



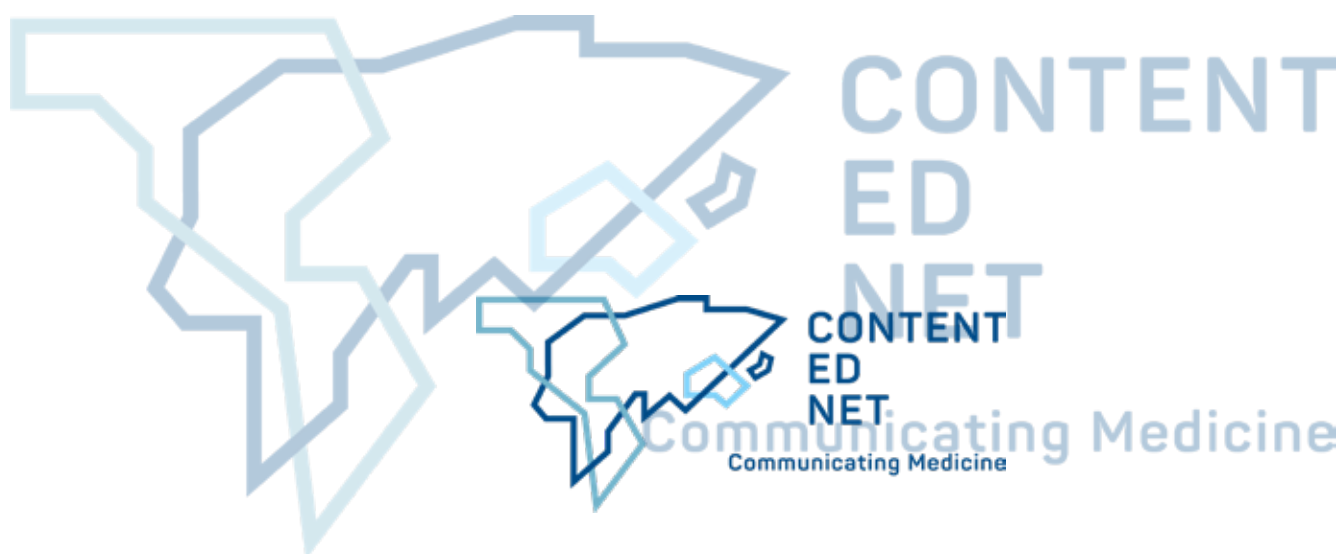
Immunotherapy

Опубликовано онлайн 26 марта 2020

**Эффективность и безопасность препарата
Кьютаквиг® (Октанорм) у взрослых пациентов
с первичными иммунодефицитами
с преобладанием дефицита антител:
проспективное открытое исследование**

Елена Латышева, Юлия Родина, Людмила Сизякина,
Арег Тотолян и Ирина Тузанкина

CONTENT
ED
NET
Communicating Medicine



129226, г. Москва, ул. Докукина, д. 8, стр. 2
Тел. +7 (499) 391 17 62
admin.ru@contentednet.com

Оригинальная статья:

Efficacy and safety of octanorm® in adult patients with primary immunodeficiencies: a prospective, open-label phase 3 study, Latysheva et al., Immunotherapy, published online: 26 March 2020

Несмотря на все усилия, предпринятые для того, чтобы гарантировать достоверность материала, изложенного в настоящей публикации, настоящим авторами и издателем не несут никакой ответственности за достоверность сведений, содержащихся в настоящем журнале, включая, но не ограничиваясь любыми ошибками и неточностями в оригинале или переводе, а также любыми другими последствиями, вытекающими из вышеизложенного и допустимого применимым законодательством. Подтвержденная информация о продукте должна быть пересмотрена до назначения препарата.

© Future Science Group 2020



Эффективность и безопасность препарата Кьютаквиг® (Октанорм) у взрослых пациентов с первичными иммунодефицитами с преобладанием дефицита антител: проспективное открытое исследование

Елена Латышева*¹, Юлия Родина², Людмила Сизякина³, Арег Тотолян⁴ и Ирина Тузанкина⁵

¹ Отделение иммунопатологии, ФГБУ ГНЦ институт иммунологии ФМБА России, 115522 г. Москва, Каширское шоссе 24

² Отделение иммунологии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва, Россия, г. Москва, ГСП-7, 117997, ул. Саморы Машела, д. 1

³ Кафедра клинической иммунологии и аллергологии Ростовского государственного медицинского университета, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону

⁴ Лаборатория молекулярной иммунологии, институт Пастера в Санкт-Петербурге, Россия 197101, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14

⁵ Кафедра клинической иммунологии, институт иммунологии и физиологии Уральского филиала Российской Академии наук, 620049, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

* Автор для корреспонденции: телефон: + 79035620387; факс: + 74996178085; ealat@mail.ru

Цель: Оценить эффективность и безопасность препарата Кьютаквиг (Октанорм) (16,5% раствора иммуноглобулина для подкожного введения) у взрослых пациентов с нарушением синтеза антител. **Пациенты и методы:** В исследование III фазы включались пациенты с первичным иммунодефицитом (ПИД) с нарушением синтеза антител (в возрасте от 18 до 70 лет), ранее получавшие препараты иммуноглобулина для внутривенного введения. Кьютаквиг (Октанорм) вводился подкожно раз в неделю на протяжении 8 месяцев. Конечные точки включали оценку развития инфекций и нежелательных явлений, а также показателей качества жизни на фоне терапии. **Результаты:** Были включены 25 пациентов (средний возраст – 35,2 года, женщины составляли 60,0%), 24 из которых завершили участие в исследовании. Средняя доза препарата Кьютаквиг (Октанорм) составила 0,11 г/кг в неделю. Серьёзных бактериальных инфекций за период исследования зарегистрировано не было. У 3 пациентов (12,0%) имели место нежелательные явления (лёгкой степени тяжести), которые были расценены как связанные с препаратом Кьютаквиг (Октанорм). Было отмечено улучшение со стороны психических и физических показателей состояния здоровья, оцененного с помощью короткого опросника SF36. **Вывод:** Установлены эффективность и безопасность препарата Кьютаквиг (Октанорм), а также улучшение качества жизни при его применении. **Регистрационный номер клинического исследования:** NCT03988426.

Резюме: В данном исследовании изучалось применение препарата Кьютаквиг® (Октанорм) представляющего собой 16,5% раствор человеческого иммуноглобулина для подкожного введения у пациентов с первичными иммунодефицитами с нарушением синтеза антител (ПИД). ПИД – врождённые нарушения иммунной системы, основой терапии которых, является долгосрочное лечение иммуноглобулинами. Основная цель использования иммуноглобулинов – профилактика и контроль над инфекциями. Преимуществом подкожного введения иммуноглобулинов является возможность самостоятельно на дому проводить терапию. В данном исследовании 25 взрослых пациентов с ПИД, ранее получавшие иммуноглобулины внутривенно, были переведены на подкожное введение препарата Кьютаквиг (Октанорм) раз в неделю на протяжении 8 месяцев. Случаев серьёзных бактериальных инфекций зарегистрировано не было; серьёзных побочных эффектов, связанных с терапией не отмечено, регистрировалось улучшение показателей качества жизни пациентов. В данном исследовании установлены эффективность и хорошая переносимость препарата Кьютаквиг (Октанорм) у взрослых пациентов с ПИД.

Подача первого чернового варианта: 16 января 2020 года; материал принят к публикации: 11 марта 2020 года; публикация онлайн: 26 марта 2020 года

Ключевые слова: Эффективность • Кьютаквиг • Октанорм • III фаза • первичный иммунодефицит • качество жизни • безопасность • п/к IG • подкожный иммуноглобулин

Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой группу генетических нарушений, объединяющую свыше 350 различных состояний [1]. Точная заболеваемость ПИД остаётся неизвестной, однако может достигать 1 случая на 2000 детей, рожденных живыми [2].

Наиболее часто встречающимся типом ПИД является нарушение синтеза антител. Данная форма ПИД включает общую переменную иммунную недостаточность и первичные

гипогаммаглобулинемии, такие как X-сцепленная агаммаглобулинемия. На долю данных форм приходится свыше 50% от общего числа ПИД [3]. Клиническая симптоматика представлена инфекционными и неинфекционными проявлениями (лимфопролиферативные нарушения, развитие злокачественных новообразований, аутоиммунные процессы и т. д.). У пациентов с дефицитами антител развиваются рецидивирующие инфекции придаточных пазух носа и лёгких, обусловленные инкапсулированными бактериями, а также рецидивирующие вирусные инфекции дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [2]. Для достижения контроля над инфекционными проявлениями и профилактики осложнений, определяющими неблагоприятный прогноз и снижение качества жизни (таких как бронхоэктазы), показана долгосрочная заместительная терапия иммуноглобулинами (Ig) [2].

Первые препараты иммуноглобулинов, разработанные для внутримышечного введения, не получили широкого применения, современным стандартом заместительной терапии стали иммуноглобулины для внутривенного (ВВИГ) или подкожного (ПКИГ) введения. С момента появления ВВИГ и ПКИГ в 1980-х годах, в условиях продолжающегося совершенствования производства, их эффективность непрерывно возрастала [4, 5]. Терапия ВВИГ и ПКИГ в равной степени эффективна в отношении снижения частоты инфекций [6]. Вместе с тем, ПКИГ характеризуются как более предсказуемым профилем фармакокинетики, так и более благоприятным профилем безопасности [7]. Кроме того, ПКИГ можно вводить самостоятельно дома, что, в меньшей степени нарушает привычную деятельность, включая работу и учёбу, а также снижает временные затраты на поездки в клинику с целью проведения терапии; все перечисленные факторы благоприятно влияют на качество жизни пациентов. Кроме того, поскольку для введения ПКИГ используются небольшие и портативные помпы, не нарушается привычная активность в домашних условиях. Преимуществом ПКИГ является и возможность использования при затрудненном доступе к периферическим или центральным венам [7].

Препарат Октанорм (зарегистрированный на рынках США, Канады и Европы под названием Кьютаквиг®; производства компании Octapharma AG, Швейцария) представляет собой 16,5% раствор человеческого иммуноглобулина, предназначенный для подкожного введения [8, 9]. Процесс производства препарата Кьютаквиг (Октанорм) основан на уже хорошо известном процессе производства препарата Октагам®, ВВИГ компании Octapharma, в ходе которого используются те же процедуры элиминации вирусов [10]. В проспективном открытом исследовании III фазы, проведенном с участием 61 пациента, включающего детей и взрослых, было установлено, что Кьютаквиг (Октанорм) эффективно предотвращает развитие инфекций, при этом отмечалась хорошая переносимость препарата [11].

Задача данного исследования состоит в оценке эффективности, безопасности препарата Кьютаквиг (Октанорм), а также качества жизни взрослых пациентов с ПИД в России на фоне его применения.

Пациенты и методы

В 5 российских центрах проведено проспективное открытое неконтролируемое многоцентровое исследование III фазы. В рамках протокола исследования был предусмотрен 8-недельный вводный (отмывочный) период с 6-месячным (6 × 4 недели) периодом оценки эффективности (см. рисунок 1).

В исследование включались взрослые пациенты (в возрасте 18–70 лет) с подтверждённым диагнозом ПИД с нарушением синтеза антител, нуждающиеся в заместительной терапии иммуноглобулинами, при соблюдении следующих условий: предшествующая терапия ВВИГ ≥ 4 инфузий в постоянной дозе 0,2–0,8 г/кг в месяц, наличие данных претрансфузионного уровня IgG ≥ 5,0 г/л (не менее 2х измерений). Таким образом, все пациенты до перехода на исследуемый препарат ранее получали ВВИГ на протяжении по крайней мере 9 недель (при введении ВВИГ 1 раз в 3 недели) или 12 недель (при терапии с интервалом 1 раз в 4 недели). Кроме того, у женщин детородного возраста критерием включения являлся отрицательный результат теста на беременность и согласие на применение приемлемого метода контрацепции на всем протяжении исследования.

Критерии исключения: острые инфекции, требующие внутривенной антибиотикотерапии за 2 недели до или во время периода скрининга; иммунодепрессивная терапия; нежелательные реакции, обусловленные наличием антител к IgA; злокачественные новообразования лимфоидной ткани и иммунодефициты на фоне лимфом; тяжёлые нарушения функции печени и/или почек; наличие энтеропатии, приводящей к потере белка, либо протеинурии; ВИЧ-инфекция или подозрение



Рисунок 1. Дизайн исследования.

^a Обязательным условием включения в исследование являлось предшествующее проведение по крайней мере 4 инфузий ВВИГ. Последняя инфузия ВВИГ могла быть проведена как до периода скрининга, так и во время него.

^b Первая доза препарата Кьютаквиг® (Октанорм) вводилась в течение 7 недель от визита скрининга, примерно тогда же, когда предполагалось бы введение следующей дозы ВВИГ.

ВВИГ = препарат иммуноглобулина для внутривенного введения.

на ВИЧ; вирусные гепатиты С или В; введение препаратов крови или плазмы в последние 3 месяца (кроме ВВИГ по поводу ПИД); гиперчувствительность к этим препаратам.

Исследуемая терапия

Все пациенты получали Кьютаквиг (Октанорм) раз в неделю (± 2 дня, с минимальным промежутком в 4 дня между введениями) подкожно с использованием помпы RMS FREEDOM60. Доза рассчитывалась путём деления дозы ранее вводившегося ВВИГ на число недель между введением препарата. Доза препарата Кьютаквиг (Октанорм) корректировалась при изменении массы тела на 5% и более, а также в случае, если претрансфузионные уровни IgG составляли < 5 г/л, либо при появлении клинической необходимости в подобной коррекции. Все пациенты, завершившие исследование, получили в общей сложности 32 введения препарата Кьютаквиг (Октанорм) за 8 месяцев исследования. При первых 4 инфузиях максимальная рекомендованная скорость составляла 15 мл/ч. При последующих скорость можно было постепенно увеличивать до максимальных значений в 25 и 50 мл/ч в каждую точку введения препарата, вплоть до 16-й инфузии. После 16 введения разрешенная скорость составляла до 80 мл/ч, при условии удовлетворительной переносимости. Начиная с 24 введения максимальную скорость можно было (постепенно) повышать до 100 мл/ч в каждую точку введения, при условии хорошей переносимости предшествующих скоростей.

Первые 4 введения проводились в условиях исследовательских центров и включали в себя обучение пациентов технике самостоятельного введения препарата. После этого процедура проводилась самостоятельно в домашних условиях, при этом каждое четвёртое введение осуществлялась в исследовательском центре с целью контроля правильности техники выполнения.

Во время исследования не запрещалось профилактическое применение антибиотиков, однако в российской практике при ПИД они не применяются рутинно, кроме тех случаев, когда инфекции рецидивируют несмотря на проводимую терапию Ig G.

Оцениваемые параметры

Пациентам были предоставлены дневники, в которых фиксировалась дата введения исследуемого препарата, объём и скорость инфузий, место введения, а также случаи развития инфекций, нежелательных явлений (НЯ) и местных реакций. Кроме того, в дневниках указывалась информация о пропущенных днях работы/учёбы, информация о госпитализациях и любые изменения в сопутствующей терапии в интервале между визитами. На визитах в исследовательском центре (еженедельно на протяжении первых 4 недель, а далее каждые 4 недели) проводились следующие процедуры: взятие образцов крови и мочи, проведение теста на беременность; врачебный осмотр и определение массы тела; изучение дневников пациентов и оценка показателей качества жизни; описание местных реакций.

Первичной конечной точкой в этом исследовании являлась частота серьёзных бактериальных инфекций, определяемых как бактериемия/сепсис, бактериальный менингит, остеомиелит/септический артрит, бактериальная пневмония и абсцессы внутренних органов, на человека в год

во время лечения. Прочие конечные точки эффективности включали среднегодовую частоту любых инфекций, вне зависимости от степени тяжести; клинически незначимые инфекции (всего и в зависимости от категории); время до разрешения инфекционных эпизодов; проведение антибиотикотерапии (число дней и частота за год); количество госпитализаций по поводу инфекций (число дней и частота за год); эпизоды лихорадки; пропущенные дни работы/учёбы в связи с инфекциями и проводимым лечением; оценка качества жизни согласно данным опросника SF-36. Проводилось исследование претрансфузионных уровней IgG в сыворотке на всем протяжении исследования. По тяжести нежелательные явления классифицировались исследователями как лёгкие (как правило – транзиторные, вызывающие дискомфорт, но не нарушающие привычную деятельность пациента), умеренные (нежелательные явления, вызывающие достаточный дискомфорт для того, чтобы нарушить привычную деятельность пациента) или тяжёлые (нежелательные явления, приводящие к утрате функциональных возможностей и исключающие возможность привычной деятельности для пациента).

Конечные точки оценки безопасности включали все нежелательные явления, кроме инфекций, наряду с местными реакциями в области введения исследуемого препарата (которые оценивались пациентами как лёгкие, умеренные или тяжёлые по шкале из 4 баллов). В этом исследовании локальные реакции в области инфузий не считались нежелательными явлениями, и данные о них собирались отдельно.

Статистика

Хотя формальных вычислений размера выборки не проводилось, было рассчитано, что выборка от 20 до 25 пациентов будет считаться достаточной.

Для непрерывных количественных параметров проводился подсчёт средних значений, стандартных отклонений, медиан, минимумов и максимумов. Для категориальных качественных параметров проводился подсчёт показателей частоты и процента пациентов, относившихся к той или иной категории. Восполнение пропущенных данных не проводилось. Все анализы проводились с использованием программного обеспечения R Project для статистических вычислений (www.r-project.org/about.html).

Этика

Протокол исследования и информированное согласие были одобрены центральным и локальными этическими комитетами в каждом исследовательском центре. Исследование проводилось согласно этическим принципам, изложенным в Хельсинкской Декларации, а также выпущенным в июле 1996 года гармонизированным трёхсторонним руководством по Надлежащей клинической практике Международной конференции по гармонизации, в соответствии с Европейской Директивой 2001/20/ЕС, а также в соответствии с протоколом, всеми последующими значимыми поправками и действующими государственными законами. Все пациенты предоставляли письменное информированное согласие до начала участия в исследовании.

Результаты

Всего в 5 центрах было набрано 25 пациентов с ПИД ($n = 10$, $n = 5$, $n = 4$, $n = 3$ и $n = 3$ в каждом центре соответственно). Из них исследование завершили 24 пациента; один пациент принял решение о прекращении участия через 8 недель в связи со сменой места жительства и невозможностью соблюдать график визитов, установленный протоколом исследования. Данному пациенту была возобновлена терапия ВВИГ, согласно протоколу лечения ПИД; таким образом, препарат Кьютаквиг (Октанорм) в этом случае был отменён по причинам, не связанным с эффективностью и безопасностью терапии ПКИГ.

Медиана возраста пациентов составила 33 года (от 18 до 64 лет); 60% ($n = 15$) были женского пола (см. таблицу 1). Большинство пациентов составили лица, страдающие общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН) ($n = 23$, 92,0%), в то время как двое пациентов (8,0%) имели диагноз X-сцепленной агаммаглобулинемии. Ни один из пациентов не получал профилактическую антибиотикотерапию.

Количество введений, доза и скорость инфузий препарата

За время исследования 25 пациентов в общей сложности самостоятельно провели 775 введений

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов.

Характеристика	n = 25
Мужского пола, n (%)	10 (40,0)
Возраст, лет	
Средний \pm стандартное отклонение	35,2 \pm 14,0
Медиана (разброс)	33 (18–64)
Телосложение, n (%)	
Мезоморфное	21 (84,0)
Эктоморфное	4 (16,0)
Индекс массы тела, кг/м ²	
Средний \pm стандартное отклонение	23,0 \pm 3,5
Медиана (разброс)	23,0 (18,0–31,1)
Иммунодефицит, n (%)	
Общий переменный иммунодефицит	23 (92,0)
X-сцепленная агаммаглобулинемия	2 (8,0)
Анамнез, n (%)	
Хронический бронхит	15 (60,0)
Хронический синусит	8 (32,0)
Хронический тонзиллит	6 (24,0)
Спленомегалия	5 (20,0)
Лимфаденопатия	5 (20,0)
Синусит	5 (20,0)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	4 (16,0)
Интерстициальное поражение лёгких	3 (12,0)
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	3 (12,0)
Тромбоцитопения	3 (12,0)
Железодефицитная анемия	3 (12,0)
Гастродуоденит	3 (12,0)
Полипэктомия	3 (12,0)
Хроническая крапивница	3 (12,0)

препарата. Все 24 пациента, завершившие участие в исследовании в полном объеме, получили по 32 инфузии на каждого, а один пациент, досрочно выбывший из исследования – 7 инфузий. Средняя доза препарата Кьютаквиг (Октанорм) составила 0,11 ($\pm 0,02$) г/кг в неделю, а медиана (с указанием разброса) дозы составила 0,1 (0,06–0,16) г/кг в неделю. Медиана длительности всех инфузий составила 77 (20–250) минут, среднее значение 84,0 ($\pm 29,6$) минут; средняя продолжительность введения препарата в течение периода исследования постепенно снижалась и составила 117,2 минуты для инфузий № 1–4; 81,2 минуты для № 5–28 введений и достигала 72,2 минуты для инфузий № 29–32. Средняя максимальная скорость введения составила 54,2 ($\pm 13,2$) мл/ч (медиана – 51,8; разброс 28,2–67,8 мл/ч). У одного пациента введение препарата было приостановлено на 5 минут во время визита 5 в связи с отклонениями в работе помпы. О прочих случаях прерывания инфузий препарата не сообщалось.

Эффективность

Инфекции

Во время исследования не отмечалось серьезных бактериальных инфекций. По этой причине статистических анализов первичной конечной точки не проводилось.

Во время периода оценки эффективности терапии у 14 из 24 пациентов (58,3%) было отмечено 26 случаев прочих инфекций. Из них 17 инфекций были лёгкими, а 9 – умеренными по своей выраженности. Средний интервал времени до разрешения инфекций во время периода оценки эффективности составил 9,53 суток. За весь период лечения (включая вводный период/отмывочный период) было отмечено 34 инфекции у 16 из 25 пациентов (64,0%). Из них 20 инфекций были лёгкими, а 14 – умеренной степени тяжести. Средний интервал времени до разрешения инфекций за весь период лечения составил 10,32 суток. Тяжёлых инфекций за весь период исследования

не зарегистрировано. Частота инфекций составила 2,37 (95% доверительный интервал: 1,24–4,54) на человека/год за весь период оценки эффективности и 2,30 (95% доверительный интервал: 1,25–4,20) на человека-год за период лечения.

Прочие конечные точки оценки эффективности

За период оценки эффективности 10 пациентов (41,7%) 19 раз получали терапию антибиотиками, а общая продолжительность лечения антибактериальными препаратами составила 229 суток. Число суток с использованием антибиотиков составило 20,89 на человека в год (с разбросом от 5 до 76). Число эпизодов лечения составило 1,73 на человека в год (с разбросом от 1 до 6). За весь период лечения (включая период скрининга) 13 пациентов (52,0%) получали антибиотикотерапию в общей сложности 27 курсов, а её общая продолжительность составила 353 суток. Число суток на антибиотикотерапии составило 23,83 на человека в год. Число эпизодов лечения составило 1,82 на человека в год.

За весь период исследования инфекционных эпизодов, требующих стационарного лечения не зарегистрировано. Во время периода оценки эффективности у 6 пациентов (25,0%) было по одному эпизоду лихорадки в каждом случае. Частота развития лихорадки составила 0,55 эпизода на человека в год. Кроме того, во время периода оценки эффективности у 3 пациентов (12,5%) были пропуски работы или учёбы в связи с инфекциями, в общей сложности – четыре эпизода, а общее число пропущенных дней составило 14. Общее число случаев отсутствия на работе или на учёбе составило 0,36 человеко-год, при этом продолжительность каждого эпизода такого отсутствия могла достигать несколько дней. Общее число дней пропусков работы/учёбы составило 1,28 на человека за год.

Качество жизни

Средние нормализованные показатели опросника SF-36 на визите 13 составляли от 41,0 до 57,5 (см. таблицу 2), а медианы показателей составляли от 44,5 до 100. На визите 13 средняя общая оценка психического компонента составила 48,4 балла (медиана – 50,4), а средняя общая оценка физического компонента – 51,3 балла (медиана – 53,4). От исходной оценки до визита 13 наблюдалось улучшение со стороны средних общих показателей как физического, так и психического здоровья. Кроме того, во время этого периода улучшились средние показатели для 7 из 8 компонентов шкалы, а наиболее выраженное среднее улучшение наблюдалось по шкале боли в теле (8,6 балла). Лишь со стороны шкалы среднего показателя общего состояния здоровья отмечено улучшение на 0,5 балла.

Претрансфузионный уровень IgG

Претрансфузионный уровень IgG в плазме оставался за время периода оценки эффективности практически неизменными (см. рисунок 2). Медиана концентраций IgG составляла 8,15 (с разбросом от 5,68 до 3,70) г/л после скрининга, 9,52 (с разбросом от 4,56 до 11,70) г/л к концу вводного периода/отмывочного периода и 10,71 (с разбросом от 5,63 до 12,64) г/л на визите прекращения участия в исследовании. В тех же точках средние претрансфузионные уровни IgG составляли 8,52 (1,86) г/л, 9,24 (2,09) г/л и 9,99 (1,79) г/л соответственно. Во время периода оценки эффективности претрансфузионный уровень IgG оставался ≥ 5 г/л у всех пациентов, кроме одного пациента, чей показатель IgG однократно оказался ниже 5 г/л. У этого пациента, претрансфузионный уровень IgG за весь период наблюдения (включая отмывочный период) был ниже 5 г/л на неделе 4 и на неделе 8. Этот пациент на всех точках получал плановую дозу, однако после инфузии № 11 плановая доза была увеличена с 0,14 до 0,16 г/кг на инфузии № 12 и до 0,17 г/кг на последующих введениях.

Безопасность

Во время исследования в общей сложности у 18 пациентов (72,0%) произошло 59 нежелательных явлений, без учёта местных реакций в точках введения. У 11 пациентов (44,0%; см. таблицу 3) произошло 26 нежелательных явлений, не связанных с местными реакциями в области инфузий и не относящимися к инфекциям. Одно нежелательное явление «пустула в месте введения» было расценено как местная реакция (в связи с чем было исключено из общего числа в 59 НЯ и было включено в общее число инфекций, составившее 34. Тяжёлых нежелательных явлений не отмечалось.

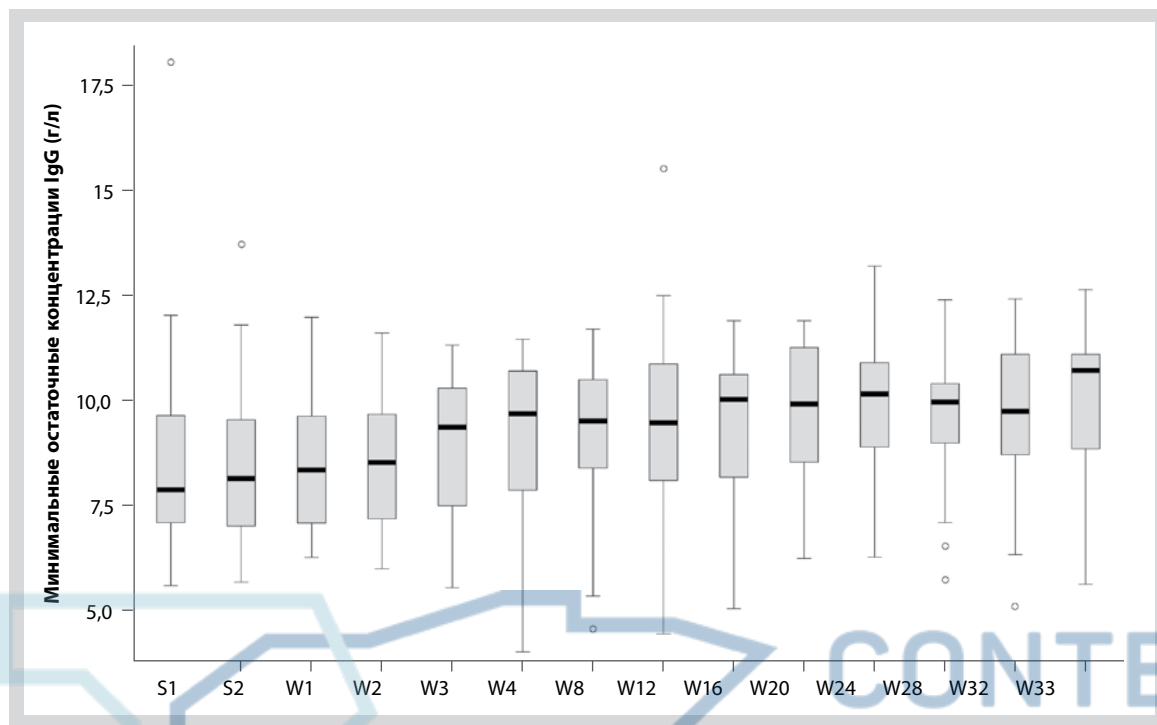


Рисунок 2. Претрансфузионные уровни IgG в динамике. Каждая диаграмма по методу «ящик с усами» соответствует медиане, нижнему и верхнему квартилям (которые формируют прямоугольник), максимальному/минимальному измерениям, которые ниже/выше $\pm 1,5$ межквартильного диапазона от верхнего/нижнего квартиля (которые формируют отрезки в обе стороны от прямоугольника), при этом все значения выше/ниже тех же пороговых уровней отмечены кружками.

IgG = иммуноглобулин G; S1 = первый претрансфузионный уровень IgG во время скрининга; S2 = второй претрансфузионный уровень IgG во время скрининга; W = претрансфузионные уровни, соответствующие недели введения исследуемого препарата.

Communicating Medicine

Таблица 2. Нормализованные показатели по шкале SF-36 в полной популяции для анализа.

	Исходно	Визит 13	Изменения от исходных значений
n	25	24	24
Физические функции	51,7 (6,5)	52,4 (5,0)	1,0 (4,7)
Рольевые аспекты физических функций	46,0 (9,0)	48,7 (7,4)	2,9 (9,3)
Боль в теле	49,0 (10,8)	57,5 (8,7)	8,6 (11,3)
Общее состояние здоровья	41,8 (9,3)	41,0 (9,0)	-0,5 (7,2)
Жизненные силы	48,7 (8,9)	51,2 (8,4)	2,7 (8,4)
Социальные функции	48,3 (7,8)	51,3 (7,2)	3,1 (9,3)
Рольевые эмоциональные аспекты	44,2 (9,4)	49,1 (7,0)	4,5 (9,3)
Психическое здоровье	45,1 (10,3)	48,4 (8,5)	3,1 (10,8)
Общая оценка физического компонента	49,1 (7,7)	51,3 (6,0)	2,6 (6,6)
Общая оценка психического компонента	44,7 (10,9)	48,4 (7,7)	3,5 (10,3)

Данные представляют собой средние (стандартные отклонения), если отдельно не указано иное.

У 3 пациентов (12,0%) имели место 3 нежелательных явления (скелетно-мышечный дискомфорт, головокружение и головная боль), которые были расценены связанными с препаратом Кьютаквиг (Октанорм) (см. таблицу 3), при этом ни в одном из этих случаев не потребовалось прекращение терапии или коррекция дозы. Все 3 нежелательных явления, связанные с лечением, были лёгкими, развивались во время первого месяца исследования и разрешились в течение 1 суток. Прочих связанных с терапией системных НЯ после этого не отмечалось. Частота связанных с терапией системных нежелательных явлений составила 0,04 на инфузию.

Таблица 3. Нежелательные явления, исключая инфекции и локальные реакции в области инфузий, в полной популяции для анализа (n = 25).

	n (%)	Количество НЯ
Любые НЯ	11 (44,0)	26
Лёгкие	8 (32,0)	17
Умеренные	5 (20,0)	9
Тяжёлые	0	0
Любые НЯ, связанные с терапией	3 (12,0)	3
Скелетно-мышечный дискомфорт	1 (4,0)	1
Головокружение	1 (4,0)	1
Головная боль	1 (4,0)	1

НЯ = нежелательное явление

Реакции в точках введения препарата (местные реакции)

Местные реакции были зарегистрированы у 15 пациентов (60,0%). Из общего числа проведенных инфузий (775) местными реакциями сопровождались 116 (15,0%). Тяжелых реакций не зарегистрировано. У 4 пациентов имело место ≥ 1 умеренной реакции в области введения препарата, в то время как у 11 пациентов, отмечавших местные реакции, они были лёгкой степени тяжести. Большинство (659/775; 85%) инфузий не сопровождались реакциями в местах введения исследуемого препарата. 102 инфузии (13,2%) сопровождались лёгкими, а 17 (2,2%) умеренными местными реакциями. Наиболее распространёнными типами реакций были эритема, зуд и контактный дерматит на пластырь, используемый для удержания инфузионной иглы в коже (см. таблицу 4).

Отмечалась тенденция к снижению числа и степени тяжести местных реакций с каждым последующим введением препарата. Во время первых 4 недель 77/100 инфузий (77%) не сопровождались местными реакциями, 20% сопровождались местными реакциями лёгкой степени тяжести, а 3% – умеренной. В течение последних 4 недель 84/96 инфузий (87,5%) не сопровождалось местными реакциями, в 12 случаях (12,5%) отмечались лёгкие проявления. Ни у одного пациента за последние 4 недели реакций умеренной степени выраженности не зафиксировано.

Обсуждение

Результаты данного проспективного открытого неконтролируемого многоцентрового исследования III фазы говорят об эффективности и хорошей переносимости препарата Кьютаквиг (Октанорм) у взрослых пациентов с ПИД. За период проведения исследования ни одного эпизода серьёзных бактериальных инфекций зарегистрировано не было. Частота остальных инфекционных эпизодов составила 2,37 на человека в год за период оценки эффективности, при этом все инфекции были лёгкими или умеренными по своей степени тяжести, тяжёлых инфекций за весь период лечения не отмечалось. Кроме того, ни один инфекционный эпизод не потребовал стационарного лечения, а общее число дней пропусков работы или учёбы составило 1,28 на человека в год. Оценка качества жизни проводилась с помощью опросника SF-36, продемонстрировавшего повышение показателей по 7 из 8 многокомпонентных шкал и улучшение средних показателей общего физического и психического состояния здоровья. Претрансфузионные уровни IgG были больше 5 г/л у всех пациентов, за исключением единственного, у которого однократно во время периода оценки эффективности претрансфузионный уровень IgG снизился до значений менее 5 г/л. В течение первого месяца исследования было отмечено 3 связанных с введением препарата системных НЯ (скелетно-мышечный дискомфорт, головокружение и головная боль). Все они были лёгкими по степени тяжести и разрешились в течение 1 дня. Данные реакции не потребовали отмены или изменения режима введения. В дальнейшем за весь период терапии подобных проявлений не отмечалось. В 85,0% случаев введение препарата Кьютаквиг (Октанорм) не сопровождалось реакциями в местах введения, в то время как в 13% наблюдались местные реакции лёгкой степени выраженности, 2% – умеренной. Наиболее распространёнными реакциями в местах введения были эритема, зуд и контактный дерматит на пластырь, фиксирующий иглу.

Результаты этого исследования соответствуют результатам ранее проведенного проспективного

Таблица 4. Реакции в местах введения.

	Число местных реакций	Число инфузий с реакциями (%) n = 775	Число пациентов с реакциями (%) n = 25
Все местные реакции	201	116 (15,0)	15 (60,0)
Эритема в области инфузии	103	100 (12,9)	11 (44,0)
Зуд в области инфузии	71	69 (8,9)	6 (24,0)
Контактный дерматит	10	9 (1,2)	5 (20,0)
Парестезия в области инфузии	6	6 (0,8)	2 (8,0)
Сыпь в месте введения	3	3 (0,4)	1 (4,0)
Крапивница в месте введения	2	2 (0,3)	1 (4,0)
Пустулы в месте введения	1	1 (0,1)	1 (4,0)
Уплотнение в месте введения	1	1 (0,1)	1 (4,0)
Отделяемое в месте введения	1	1 (0,1)	1 (4,0)
Боль в месте введения	1	1 (0,1)	1 (4,0)
Гиперестезия в месте введения	1	1 (0,1)	1 (4,0)
Гематома в месте введения	1	1 (0,1)	1 (4,0)

открытого исследования III фазы, с участием 61 пациента с ПИД в возрасте от 2 до 73 лет, которые ранее получали ВВИГ и были переведены на Кьютаквиг (Октанорм) [11]. Как и в данном исследовании, в ранее проведенном исследовании серьезных бактериальных инфекций не наблюдалось, а частота прочих инфекций составила 3,43 (верхняя граница 95% ДИ: 4,57) на человека в год. Системные нежелательные явления, связанные с препаратом Кьютаквиг (Октанорм), отмечались у 18,0% пациентов, при этом 76,7% инфузий не сопровождалось никакими местными реакциями. Как и в данном исследовании, отмечалось улучшение средних показателей физического и психического состояния здоровья, по данным опросника SF-36, с достижением лучших значений по 7 из 8 шкал; вместе с тем отмечалось ухудшение показателей по шкале боли в теле [11]. В данном исследовании в 67,2% случаев пациенты получали терапию антибиотиками, при этом число дней антибиотикотерапии составило 51,77 на человека в год, а число эпизодов лечения составило 2,14 на человека в год. Среди европейских пациентов антибиотики получали 61,5%, число дней антибиотикотерапии составило 32,23 на человека в год, а число эпизодов лечения – 1,89 на человека в год [11]. Таким образом, доля пациентов, получавших антибиотики, как и число дней антибиотикотерапии, в данном исследовании оказалось выше, в то время как число эпизодов лечения оказалось схожим. Наиболее вероятным объяснением является тот факт, что эти различия отражают особенности региональной клинической практики по ведению пациентов с ПИД и назначению профилактического применения антибиотиков. В России, где проводилось наше исследование, профилактическое применение антибиотиков не является общепринятым, в то время как в Северной Америке и ряде европейских стран оно широко используется [12]. Другой возможной причиной небольших различий в результатах между нашим исследованием и ранее проведенным исследованием III фазы препарата Кьютаквиг (Октанорм) является тот факт, что в исследовании III фазы участвовали педиатрические пациенты. Средняя доза препарата Кьютаквиг (Октанорм) в ранее проведенном исследовании III фазы была выше (0,18 и 0,11 г/кг соответственно) [11]; вместе с тем, поскольку в первом исследовании для пересчета дозы ВВИГ в дозу ПКИГ использовался коэффициент 1,5, дозы между этими двумя исследованиями нельзя напрямую сравнивать. Подобные различия исключают возможность каких-либо значимых сравнений этих двух исследований друг с другом.

Данные, полученные в результате описанного исследования, соответствуют результатам исследований и других препаратов ПКИГ. В проспективном открытом исследовании III фазы препарата IgPro20 (20% ПКИГ, стабилизированного с L-пролином; препарат Hizentra®; производства компании CSL Behring, г. Кинг-оф-Праша, США), где изучалась группа из 49 пациентов с ПИД, ранее получавших ВВИГ, серьезных бактериальных инфекций не наблюдалось [13]. Частота любых инфекций составила 2,76 на человека в год, частота пропуска дней работы/учёбы составила 2,06 на человека в год, а частота госпитализаций – 0,20 на человека в год [13]. В проспективном неконтролируемом исследовании, где изучался 20% ПКИГ (препарат Cuvitru; производства компании Takeda, г. Токио, Япония), которое проводилось в Европе с участием 49 пациентов с ПИД, частота острых серьезных бактериальных инфекций составила 0,022 на человека в год,

в то время как частота других инфекций составила 4,38 на человека в год [14]. В другом проспективном открытом исследовании П/П фазы препарата Cuvitru, которое проводилось в Северной Америке у 77 пациентов с ПИД, частота подтвержденных серьёзных бактериальных инфекций составила 0,012 на человека в год, в то время как среднегодовая частота других инфекций составила 2,41 события на пациента [15].

ПКИГ характеризуются рядом преимуществ, по сравнению с ВВИГ. В мета-анализе 24 рандомизированных клинических исследований, где проводилось сравнение эффективности и безопасности ВВИГ и ПКИГ у пациентов с ПИД, стандартная средняя разница уровней IgG в сыворотке составила 0,336 (95% ДИ: 0,205–0,467; $p < 0,01$), а отношение шансов развития нежелательных явлений составило 0,497 (0,180–1,371; $p = 0,1$) [6]. По сравнению с ВВИГ, описано меньшее число системных нежелательных явлений при применении ПКИГ [7]. Кроме того, ПКИГ можно вводить самостоятельно, учитывая отсутствие необходимости в венозном доступе и посещения клиники, что может иметь особенно большое значение у детей и пожилых пациентов. В связи с этим применение ПКИГ сопровождается улучшением качества жизни и большей удовлетворённостью пациентов [7]. Ни у одного из пациентов, включённых в данное исследование, не возникало сложностей при самостоятельном введении препарата. Применение ПКИГ также снижает затраты как для пациентов, так и для медицинских работников, в связи с сокращением времени пребывания в клиниках [7].

Ограничением данного исследования является относительно небольшое число пациентов и отсутствие данных по профилактическому применению антибиотиков до включения в исследование. Другим ограничением является отсутствие контрольной группы, поскольку некоторые улучшения качества жизни могли быть обусловлены самим фактом участия в клиническом исследовании, а не применением ПКИГ. Вместе с тем, авторы считают более вероятной причиной улучшения качества жизни именно возможность пациентов получать лечение на дому [16].

Вывод

Результаты данного исследования позволяют предполагать, что Кьютаквиг (Октанорм), представляющий собой 16,5% раствор человеческого иммуноглобулина для подкожного введения, эффективен и безопасен у взрослых пациентов с ПИД. Кьютаквиг (Октанорм) обеспечил превосходную профилактику серьёзных бактериальных инфекций: во время этого исследования случаев серьёзных бактериальных инфекций не зарегистрировано. Кроме того, отмечалась низкая частота прочих инфекций. Все прочие инфекции были лёгкими или умеренными по своей степени тяжести. Препарат Кьютаквиг (Октанорм) характеризовался благоприятным профилем безопасности: связанные с терапией нежелательные явления имели место лишь у 3 пациентов, а число местных реакций в точках введения было небольшим.

Перспектива на будущее

Препараты иммуноглобулинов для подкожного введения (ПКИГ) обладают значительным потенциалом, в особенности у российских пациентов с ПИД. В большинстве стран внутривенное введение иммуноглобулинов можно осуществлять только в условиях лечебного учреждения, хотя в ряде центров всё же допускается внутривенное введение медсёстрами на дому у пациентов. Россия характеризуется большой территорией с относительно низкой плотностью населения. В связи с этим многим пациентам с ПИД приходится приезжать в ближайшее лечебное учреждение преодолевая значительные расстояния. Регулярные поездки обуславливают значительные финансовые расходы, а также пропуск времени работы или учёбы, что, в свою очередь, приводит к снижению качества жизни и приверженности режиму терапии. В то же время ПКИГ можно вводить самостоятельно на дому. В связи с этим введение ПКИГ не нарушает повседневную деятельность, позволяя пациентам сохранять привычный образ жизни. Применение ПКИГ может оказаться в особенности целесообразным у детей, пожилых лиц, а также у пациентов с неудовлетворительным венозным доступом и с энтеропатией, приводящей к потере белка, позволяя поддерживать стабильную концентрацию иммуноглобулина G в подобных случаях.

Основные выводы

- Эффективность препаратов иммуноглобулинов для подкожного введения в лечении пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД) схожа с таковой у препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения. Вместе с тем, они отличаются более благоприятными профилями фармакокинетики и безопасности, а также подходят для самостоятельного введения.
- Кьютаквиг® (Октанорм) представляет собой 16,5% раствор человеческого иммуноглобулина для подкожного введения, зарегистрированный для лечения ПИД в Канаде, США и Европе.
- Данное проспективное многоцентровое открытое неконтролируемое исследование III фазы проводилось для оценки эффективности, безопасности и качества жизни при применении препарата Кьютаквиг (Октанорм) в группе взрослых пациентов с ПИД в России.
- Всего в это исследование были включены 25 пациентов в 5 исследовательских центрах, а завершили участие в исследовании 24 пациента.
- Кьютаквиг (Октанорм) вводился на протяжении 8 месяцев, а средняя доза составила 0,11 г/кг в неделю.
- Серьезных бактериальных инфекций во время этого исследования не отмечалось, а частота прочих инфекций составила 2,37 на человека в год за время периода оценки эффективности, а за весь период лечения – 2,30 на человека в год.
- К концу периода лечения было отмечено улучшение общих физических и психических компонентов Шкалы состояния здоровья с помощью опросника из 36 вопросов.
- У трёх пациентов (12,0%) всего имели место три системных нежелательных явления, которые были расценены как связанные с препаратом Кьютаквиг (Октанорм), при этом ни одно из них не было расценено как серьезное и ни одно не привело к отмене терапии.
- Из 775 инфузий, проведенных во время исследования, 85,0% не сопровождалась местными реакциями, 13% сопровождалась лёгкими реакциями, а 2% – умеренными.
- Результаты данного исследования говорят об эффективности и безопасности препарата Кьютаквиг® (Октанорм) в лечении взрослых пациентов с ПИД, а также об улучшении качества жизни при его применении.

Дополнительные данные

Для ознакомления с дополнительными данными, прилагаемыми к этой публикации, пожалуйста, воспользуйтесь веб-сайтом журнала: www.futuremedicine.com/doi/suppl/10.2217/imt-2020-0012

Предоставление данных

Авторы подтверждают, что в этой рукописи изложены оригинальные данные клинического исследования. Наиболее важная информация о протоколе исследования доступна общественности на веб-сайте [https://clinicaltrials.gov/\(NCT03988426\)](https://clinicaltrials.gov/(NCT03988426)); данные, изложенные в этой рукописи, доступны в статье, а после итоговой проверки качества, проводимой Администрацией США по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA), будут размещены по тому же адресу в регистре clinicaltrials.gov, согласно необходимым срокам. Дополнительные данные этого исследования могут быть предоставлены в ответ на обоснованные запросы.

Роль авторов

Е. Латышева осуществляла набор пациентов, обучала их использованию помпы и самостоятельному введению препарата, а также заполняла и анализировала первичную документацию и данные электронных Индивидуальных Регистрационных Карт во время этого исследования. Е. Латышева также прочитала и одобрила все черновые версии данной рукописи в процессе её приготовления. Ю. Родина участвовала в отборе и регистрации пациентов, заполняла и анализировала основную документацию во время этого исследования, а также прочитала и одобрила все черновые версии данной рукописи в процессе её приготовления. Л. Сизякина являлась Главным Исследователем в Ростовском государственном медицинском университете; она участвовала в клиническом исследовании препарата Кьютаквиг (Октанорм), в первую очередь отвечая за набор пациентов, заполнение и анализ значимой документации. Л. Сизякина также прочитала и одобрила все черновые версии данной статьи. А. Тотолян участвовал в отборе и регистрации пациентов, а также заполнял и анализировал основную информацию и данные электронных Индивидуальных Регистрационных Карт во время этого исследования. Кроме того, А. Тотолян прочитал и одобрил все черновые версии данной рукописи в процессе её приготовления. И. Тузанкина участвовала в управлении проектом в клиническом центре Екатеринбурга, предоставляла инструкции всем участникам, заполняла формы, контролировала проведение исследования, а также курс лечения и его эффекты.

Раскрытие финансовых и конкурентных интересов

Е. Латышева участвовала в научных, исследовательских и образовательных проектах при поддержке компаний Octapharma, CSL Behring, Kedrion и R-pharm. Ю. Родина участвовала в научных, исследовательских и образовательных проектах при поддержке компаний Octapharma и CSL Behring. Л. Сизякина участвовала в научных, исследовательских и образовательных проектах при поддержке компаний Octapharma и CSL Behring. А. Тотолян участвовал в научных, исследовательских и образовательных проектах при поддержке компаний Octapharma, CSL Behring и Novartis. И. Тузанкина участвовала в научных, исследовательских и образовательных проектах при поддержке компаний Octapharma, CSL Behring, Kedrion и R-pharm. У авторов отсутствуют прочие значимые места работы или финансовые взаимодействия с какими-либо организациями или юридическими лицами, которые пересекались бы по финансовым интересам или вступали бы в конфликты финансовых интересов с рассматриваемым вопросом или с материалами, обсуждаемыми в данной рукописи, кроме указанных выше.

Мы хотели бы поблагодарить Г. Филатова из компании Springer Healthcare Communications, который составил общий дизайн данной рукописи и её первую черновую версию. Помощь в составлении научно-медицинского текста была оплачена компанией Octapharma Pharmazeutika Prod.Ges. m. b.H.

Этическое проведение исследования

Авторы подтверждают, что исследование проводилось согласно этическим принципам, изложенным в Хельсинкской Декларации, а также выпущенным в июле 1996 года гармонизированным трёхсторонним руководством по Надлежащей клинической практике (GCP) Международной конференции по гармонизации (ICH), в соответствии с Европейской Директивой 2001/20/ЕС, а также в соответствии с протоколом, всеми последующими значимыми поправками и действующими государственными законами, а также подтверждают, что протокол исследования и формы информированного согласия были одобрены центральным этическим комитетом и локальными независимыми этическими комитетами в каждом исследовательском центре. Все пациенты предоставляли письменное информированное согласие до начала участия в исследовании.

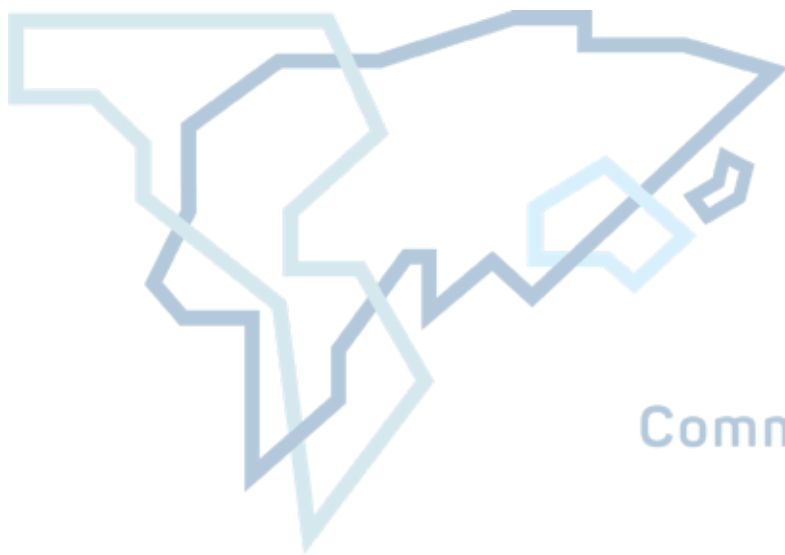
Открытый доступ

Данная статья распространяется на условиях международной лицензии Attribution-NonCommercial-NoDerivatives (с указанием авторства, на некоммерческое использование и без производных материалов) 4.0. С данной лицензией можно ознакомиться по ссылке <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Литературные источники

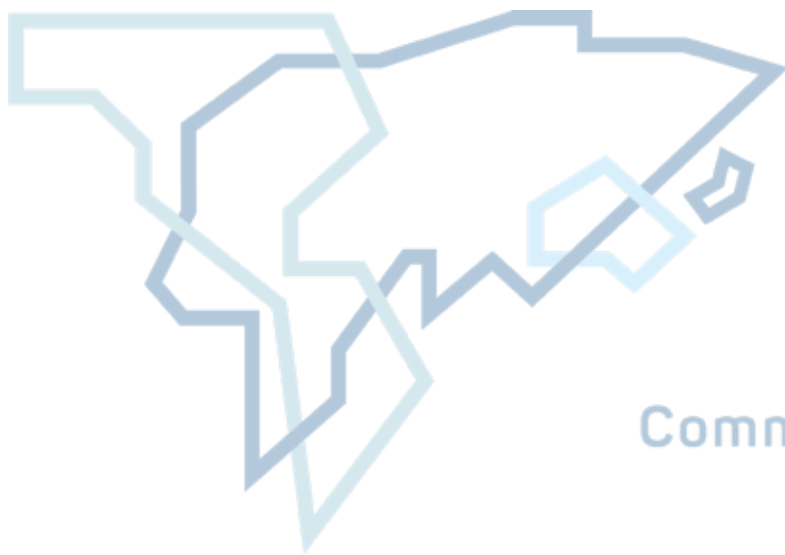
Работы, заслуживающие особого внимания, отмечены следующим образом: • представляют интерес; •• представляют существенный интерес

1. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W *et al.* International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J. Clin. Immunol.* 38(1), 96–128 (2018).
2. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK *et al.* Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 136(5), 1186–1205 e1181–1178 (2015).
- **Клинические практические руководства по выявлению и диагностике первичных иммунодефицитов (ПИД).**
3. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H *et al.* International Consensus Document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 4(1), 38–59 (2016).
- **Международное консенсусное заявление по общему вариabельному иммунодефициту Американской Академии алергологии, астмы и иммунологии, Европейской академии алергологии и клинической иммунологии, Всемирной организации по алергии, а также Американской коллегии алергологии, астмы и иммунологии.**
4. Gardulf A, Hammarström L. Subcutaneous administration of immunoglobulins: what are the advantages? *Clin. Immunother.* 6(2), 108–116 (1996).
- **Обобщены преимущества терапии препаратами иммуноглобулинов для подкожного введения у пациентов с первичными иммунодефицитами.**
5. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin. Immunol.* 112(1), 1–7 (2004).
6. Shabaninejad H, Asgharzadeh A, Rezaei N, Rezapoor A. A comparative study of intravenous immunoglobulin and subcutaneous immunoglobulin in adult patients with primary immunodeficiency diseases: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 12(5), 595–602 (2016).
- **Мета-анализ со сравнением эффективности и безопасности препаратов иммуноглобулинов для внутривенного и подкожного введения у взрослых пациентов с ПИД.**
7. Gardulf A. Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. *BioDrugs* 21(2), 105–116 (2007).
- **Обобщены результаты международных исследований препаратов иммуноглобулинов подкожного введения у взрослых пациентов и детей с ПИД.**
8. Cutaquig® [immunoglobulin (human) subcutaneous] 16.5% solution for injection (165 mg/ml) package insert. Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.M.B.H, Oberlaaer Strasse, Vienna, Austria (2018).
9. Cutaquig® [immune globulin subcutaneous (human) – hipp] 16.5% solution package insert. Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.M.B.H, Oberlaaer Strasse, Vienna, Austria (2017).
10. Gelbmann N, Zochling A, Pichotta A *et al.* Octanorm [Cutaquig®], a new immunoglobulin (human) subcutaneous 16.5% solution for injection (165 mg/ml) – biochemical characterization, pathogen safety, and stability. *Biologicals* 60, 60–67 (2019).
11. Kobayashi RH, Gupta S, Melamed I *et al.* Clinical efficacy, safety and tolerability of a new subcutaneous immunoglobulin 16.5% (octanorm [Cutaquig®]) in the treatment of patients with primary immunodeficiencies. *Front. Immunol.* 10, 40 (2019).
- **Исследование III фазы препарата Октанорм у взрослых и педиатрических пациентов с ПИД.**
12. Kuruvilla M, De La Morena MT. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 1(6), 573–582 (2013).
13. Hagan JB, Fasano MB, Spector S *et al.* Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency. *J. Clin. Immunol.* 30(5), 734–745 (2010).
14. Borte M, Kriván G, Derfalvi B *et al.* Efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20%: a Phase II/III study in Europe in patients with primary immunodeficiencies. *Clin. Exp. Immunol.* 187(1), 146–159 (2017).
15. Suez D, Stein M, Gupta S *et al.* Efficacy, safety, and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20% in patients with primary immunodeficiency diseases in North America. *J. Clin. Immunol.* 36(7), 700–712 (2016).
16. Rider NL, Kutac C, Hajjar J *et al.* Health-related quality of life in adult patients with common variable immunodeficiency disorders and impact of treatment. *J. Clin. Immunol.* 37(5), 461–475 (2017).



**CONTENT
ED
NET**

Communicating Medicine



CONTENT ED NET

Communicating Medicine