

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 29.01.2023
Принята к печати 27.02.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-92-97

Опыт применения иммуноглобулина для подкожного введения Хайцентра у пациентов с первичными иммунодефицитами

А.Я. Аведова, Ю.А. Родина, Д.В. Юхачева, В.И. Бурлаков, Е.В. Дерипапа, А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Аведова Асмик Яковлевна,
врач-аллерголог-иммунолог отделения
иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: asya.avedova95@mail.ru

Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов является базовой терапией у пациентов с дефектом антителообразования. Основной целью данной работы является оценка эффективности и безопасности заместительной терапии подкожным иммуноглобулином (ПКИГ) Хайцентра у пациентов с первичным иммунодефицитом (ПИД). Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Все пациенты и/или их законные представители подписали информированное согласие на проведение данного лечения. В исследование были включены 12 пациентов в возрасте до 18 лет с различными видами ПИД, ранее получавшие терапию внутривенным иммуноглобулином. Терапия ПКИГ проводилась еженедельно в дозе 0,1–0,15 г/кг за 1 введение путем подкожной инфузии с использованием техники введения “rapid push” («быстрые толчки»). Все пациенты получали терапию препаратом Хайцентра на протяжении не менее 3 мес. По результатам данного исследования не было зафиксировано ни одного случая развития тяжелого инфекционного процесса на терапии ПКИГ, концентрация иммуноглобулина G в крови через 3 мес терапии ПКИГ оказалась достоверно выше в сравнении с таковой на терапии внутривенным иммуноглобулином. Тяжелых нежелательных явлений на фоне терапии Хайцентром не отмечено. Применение препарата Хайцентра у детей с различными видами ПИД продемонстрировало безопасность и высокую эффективность.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, подкожный иммуноглобулин, Хайцентра, эффективность, безопасность

Аведова А.Я. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 92–7.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-92-97

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 29.01.2023

Accepted 27.02.2023

Experience with the use of Hizentra, an immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, in patients with primary immunodeficiency diseases

A.Ya. Avedova, Yu.A. Rodina, D.V. Yuxhacheva, V.I. Burlakov, E.V. Deripapa, A.Yu. Shcherbina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry
of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Immunoglobulin replacement therapy is the gold standard of treatment for patients with antibody deficiencies. We aimed to investigate the efficacy and safety of replacement therapy with subcutaneous immunoglobulin (SCIG) Hizentra in patients with primary immunodeficiencies. This study was approved by the Independent Ethics Committee and the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. All patients and/or their legal representatives gave informed consent for this treatment. In our study, 12 patients under 18 years of age with various forms of primary immunodeficiencies who had previously received intravenous immunoglobulin were switched to SCIG treatment to receive weekly infusions of Hizentra. Therapy SCIG was administered weekly at a dose of 0.1–0.15 g/kg by rapid push infusion. All patients received Hizentra for at least 3 months. None of the patients included in the study developed severe infections. Immunoglobulin G levels in blood after 3 months of SCIG therapy were significantly higher compared to those achieved on previous intravenous immunoglobulin therapy. There were no severe adverse events associated with Hizentra administration. Our study demonstrated Hizentra to be effective and safe for the treatment of children with various forms of primary immunodeficiencies.

Key words: primary immunodeficiency, subcutaneous immunoglobulin, Hizentra, efficacy, safety

Avedova A.Ya., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 92–7.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-92-97

Correspondence:
Asmik Ya. Avedova,
an allergist-immunologist at the Immunology
Department of the Dmitry Rogachev National
Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: asya.avedova95@mail.ru

Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой генетически детерминированные заболевания, связанные с дефектом одного или нескольких звеньев иммунной системы [1]. В настоящее время известно около 500 генетических дефектов, лежащих в основе ПИД [2]. Несмотря на то, что ПИД относятся к числу орфанных заболеваний (частота встречаемости 8 случаев на 100 тыс. населения), совокупность клинических проявлений, частота и тяжесть рецидивов инфекционного синдрома определяют эту проблему как весьма актуальную, в первую очередь для врачей-педиатров [3].

К числу наиболее распространенных форм ПИД относятся дефекты гуморального звена иммунного ответа (общая переменная иммунная недостаточность, X-сцепленная агаммаглобулинемия и др.). Нарушение антителообразования также лежит в основе большинства комбинированных иммунодефицитов [4]. Базовой терапией пациентов с дефицитом сывороточных иммуноглобулинов или нарушением специфического антителообразования является заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов. В международной практике в качестве основных эффективных терапевтических форм с 1980-х годов используют иммуноглобулины для внутривенного (ВВИГ) и подкожного введения (ПКИГ) [5].

По данным литературы, терапия ВВИГ и ПКИГ одинаково эффективна в снижении частоты инфекционных осложнений у пациентов с ПИД [6]. Однако, по результатам ряда клинических исследований, терапия ПКИГ имеет более стабильный фармакокинетический профиль и более благоприятный профиль безопасности [7–9]. Кроме того, возможность осуществлять инфузию ПКИГ самостоятельно в домашних условиях положительно влияет на качество жизни пациентов. При терапии ПКИГ исключены технические трудности, связанные со сложным венозным доступом, в особенности у пациентов детского возраста [7, 9].

Препарат Хайцентра (СиЭсЭл Беринг АГ, Швейцария) представляет собой 20% раствор человеческого иммуноглобулина класса G (IgG) для подкожного введения. Данный препарат является хорошо изученной подкожной формой иммуноглобулина [10].

Целью данного исследования является оценка эффективности и безопасности терапии препаратом Хайцентра у пациентов детского возраста с диагнозом ПИД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное проспективное моноцентровое открытое исследование одобрено независимым этическим

комитетом, утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Все пациенты и/или их законные представители подписали информированное согласие на проведение данного лечения.

Критериями включения пациентов в данное исследование являлись детский возраст, диагноз ПИД, поставленный на основании критериев ESID [11], предшествующее регулярное применение ВВИГ не менее 3 мес.

Все пациенты получали препарат Хайцентра еженедельно в дозе 0,1–0,15 г/кг за 1 введение путем подкожной инфузии с использованием техники “rapid push” («быстрые толчки») со средней скоростью инфузии 1–1,5 мл/мин. Пациенты были обучены технике введения в исследовательском центре и в дальнейшем осуществляли инфузии препарата в домашних условиях. Разовую дозу препарата рассчитывали путем деления предшествующей подобранной ежемесячной дозы ВВИГ (0,4–0,5 г/кг/мес) на кратность введений, которая в настоящем исследовании составляла 4 в 1 мес.

Анализ данных, включающий в себя пол, возраст, диагноз, частоту и тяжесть инфекционных осложнений, частоту применения антибактериальных препаратов, данные о наличии госпитализаций и их длительности, клинический и биохимический анализы крови, уровень IgG, данные физикального осмотра, развитие нежелательных явлений (НЯ) и/или серьезных НЯ, выполнялся на основании заполненных индивидуальных регистрационных карт.

В качестве основных критериев эффективности препарата Хайцентра оценивались следующие показатели: среднемесячное число бактериальных и вирусных инфекционных заболеваний, число и длительность лечебных курсов антибиотиков, число госпитализаций за период применения ВВИГ и ПКИГ.

В данном исследовании в качестве дополнительного критерия эффективности проводилась статистическая оценка повторных измерений (1 раз/мес) показателя IgG в крови пациентов с помощью дисперсионного анализа Friedman-ANOVA.

Основными параметрами безопасности являлись наличие и тяжесть НЯ, изменения основных жизненно важных показателей, патологические результаты лабораторных анализов. Под НЯ в данном исследовании понимались любые выявленные у пациента или субъекта клинического исследования неблагоприятные с медицинской точки зрения события, которые могли и не иметь причинно-следственной связи с применением лекарственного продукта. В этом исследовании ожидаемые локальные реакции в месте подкожного введения не считались НЯ.

Статистический анализ данных проводился в программах Excel и XLSTAT с помощью методов описательной статистики (медиана, среднее значение). Различия между сравниваемыми параметрами считались значимыми при $p < 0,1$. Доверительный интервал для частот и долей рассчитан по методу Уилсона. Обработка данных и анализ проводились с использованием программы NCSS, версия 11.0.3.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика когорты пациентов

В данное исследование были включены 12 пациентов со следующими видами ПИД: синдром Вискотта–Олдрича ($n = 3$), синдром Ниймеген ($n = 1$), синдром Диджорджи ($n = 1$), ПИД комбинированный ($n = 4$), дефект PI3K-дельта ($n = 1$), гипер-IgE-синдром ($n = 1$), гипер-IgM-синдром ($n = 1$). Возраст пациентов варьировал от 0,4 до 5,0 (медиана – 1,6) года. Распределение по полу составило: мужской/женский – 3/9. Медиана роста пациентов составила 72,8 см, массы тела – 8,9 кг (таблица).

Все пациенты получали терапию препаратом Хайцентра на протяжении не менее 3 мес: минимальный период лечения составлял 112 дней, максимальный – 720 дней. Средняя доза препарата за весь период исследования составила 0,11 г/кг/нед, а медиана (диапазон) – 0,1 (0,1–0,15) г/кг/нед. Всего за время исследования 12 пациентам было выполнено 192 инфузии препарата.

Эффективность

Основным критерием эффективности в данном исследовании являлось среднемесячное число случаев инфекционных заболеваний на фоне терапии препаратом Хайцентра, которое составило $0,05 \pm 0,12$. У 10 из 12 пациентов за время наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая инфекционных заболеваний. Развитие инфекционных эпизодов у 2 пациентов из данной когорты не требовало госпитализации в стационар и назначения антибактериальной терапии.

В качестве дополнительного критерия эффективности был изучен уровень IgG на фоне применения исследуемого препарата Хайцентра на протяжении 3 визитов с интервалом в 1 мес.

Среднее значение уровня IgG (мг/дл) при включении в исследование (на фоне терапии ВВИГ) составило $690,8 \pm 231,6$, в первый месяц наблюдения – $780,9 \pm 168,4$, во второй – $831,3 \pm 160,2$, в третий – $883,4 \pm 162,6$. Таким образом, отмечено постепенное увеличение уровня IgG на терапии ПКИГ. Концентрация IgG в крови через 3 мес терапии ПКИГ оказа-

Таблица

Общая характеристика пациентов

Table

General characteristics of the patients

Характеристика Characteristics	Значение Value
Число пациентов, n Number of patients, n	12
Пол, n (%): Sex, n (%): мужской male женский female	3 (25%) 9 (75%)
Этническая принадлежность, n (%): Ethnicity, n (%): европеоид caucasian монголоид asian	11 (91,67%) 1 (8,33%)
Возраст, медиана (диапазон), годы Age, median (range), years	1,6 (0,4–5,0)
Рост, медиана (диапазон), см Height, median (range), cm	72,8 (58,0–96,0)
Вес, медиана (диапазон), кг Weight, median (range), kg	8,9 (6,5–19,3)

лась достоверно выше в сравнении с таковой на терапии ВВИГ ($p = 0,06$) (рисунок 1).

Одной из задач данного исследования было выполнение сравнительной характеристики основных критериев эффективности на фоне терапии ВВИГ и исследуемого препарата Хайцентра.

Результаты сравнительного анализа позволили выявить статистически значимые различия между аналогичными по продолжительности периодами лечения ВВИГ и исследуемым препаратом Хайцентра. На фоне применения препарата Хайцентра в сравнении с терапией ВВИГ среднее количество инфекционных заболеваний в месяц, количество госпитализаций по причине инфекционных заболеваний и потребность в антибактериальной терапии были достоверно ниже ($p < 0,1$) (рисунок 2).

Безопасность

За период наблюдения в исследуемой группе пациентов НЯ, непосредственно связанных с применением препарата Хайцентра, не отмечено. При оценке данных физикального обследования и жизненно важных показателей было выявлено, что препарат не оказывает серьезного влияния на данные параметры и безопасен. Результаты дисперсионного анализа (Friedman-ANOVA) повторных измерений показателей клинического и биохимического анализов крови для группы пациентов, получавших лечение препаратом Хайцентра, не выявили статистически значимых различий во времени между совокупностью средних значений групп ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов у пациентов с нарушением антителопр-

дукции играет решающую роль в предотвращении тяжелых инфекционных осложнений, имеет важное социальное и экономическое значение в предупреждении роста медицинских и немедицинских затрат на терапию рецидивирующих инфекций и неинфекционных осложнений, неминуемо развивающихся без адекватного лечения [12]. Ранее по результатам анализа данных регистра ПИД на территории

Рисунок 1

Динамика концентрации IgG на терапии ВВИГ и на фоне применения исследуемого препарата. Каждая блочная диаграмма отображает медиану, нижний и верхний квартили (формируя прямоугольник), максимальное/минимальное наблюдение, которое ниже/выше $\pm 1,5$ -кратного межквартильного диапазона.

Figure 1

Changes in immunoglobulin G (IgG) levels while on therapy with intravenous immunoglobulin (IVIg) and the investigational drug. SCIG – subcutaneous immunoglobulin. Each box-plot shows median, lower and upper quartile (forming a rectangular), the maximum/minimum observations above or below $\pm 1.5 \times$ interquartile range.

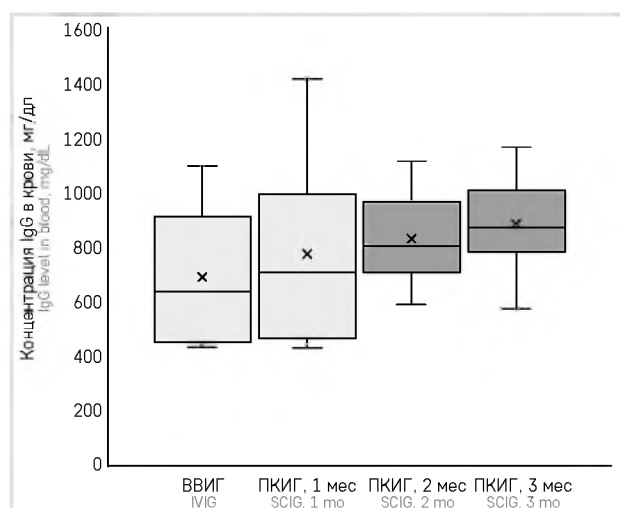


Рисунок 2

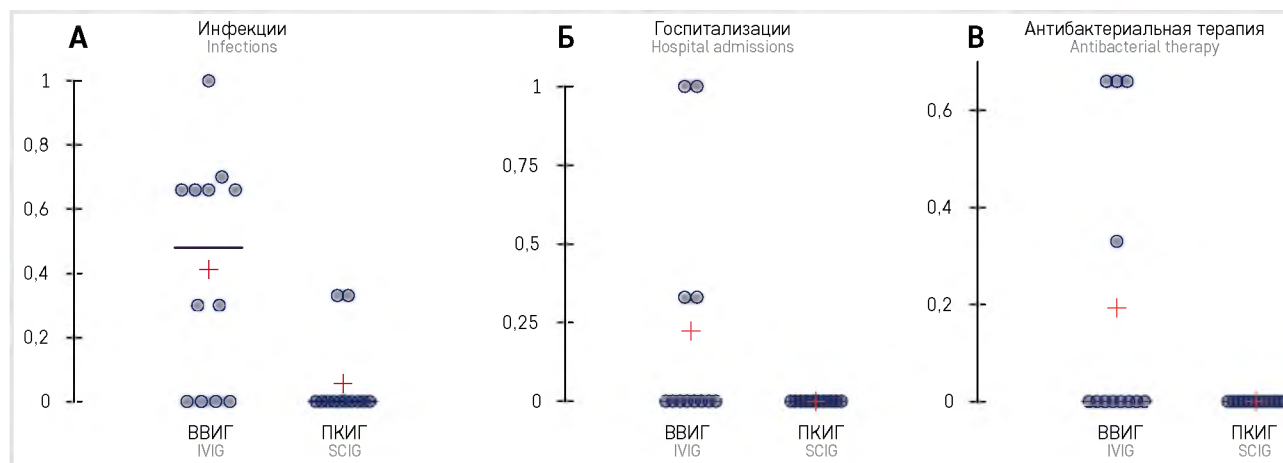
Оценка основных параметров эффективности на фоне терапии ВВИГ и ПККИГ

Среднее количество инфекционных заболеваний (А), госпитализаций (Б) и курсов лечебной антибактериальной терапии (В) на человека в месяц на фоне терапии ВВИГ и ПККИГ. Для всех параметров $p < 0,1$.

Figure 2

Evaluation of main efficacy parameters during treatment with IVIG and SCIG

An average number of infection episodes (A), hospital admissions (B), and courses of antibacterial therapy (B) per patient per month during treatment with IVIG and SCIG ($p < 0.1$ for all parameters).



Российской Федерации были продемонстрированы актуальность, клиническая необходимость и важные социальные аспекты проведения регулярной заместительной терапии ВВИГ пациентам с ПИД [13]. К настоящему времени опубликовано множество международных мультицентровых рандомизированных исследований, сообщающих о высокой эффективности и безопасности заместительной терапии препаратами ПККИГ у пациентов с ПИД [9, 14–17].

В данном исследовании нами описан первый на территории Российской Федерации опыт применения препарата Хайцентра у пациентов с ПИД детского возраста, ранее получавших терапию ВВИГ.

Результаты нашего исследования демонстрируют эффективность и безопасность препарата Хайцентра у пациентов детского возраста. По результатам данного исследования не было зафиксировано ни одного случая развития тяжелого инфекционного процесса, а средняя частота всех инфекционных эпизодов в месяц составила 0,05, что является основным критерием эффективности данной терапии.

Результаты настоящего исследования согласуются с данными других исследований препарата Хайцентра. Так, в проспективном открытом исследовании III фазы Nagan и соавт. [18], включавшем 49 пациентов с ПИД, ранее получавших ВВИГ, на терапии препаратом Хайцентра 20% не было зарегистрировано ни одного тяжелого инфекционного эпизода. В проспективном исследовании другого 20% ПККИГ – препарата Cuvitru (Takeda, Токио, Япония), проведенном в Европе с участием 49 пациентов с ПИД, частота подтвержденных тяжелых инфекционных эпизодов составила 0,022 на человека в год.

[19]. Еще в одном проспективном открытом исследовании фазы II/III препарата Cuvitru, проведенном в Северной Америке и включавшем 77 пациентов с ПИД, частота подтвержденных тяжелых инфекционных эпизодов составила 0,012 на человека в год [20], что согласуется с полученными нами данными.

Заместительная терапия ВВИГ на протяжении многих десятилетий является «золотым стандартом» ведения пациентов в ПИД. По результатам выполненной в данном исследовании сравнительной характеристики терапии ПКИГ и ранее проводившейся терапии ВВИГ у исследуемых пациентов было продемонстрировано, что на терапии ПКИГ частота инфекционных эпизодов не только сравнима, но и ниже, чем на терапии ВВИГ.

В литературе имеется множество сообщений о преимуществах терапии ПКИГ в сравнении с ВВИГ. По результатам метаанализа 24 рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивали эффективность и безопасность ВВИГ и ПКИГ у пациентов с ПИД, разница в уровнях IgG в сыворотке составила 0,336 (95% доверительный интервал 0,205–0,467; $p < 0,01$) [21]. В нашем исследовании уровень IgG на фоне терапии ПКИГ не только был сравним с таковым на фоне предшествующей терапии ВВИГ, но и имел тенденцию к постепенному повышению, хотя различия не достигли достоверных значений.

По данным литературы, при терапии ПКИГ по сравнению с ВВИГ наблюдается меньший риск возникновения системных НЯ [22]. Так, в упомянутом выше исследовании отношение шансов возникно-

вения НЯ составило 0,497 (0,180–1,371; $p = 0,1$). В данном исследовании нами также был продемонстрирован высокий профиль безопасности препарата Хайцентра и его преимущество в сравнении с терапией ВВИГ. Ни у одного пациента не было отмечено развития НЯ, связанного с введением препарата Хайцентра.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в рамках данного исследования было показано, что подкожное введение препарата Хайцентра 20% для заместительной терапии у пациентов с ПИД является безопасным и эффективным в отношении профилактики инфекционных осложнений и поддержания стабильного уровня IgG в сыворотке крови.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Avedova A.Ya. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9399-6534>

Rodina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

Yukhacheva D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9078-8206>

Burlakov V.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1267-9957>

Deripapa E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9083-4783>

Shcherbina A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

1. Picard C., Bobby Gaspar H., Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.L., Chatila T., et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 2018; 38 (1): 96–128.
2. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., Al-Herz W., Ailal F., Chatila T., et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* 2020; 40 (1): 66–81.
3. Mahlaoui N., Jais J., Brosselin P., Mignot C., Beaurain B., Brito C., et al. Prevalence of Primary Immunodeficiencies in France is underestimated. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140 (6): 1731–3.
4. Bonilla F.A., Barlan I., Chapel H., Costa-Carvalho B.T., Cunningham-Rundles C., Teresa de la Morena M., et al. International Consensus Document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4 (1): 38–59.
5. Gardulf A., Hammarstrom L. Subcutaneous administration of immunoglobulins: what are the advantages? *Clin Immunother* 1996; 6 (2): 108–16.
6. Shrestha P., Karmacharya P., Wang Z., Donato A., Joshi A.Y. Impact of IVIG vs. SCIG on IgG trough level and infection incidence in primary immunodeficiency diseases: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. *World Allergy Organ J* 2019; 12 (10): 100068.

7. Eltan S., Keskin O., Deveci M. Safety, efficiency, and treatment satisfaction in children with primary immunodeficiency receiving subcutaneous immunoglobulin treatment. *North Clin Istanbul* 2022; 9 (3): 228–34.
8. Gardulf A. Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. *BioDrugs* 2007; 21 (2): 105–16.
9. Latysheva E., Rodina Yu., Sizyakina L., Totolian A., Tuzankina I. Efficacy and safety of octanorm (cutaquir®) in adults with primary immunodeficiencies with predominant antibody deficiency: a prospective, open-label study. *Immunotherapy* 2020; 2 (5): 299–309.
10. Wasserman R.L. Hizentra for the treatment of primary immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10: 1293–307.
11. [Electronic resource]. URL: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>. Accessed 03.24.2023.
12. Смирнова И.Н., Родина Ю.А., Дери-папа Е.В., Роппельт А.А., Лаберко А.Л., Косачева Т.Г. и др. Фармакоэкономический анализ заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином у пациентов с первичными дефектами гуморального звена иммунитета. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2016; 15 (1): 66–71.
13. Мухина А.А., Абрамова И.Н., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Латышева Т.В., Латышева Е.А. и др. Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов у пациентов с первичными иммунодефицитами в Российской Федерации. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (4 приложение): 18–29.
14. Sarı G., Güven Bilgin B., Yılmaz E., Aytac G., Edeer Karaca N., Aksu G., Kutukculer N. Efficacy and quality of life assessment in the use of subcutaneous immunoglobulin treatment for children with primary immunodeficiency disorder. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2021; 53 (4): 177–84.
15. Anderson-Smiths C., Park M., Bell J., Mitchell S., Hartley L., Hawe E. Subcutaneous immunoglobulin use in immunoglobulin-naïve patients with primary immunodeficiency: a systematic review. *Immunotherapy* 2022; 14 (5): 373–87.
16. Kobayashi R.H., Mandujano J.F., Rehman S.M., Kobayashi A.L., Geng B., Atkinson T.P., et al. Treatment of children with primary immunodeficiencies with a subcutaneous immunoglobulin 16.5% (cutaquir® [octanorm]). *Immunotherapy* 2021; 13 (10): 813–24.
17. Jolles S., Rojavin M., Lawo J., Nelson R. Jr., Wasserman R., Borte M., et al. Long-Term Efficacy and Safety of Hizentra® in Patients with Primary Immunodeficiency in Japan, Europe, and the United States: a Review of 7 Phase 3 Trials. *J Clin Immunol* 2018; 38 (8): 864–75.
18. Hagan J.B., Fasano M.B., Spector S., Wasserman R.L., Melamed I., Rojavin M.A., et al. Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2010; 30 (5): 734–45.
19. Borte M., Krivan G., Derfalvi B., Gonzalez-Quevedo T., Grimbacher B., Jolles S., 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* 2017; 187 (1): 146–59.
20. Suez D., Stein M., Gupta S., Hussain I., Melamed I., Paris K., 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* 2016; 36 (7): 700–12.
21. 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* 2016; 12 (5): 595–602.
22. Gardulf A. Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. *BioDrugs* 2007; 21 (2): 105–16.