przez 3 lub 4 mies. Następnie wszyscy pacjenci przez 4–5 tyg. stosowali IVIg, a następnie byli przełączani na terapię SCiG przez okres 24 tyg.
Kierunek obserwacji	Prospektywny
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A
Ocena wg kryteriów NICE	5/8 pkt
Zaprojektowane w celu wykazania	Nie niższej skuteczności ( <i>non-inferiority</i> ) terapii SCiG w odniesieniu do poziomu IgG.
Metoda analizy wyników	Skuteczność: w odniesieniu do pacjentów, którzy ukończyli badanie i dla których dostępne były pomiary końcowe; Bezpieczeństwo: w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy przyjęli IVIg (Gamunex)
Utrata z badania (%)	10/35 (28,6%); przyczyny opisane prawidłowo
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe
Sponsor badania	Talecris Biotherapeutics Center for Science and Education
Parametry oceniane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Farmakokinetyka,</li> <li>• poziom IgG,</li> <li>• infekcje,</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
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.	
<b>Wasserman 2011 [71, 72]</b>	
Prospektywne, wielośrodkowe, jednoramienne, w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo oraz farmakokinetykę preparatu Gammagard (SCiG) u pacjentów z PNO	
<b>Kryteria włączenia</b>	
1) Dorośli oraz pacjenci pediatryczni (≥ 2 lat); 2) diagnoza PNO wg kryteriów WHO; 3) terapia SCiG lub IVIg przez ≥ 3 mies. w dawce 300–1000 mg/kg/mies.; 4) poziom IgG > 4,5 g/l w ostatnim udokumentowanym pomiarze przed włączeniem do badania.	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
bd	
<b>POPULACJA</b>	<b>IVIg/SCiG</b>
Liczba pacjentów	49 <sup>a, b</sup>
Średni wiek w latach (zakres)	bd (3–77)
Odsetek mężczyzn	27/49 (55,1%)

<b>Wasserman 2011 [71, 72]</b>		
Odsetek dzieci (od 2 do <12 lat)	14/49 (28,6%)	
Diagnoza	CVID (55,1%), hipogammaglobulinemia (30,6%), XLA (6,1%), mieszane zaburzenia odporności (2,0%), NBS (2,0%), wtórna hipogammaglobulinemia (2,0%)	
Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)	bd	bd
<b>INTERWENCJA I KOMPparator</b>	<b>IVIg</b>	<b>SCIg</b>
Produkt leczniczy (stężenie)	Gammagard Liquid (USA), Kiovig (Europa) (10%)	
Średnia dawka miesięczna [mg/kg]	604 <sup>c</sup>	bd (181,9-190,7) <sup>d, e</sup>
Częstość infuzji na miesiąc	bd	bd
Miejsce prowadzenia terapii	bd	bd
Okres interwencji	91 dni (84-123)	379 dni (54-477)
<b>METODYKA</b>		
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 ≥12 tyg. do momentu aż u 15 pacjentów w wieku ≥12 lat dokonano oceny farmakokinetyki; 3) SCiG w dawce stanowiącej 137% dawki IV opartej na ocenie farmakokinetyki po IVIg i SCiG u pierwszych 15 pacjentów przez 6 tyg.; 4) SCiG w końcowej dawce dostosowywanej indywidualnie przez 12 tyg. Dodatkowo pacjenci po zakończeniu etapu 4. mogli kontynuować terapię SCiG (10%) w fazie wydłużonej badania. Przed włączeniem do badania pacjenci stosowali IVIg lub SCiG przez okres 3 mies. <sup>p</sup>	
Kierunek obserwacji	Prospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV C	
Ocena wg kryteriów NICE	7/8 pkt	
Zaprojektowane w celu wykazania	bd	
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę SCiG w trakcie badania	
Utrata z badania (%)	5/49 (10,2%); przyczyny opisane niejasno	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Sponsor badania	bd	
Parametry oceniane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Farmakokinetyka,</li> <li>• częstość infekcji,</li> <li>• profil bezpieczeństwa,</li> <li>• poziom IgG,</li> <li>• nieobecność w szkole/pracy.</li> </ul>	

a) 2 pacjentów nie otrzymało ani jednej dawki SCiG.

b) 11 pacjentów przed włączeniem do badania stosowało SCiG.

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

d) W nawiasie podano zakres.

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

f) Pomimo obecności w badaniu 2% uczestników z wtórnym niedoborem odporności uznano, że wykluczenie tego badania z analizy byłoby nieprawidłowe (98% chorych z PNO).

Tabela 42.  
Szczegółowa ocena badań nierandomizowanych w skali NICE

Pyt.	IDF 2008	Berger 2010	Bezrodnik 2013	Empson 2012	Fasth 2007	Gardulf 2004	Gaspar 1998	Jolles 2011	Kittner 2006	NCT 01199705	Ochs 2006	Pac 2005	Shapiro 2010	Thépot 2010	Wasserman 2010	Wasserman 2011	Gardulf 1991
1.	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0
2.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3.	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0
4.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0
5.	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1
6.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
7.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8.	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1
<b>Suma</b>	<b>5</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>5</b>

## 16.5. Definicje infekcji

Tabela 43.  
Definicje stosowane w badaniach klinicznych raportujących infekcje

Badanie	Definicja
Chapel 2000	Infekcja zdefiniowana została jako proces chorobowy związany z wystąpieniem 2 spośród następujących czynników: temperatura ciała >37°C, objawy zapalne w miejscu zakażenia, pozytywny wynik testu na obecność szczepów bakteryjnych w miejscu zakażenia, poziom białka C-reaktywnego >50 mg/l.
Desai 2009	<b>Ciężkie infekcje bakteryjne</b> zgodnie z kryteriami diagnostycznymi FDA [37]
Bezrodnik 2013	<b>Ciężkie infekcje bakteryjne</b> zgodnie z kryteriami diagnostycznymi FDA [37]: zapalenie opon mózgowych, sepsa, zapalenie szpiku, ropień trzewny
Fath 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
NCT01199705	Brak definicji
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 [37]: bakteriemia, sepsa, bakteryjne zapalenie opon mózgowych, zapalenie szpiku, septyczne zapalenie stawów, zapalenie płuc, ropień trzewny
Wasserman 2011	<b>Ciężkie infekcje bakteryjne</b> zgodnie z kryteriami diagnostycznymi FDA [37]: bakteriemia, sepsa, bakteryjne zapalenie opon mózgowych, zapalenie szpiku, septyczne zapalenie stawów, zapalenie płuc, ropień trzewny

## 16.6. Skrócona charakterystyka skal oceny jakości życia

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

Skala / test	Definicja	Poprawę oznacza wynik:
<b>CHQ</b> Child Health Questionnaire	Skala oceny jakości życia związanej ze zdrowiem dla dzieci i młodzieży w wieku 5-18 lat	rosnący
<b>CHQ – PF50</b> Child Health Questionnaire – Parent Form	Skala oceny jakości życia związanej ze zdrowiem – formularz dla rodziców	rosnący
<b>LQI</b> Quality of Life Index	Skala oceny subiektywnych wskaźników jakości życia	rosnący
<b>SF-36</b> Short Form (36) Health Survey	Skala oceny ogólnego stanu zdrowia oceniająca osiem aspektów dotyczących zdrowia fizycznego i psychicznego	rosnący
<b>TSQM</b> Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	Skala oceny poziomu zadowolenia pacjenta z terapii, zawierająca 4 domeny: skuteczność, działania niepożądane, komfort, ogólna satysfakcja	rosnący
<b>VAS</b> Visual Analog Scale	Skala do oceny intensywności lub częstotliwości występowania różnych objawów występujących w trakcie terapii	rosnący

## 16.7. Badania kliniczne w toku

Tabela 44.  
Opis badań w toku zidentyfikowanych w bazach ClinicalTrials.gov i ClinicalTrialsRegister.eu

Identyfikator	Ref.	Faza	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana liczebność	Schemat badania	Data rozpoczęcia – zakończenia
NCT01109810	[91]	x	Obserwacyjne, prospektywny rejestr	Rekrutacja	Wszystkie schorzenia wymagające IVIg lub SCIg; dorośli i dzieci	400	IVIg, SCIg	08.2010 – 08.2020
NCT01218438	[92]	II i III	Interwencyjne; nRCT	Rekrutacja	PNO; dorośli i dzieci	70	IVIg → SCIg	01.2013 – 03.2015
NCT01412385 EudraCT 2010-019459-23	[93, 94]	II i III	Interwencyjne; nRCT	Rekrutacja	PNO; dorośli i dzieci	47	1) IVIg → SCIg 2) SCIg → SCIg	08.2011 – 09.2013
NCT01465958	[95]	IV	Interwencyjne; nRCT	Zakończone; brak opublikowanych rezultatów	PNO; dzieci	18	IVIg → SCIg	11.2011 – 10.2013
NCT01883921 (GOOD-SHEPARD-PI)	[96]	x	Obserwacyjne; prospektywne	Rekrutacja	PNO; dorośli i dzieci	1500	Ig (IVIg, SCIg)	06.2013 – 06.2018
NCT01884311	[97]	III	Interwencyjne; nRCT	Przed rekrutacją	PNO; dorośli i dzieci	45	IVIg → SCIg	10.2013 – 04.2016
NCT01888484	[98]	III	Interwencyjne; nRCT	Przed rekrutacją	PNO; dorośli i dzieci	64	IVIg → SCIg	01.2014 – 01.2016
EudraCT 2010-020167-20	[99]	II/III	Interwencyjne; nRCT	W toku	PNO; dorośli i dzieci	30	IVIg, SCIg → SCIg	10.2010 <sup>a</sup>
EudraCT 2013-000620-34	[100]	III	Interwencyjne; nRCT	W toku	PNO; dorośli i dzieci	29	IVIg, SCIg → SCIg	07.2013 <sup>a</sup>

a) Data dodania rekordu do bazy danych.



## 16.8. Zestawienie badań klinicznych wykluczonych z analizy

Tabela 45.  
Badania wykluczone z analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Ayars 2011	[101]	Typ publikacji	Abstrakt
2.	Ballow 2013	[102]	Typ publikacji	Abstrakt
3.	Beauté 2010	[103]	Metodyka	Analiza ekonomiczna
4.	Berger 2004	[104]	Metodyka	Praca pogładowa
5.	Berger 2011	[105]	Metodyka	Badanie farmakokinetyczne w oparciu o wyniki 3 badań pierwotnych
6.	Berger 2013	[106]	Metodyka	Badanie farmakokinetyczne, w oparciu o wyniki 3 badań pierwotnych
7.	Bonagura 2013	[107]	Metodyka	Praca pogładowa
8.	Borte 2005	[108]	Punkty końcowe	Ogólna ocena terapii z zastosowaniem Ig
9.	Borte 2011	[109]	Metodyka	Opracowanie wtórne w oparciu o wyniki 2 badań pierwotnych
10.	Borte 2013	[110]	Typ publikacji	Abstrakt
11.	Casas 2012	[111]	Język publikacji	Język hiszpański
12.	Chouskey 2005	[112]	Populacja	Liczba pacjentów poddawanych analizie <10 (N = 5)
13.	CSL reports	[113]	Typ publikacji	Raport z oceny produktu leczniczego Hizenta
14.	Ducruet 2013	[114]	Metodyka	Analiza ekonomiczna
15.	Eijkhout 2003	[115]	Interwencja	Badanie oceniające leczenie z zastosowaniem różnych dróg podania Ig u pacjentów, u których występują przeciwciała anti-IgA; analiza pojedynczych przypadków
16.	Gammagard report	[116]	Typ publikacji	Informacja dla przepisujących produkt leczniczy Gammagard Liquid
17.	Gardulf 1995b	[117]	Komparator	Badanie dotyczy terapii SCIg w domu; brak porównania SCIg vs IVIg lub SCIg dom vs SCIg szpital
18.	Gardulf 1993	[118]	Komparator	Badanie dotyczy terapii SCIg; brak porównania SCIg vs IVIg lub SCIg dom vs SCIg szpital
19.	Gardulf 1995a	[119]	Komparator	Badanie dotyczy terapii SCIg; brak porównania SCIg vs IVIg lub SCIg dom vs SCIg szpital
20.	Gardulf 2008	[120]	Metodyka	Opracowanie wtórne w oparciu o wyniki 2 badań pierwotnych
21.	Gustafson 2008	[121]	Metodyka	Badanie ukierunkowane wyłącznie na ocenę farmakokinetyki
22.	Haddad 2006	[122]	Metodyka	Analiza ekonomiczna
23.	Haddad 2012	[90]	Metodyka	Opracowanie wtórne
24.	Hagan 2010	[123]	Komparator	Badanie dotyczy terapii SCIg; brak porównania SCIg vs IVIg lub SCIg dom vs SCIg szpital
25.	Hoffman 2010	[124]	Populacja	Pacjenci z pierwotnymi i wtórnymi niedoborami odporności, brak analizy w podgrupach.
26.	Högy 2005	[125]	Metodyka	Analiza ekonomiczna
27.	Horn 2007	[126]	Metodyka	Opis pojedynczych przypadków

Lp.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
28.	Huang 2013	[127]	Metodyka	Badanie przekrojowe
29.	Johnson 2004	[128]	Komparator	Badanie dotyczy terapii SCIg w domu; brak porównania SCIg vs IVIg lub SCIg dom vs SCIg szpital
30.	Jones 2012	[129]	Komparator	Badanie oceniające terapię SCIg; brak porównania SCIg vs IVIg lub SCIg dom vs SCIg szpital
31.	Kobayashi 2012	[130]	Typ publikacji	Abstrakt
32.	Krimse 2005	[131]	Typ publikacji	Abstrakt
33.	Kristofek 2013	[132]	Typ publikacji	Abstrakt
34.	Krivan 2013	[133]	Typ publikacji	Abstrakt
35.	Luo 2012	[134]	Typ publikacji	Abstrakt
36.	Maroto 2009	[135]	Język publikacji	Język hiszpański
37.	Martin 2013	[136]	Metodyka	Analiza ekonomiczna
38.	Mc Cormack 2013	[137]	Metodyka	Praca pogładowa
39.	McCormack 2012	[138]	Metodyka	Praca pogładowa
40.	Melamed 2011a	[139]	Typ publikacji	Abstrakt
41.	Melamed 2011b	[140]	Typ publikacji	Abstrakt
42.	Melamed 2011c	[141]	Typ publikacji	Abstrakt
43.	Membe 2008	[142]	Metodyka	Analiza ekonomiczna
44.	Mohamed 2012	[143]	Typ publikacji	Abstrakt
45.	O'Donnel Bertolazzi 2013	[144]	Typ publikacji	Abstrakt
46.	Quinti 2002	[145]	Metodyka	Badanie dotyczące aktualnej praktyki i monitorowania bezpieczeństwa stosowania Ig
47.	Quinti 2008	[146]	Metodyka	Opis pojedynczych przypadków
48.	Radinsky 2002	[147]	Typ publikacji	Abstrakt
49.	Radinsky 2003	[148]	Metodyka	Opis pojedynczych przypadków
50.	Rojavin 2013	[149]	Typ publikacji	Abstrakt
51.	Schroeder 2012	[150]	Metodyka	Praca pogładowa
52.	Sigstad 2005	[151]	Metodyka	Ogólne badanie jakości życia pacjentów z PNO
53.	Spector 2011	[152]	Typ publikacji	Abstrakt
54.	Stein 2011	[153]	Komparator	Badanie dotyczy terapii SCIg; brak porównania SCIg vs IVIg lub SCIg dom vs SCIg szpital
55.	Stein 2012	[154]	Typ publikacji	Abstrakt
56.	Stiehm 1998	[155]	Metodyka	Opis pojedynczych przypadków
57.	Sundin 2012	[156]	Populacja	Pacjenci z wtórnym niedoborem odporności
58.	Waniewski 1994	[157]	Komparator	Badanie oceniające terapię SCIg; brak porównania SCIg vs IVIg lub SCIg dom vs SCIg szpital
59.	Wasserman 2011a	[158]	Typ publikacji	Abstrakt
60.	Wasserman 2011b	[159]	Metodyka	Badanie ukierunkowane wyłącznie na ocenę farmakokinetyki

Lp.	Badanie	Ref.	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
61.	<b>Wasserman 2012a</b>	[160]	Interwencja	Badanie dotyczące terapii IVIg; brak porównania SCIg vs IVIg lub SCIg dom vs SCIg szpital
62.	<b>Wasserman 2012b</b>	[161]	Typ publikacji	Abstrakt
63.	<b>Wasserman 2012c</b>	[162]	Interwencja	Łączne podanie immunoglobulin z hialuronidazą
<b>Braki</b>				
1.	<b>Gamunex report</b>	[163]		Brak dostępu do danych na stronie www

## 16.9. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

**Tabela 46.**  
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona
<b>§ 2.</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 4.3.2	str. 34
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>		
1. opis problemu zdrowotnego	Rozdz. 2	str. 14
1. opis technologii opcjonalnych	Rozdz. 3	str. 25
2. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 4.3	str. 33
3. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 4.2	str. 31
4. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 9	str. 81
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>		
1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 5.2 oraz 16.4	str. 40 oraz 104
5. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 5.2 oraz 16.4	str. 40 oraz 104
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 6 oraz 7	str. 44 oraz 68
6. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 5.1	str. 38
7. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Rozdz. 16.1	str. 97
8. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 5.1	str. 38
9. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 16.4	str. 104
10. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 6 oraz 7	str. 44 oraz 68
11. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 8	str. 78
<b>§ 4.4</b>		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	nd	nd