



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: IMUNOGLOBULINĂ UMANĂ NORMALĂ

INDICAȚII:

Terapie de substituție la:

- **adulți, adolescenți și copii (cu vârsta între 0 și 18 ani) cu sindroame de imunodeficiență primară cum sunt:**
 - **agamaglobulinemie și hipogamaglobulinemie congenitale,**
 - **imunodeficiență comună variabilă (IDCV),**
 - **imunodeficiență severă combinată,**
 - **deficite de subclasă IgG cu infecții recurente**
- **pacienți cu mielom sau leucemie limfatică cronică cu hipogamaglobulinemie secundară severă și infecții recurente**

Data depunerii dosarului

12.09.2017

Numărul dosarului

4496

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: IMUNOGLOBULINĂ UMANĂ NORMALĂ

1.2. DC GAMMANORM 165 mg/ml soluție injectabilă

1.3 Cod ATC: J06BA01

1.4. Data eliberării APP: 26.05.2015

1.5. Deținătorul APP: OCTAPHARMA (IP) LIMITED - MAREA BRITANIE

1.6. Tip DCI: nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului, conform CaNaMed

Forma farmaceutică	Soluție injectabilă
Concentrația	250 mg
Calea de administrare	Subcutanată sau intramusculară în situații excepționale când nu este posibilă administrarea subcutanată
Mărimea ambalajului	1. Cutie x 10 flacoane din sticlă x 6 ml soluție inject. 2. Cutie x 1 flacon din sticlă x 20 ml soluție inject. 3. Cutie x 10 flacoane din sticlă x 20 ml soluție inject. 4. Cutie x 1 flacon din sticlă x 48 ml soluție inject. 5. Cutie x 10 flacoane din sticlă x 48 ml soluție inject. 6. Cutie x 1 flacon din sticlă x 12 ml soluție inject. 7. Cutie x 10 flacoane din sticlă x 12 ml soluție inject. 8. Cutie x 1 flacon din sticlă x24 ml soluție inject. 9. Cutie x 10 flacoane din sticlă x24 ml soluție inject.

1.8. Prețul – Conform Canamed versiunea publicată în 13/03/2017

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>ambalaj</u> (lei)	1. 1871.46 lei 2. 671.06 lei 3. 6072.89 lei 4. 1511.34 lei 5. 14475.76 lei 6. 430.98 lei 7. 3672.08 lei 8. 791.10 lei 9. 7273.31 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>unitatea terapeutică</u> (lei)	1. 187.14 lei/flacon 2. 671.06 lei/flacon 3. 607.28 lei/flacon 4. 1511.34 lei/flacon 5. 1447.57 lei/flacon 6. 430.98 lei/flacon 7. 367.21 lei/flacon 8. 791.10 lei/flacon 9. 727.33 lei/flacon



1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Gammanorm 165 mg/ml (vers. mai 2015)

Indicații terapeutice	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
1. Terapie de substituție la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta între 0 și 18 ani) cu sindroame de imunodeficiență primară cum sunt: - agamaglobulinemie și hipogamaglobulinemie congenitale, - imunodeficiență comună variabilă (IDCV), - imunodeficiență severă combinată, - deficite de subclasă IgG cu infecții recurente. 2. Terapie de substituție la pacienți cu mielom sau leucemie limfatică cronică cu hipogamaglobulinemie secundară severă și infecții recurente.	<u>Adulți:</u> Schema de administrare s.c. trebuie să atingă și să asigure o concentrație susținută de IgG. Doza de încărcare trebuie să fie cel puțin 0,2-0,5g/kg. După atingerea stării de echilibru a concentrațiilor de IgG, se administrează doze de întreținere la intervale repetate, pentru a atinge o doză lunară totală de 0,4-0,8g/kg. Trebuie determinate concentrațiile plasmatice minime în vederea ajustării dozelor și a intervalului dintre administrări. <u>Copii și adolescenți (cu vârsta între 0 și 18 ani):</u> Se recomandă determinarea concentrațiilor plasmatice minime în vederea ajustării dozei și a intervalului dintre administrări. După atingerea stării de echilibru a concentrațiilor IgG, dozele de întreținere sunt de: 80 până la 100 mg/kg și săptămână, pentru a obține o doză totală lunară de 0,4-0,8 g/kg.	Tratament cronic.

2. NECESITATEA TERAPIEI PENTRU SINDROAMELE DE IMUNODEFICIENȚĂ PRIMARĂ ÎN ROMÂNIA

Imunodeficiențele primare sunt afecțiuni rare dar potențial fatale, pentru care autoritățile române organizează anual evenimente de informare cu privire la diagnosticarea și tratarea acestor maladii prin îngrijiri medicale de specialitate [2].

În România, un real succes a fost realizat prin includerea imunodeficiențelor primare în Programul Național de Boli Rare începând cu anul 2011. În cadrul acestuia Ministerul Sănătății asigură terapia de substituție cu imunoglobuline intravenoase, adresată pacienților cu deficite de tip umoral (sinteză scăzută/absentă de anticorpi). Casa Națională de Asigurări de Sănătate finanțează asigurarea în ambulatoriu și în spital, prin farmaciile cu circuit închis a medicamentelor specifice pentru tratamentul



bolnavilor cu sindrom de imunodeficiență primară. Conform informațiilor prezentate pe site-ul oficial al CNAS, au fost identificați 219 bolnavi diagnosticați cu sindrom de imunodeficiență primară iar costul mediu al terapiei anuale pentru fiecare pacient este 25 081 lei/an [3]. Precizăm că în prezent prin acest program sunt disponibile numai imunoglobuline cu administrare intravasculară.

Asociația Română a Pacienților cu Imunodeficiențe Primare (ARPID) a fost înființată în anul 2010 și de atunci se implică activ în vederea îmbunătățirii calității vieții bolnavilor cu această patologie.

În România nu există date statistice exacte, dar peste 500 de persoane sunt diagnosticate cu diferite forme de imunodeficiențe primare. În anumite situații această afecțiune ar putea fi subdiagnosticată din cauza lipsei de centre specializate și a metodelor specifice.

Următorul obiectiv stabilit de Ministerul Sănătății în ceea ce privește sindromul imunodeficienței primare este terapia cu imunoglobuline care se pot administra subcutanat, ceea ce ar oferi pacienților români posibilitatea și avantajul terapiei la domiciliu.

3. GENERALITĂȚI PRIVIND IMUNODEFICIENȚA PRIMARĂ

Deficitele imune primare/genetice constituie un domeniu complex, fiind considerate boli rare (care afectează mai puțin de unul din cinci mii de indivizi). Imunodeficiențele primare (IDP) cuprind peste 300 de boli rare, cronice, multe dintre ele cu potențial fatal care au în comun afectarea unei componente a sistemului imun, aceasta fiind disfuncțională sau absentă în totalitate. La nivel mondial, incidența acestor afecțiuni variază, fiind estimată la 3–72 de cazuri la 100.000 de locuitori [5].

3.1. Etiologie

Cauzele de apariție sunt diverse mutații sau deleții ale genelor răspunzătoare de funcționalitatea normală a promotorilor imuni. De obicei prezența acestora este identificată în copilărie, dar există și situații în care acestea sunt diagnosticate la vârsta adultă. IDP nu sunt contagioase. Pentru că sistemul lor imun un funcționează normal, pacienții cu IDP sunt mai predispuși la infecții severe, greu de tratat cauzate de microorganisme neobișnuite și nu sunt influențate de anotimp.

Tabloul clinic este extrem de polimorf [4,5]: de la infecții frecvente, rezistente la tratament, severe, la modificări morfologice. Infecțiile prezintă o tendință de recurență, evoluție cronică, cu localizare în special cutanată, orofaringiană (sinusuri, gât, urechi), pulmonară, cerebrală, urinară sau gastrointestinală. Alteori, manifestările iau forma unor fenomene autoimune, alergii, boli inflamatorii intestinale, limfoproliferații și inflamații granulomatoase, acestea putând fi primele semne de imunodeficiență primară în aproape 20% din cazuri.

3.2. Tipuri de imunodeficiențe

Conform observațiilor profesorului Mihăescu, publicate în anul 2003 [4] în cartea sa intitulată *Imunologie și Imunochimie*, maladiile cu substrat imunitar sunt heterogene prin expresia lor imunologică-clinică și prin mecanismele celulare și moleculare implicate.

Imunodeficiențele pot fi *înăscute* (primare) sau *dobândite* (secundare) și se datorează:

- *defecte genetice intrinsece* ale celulelor limfoide, care produc erori ale diferitelor trepte de maturare celulară; consecința este absența limfocitelor din organele limfoide și din circulație; deficiența poate fi



cauzată de lipsa unor enzime esențiale pentru metabolismul celulei (de exemplu, metabolismul purinelor);

- *deleții ale genelor* care codifică unele izotipuri de lanț greu (H) care cauzează deficiențe selective ale claselor de imunoglobuline;
- *slabei dezvoltări a mediului necesar diferențierii* și maturării celulelor limfoide (timus, GALT);
- *perturbării mecanismelor reglatoare* ale celulelor Th și Ts, care controlează răspunsul imun mediat celular și humoral;
- *catabolizării imunoglobulinelor* cu o rată excesivă, sau din cauza pierderii imunoglobulinelor din sânge și din secreții, deși celulele limfoide și imunoglobulinele sunt normale sub aspect numeric și respectiv, cantitativ;

Aproximativ 50% din imunodeficiențe sunt determinate de sinteza deficitară a anticorpilor, 10% sunt imunodeficiențe celulare, 20% sunt imunodeficiențe combinate, 18% sunt deficiențe ale fagocitelor și 2% sunt deficiențe ale proteinelor complementului.

Imunodeficiențele pot fi înăscute și dobândite.

- I. **Imunodeficiențele înăscute (primare)** au fost descoperite de O. Bruton (1952), odată cu descrierea *agamaglobulinemiei* și *hipogagamaglobulinemiei* infantile sex-lincată. Pacienții rămân asimptomatici în primele luni de viață, după vârsta de 5-6 luni, sunt foarte sensibili la infecțiile tegumentare cu bacterii piogene și la infecții ale tractului respirator cu streptococi, meningococi, *H. influenzae*.

Disgamaglobulinemiile selective se caracterizează prin incapacitatea sintezei unui anumit izotip imunoglobulinic. Se cunosc deficiențe selective ale IgM, IgA sau ale IgM și IgA, IgA și IgG, IgM și IgG.

Deficiențele IgA se asociază cu o frecvență crescută a infecțiilor tractului digestiv și respirator, iar deficiențele sintezei IgG și IgM se însoțesc cu creșterea sensibilității față de infecțiile tegumentare cu bacterii piogene: *Streptococcus*, *Staphylococcus*.

Agama-, hipogama- și disgamaglobulinemiile selective se ameliorează net, prin administrarea intravenoasă a gamaglobulinelor.

Pacienții manifestă sensibilitate înaltă față de infecțiile virale, față de bacteriile intracelulare sau față de infecția fungică cu *Pneumocystis carinii*.

Imunodeficiența severă combinată (SCID) se caracterizează prin deficitul imunității celulare dar și umorală cauzată de absența celulelor stem de origine a limfocitelor. Lipsesc limfocitele T, B și granulocitele, datorită hipoplaziei generalizate a țesutului reticular hematopoetic. Organele limfoide secundare sunt hipoplazice, iar timusul este absent. Lipsesc imunoglobulinele serice.

Pentru restabilirea funcției imunitare se impune *transplantul măduvei osoase*.

- II. **Imunodeficiențele dobândite (secundare)** cuprind diverse maladii, datorate afectării directe sau indirecte a funcției imunitare [4].

Imunodeficiențele dobândite pot fi cauzate de hipercatabolismul imunoglobulinelor, manifestat prin hipoproteinemie.

Imunodeficiențele dobândite pot fi determinate de *pierderea excesivă* a imunoglobulinelor, la nivelul tractului urinar (consecința unor defecte renale glomerulare, disfuncții tubulare sau a unor defecte combinate) sau gastrointestinal (la nivelul vaselor limfatice).



Cele mai multe patologii diagnosticate la nivel gastrointestinal nu induc hipogamaglobulinemie, cu excepția *limfangiectaziei intestinale*.

Alte cauze ale imunodeficiențelor [4]:

- deficiența *fierului* determină candidoza mucocutanată cronică; deficiența *zincului* supresează funcția celulelor T și predispune la infecții oportuniste; deficiența de *seleniu* afectează celulele T și predispune la infecții;
- *medicamentele citotoxice* și *imunosupresoare*, utilizate în tratamentul malignităților, al inflamațiilor și în imunosupresia pacienților cu transplant de organe, deprimă funcția imunitară celulară și humorală, iar neutropenia predispune la infecții cu bacterii Gram negative și la infecții fungice;
 - compuși *steroidici* utilizați în tratamentul maladiei reumatismale,
 - *ciclofosfamida* și *azatioprina*, folosite în tratamentul neoplaziilor, după administrare prelungită, deprimă imunitatea mediată celular, dar și nivelul seric al imunoglobulinelor;
- *deficiența renală* sau *hepatică* are ca efect acumularea substanțelor toxice în organism, cu efect supresor asupra reactivității imunitare;
- dezechilibrul *endocrin*, cu producerea în exces a cortizonului suprarenalian (în maladia Cushing) este asociat cu imunodeficiență;
- stările neoplazice, în special cele care afectează sistemul imunocitar, monocitar sau granulocitar induc un deficit al funcției imunitare:
 - în maladia Hodgkin – neoplazia liniei monocitare a ganglionilor limfatici – se instalează deficiența imunității mediate celular, dar imunitatea humorală este normală,
 - în alte malignități, efectele neoplaziei asupra sistemului imunitar, nu s-au putut disocia de efectele provocate de cașexie,
 - mielomul multiplu (tumoră plasmocitară localizată în măduva osoasă) este însoțit de scăderea cantitativă severă a tuturor claselor de imunoglobuline normale și astfel se produc deficiențe ample ale imunității humorale, dar imunitatea celulară rămâne normală.

3.3.Tratament

Terapia urmărește îmbunătățirea parametrilor funcționali ai sistemului imun prin substituția componentei deficitare sau stimularea activității imune și trebuie inclusă într-un protocol bine stabilit în care să fie specificate metodele de prevenire a complicațiilor imediate sau tardive. Opțiunile terapeutice ținesc deficitul imun specific și includ [2,5]:

- ◆ transplantul de măduvă/celule stem,
- ◆ refacerea imunoglobulinelor,
- ◆ antibiotice preventiv/suportiv,
- ◆ măsuri strategice pe termen lung pentru managementul apariției bolilor autoimune sau a diverselor malignități.

Terapia genică, încă într-o formă incipientă, a înregistrat totuși succese importante în diverse forme, de exemplu în defectul adenozin-deaminazei, o formă severă de imunodeficiență primară combinată (SCID). Deși terapia cu celule stem și transplantul medular sunt proceduri standard la copiii cu forme severe de imunodeficiență, acestea sunt considerate proceduri experimentale la pacienții adulți.



Imunoglobulinele, ca tratament de substituție, recunosc microorganismele și facilitează neutralizarea acestora de către sistemul imun. Cele mai multe IDP determina corpul să producă prea puține imunoglobuline, în unele cazuri, deloc.

Substituția cu imunoglobuline este principalul tratament al acestor boli, deoarece protejează organismul de numeroase infecții și reduc simptomele autoimune. Imunoglobulinele sunt folosite pentru tratamentul a numeroase IDP, cum ar fi:

- imunodeficiența comună variabilă,
- agamaglobulinemia X-linkată,
- sindromul hiper IgM X linkat,
- sindromul Wiskott- Aldrich,
- imunodeficiența combinată severă (IDCS).

Tratamentul trebuie administrat regulat (protecția fiind temporară), în general, toată viața. Imunoglobulinele se administrează parenteral, pe cale intravenoasă sau subcutană.

Avantajul principal al terapiei IV este că permite administrarea unei doze mari de imunoglobuline ceea ce permite repetarea tratamentului doar la 3-4 săptămâni. Dezavantajul este că administrarea trebuie realizată în spital sau acasa dar sub supravegherea unei asistente. Unii pacienți prezintă efecte adverse și se pot simți rău în timpul sau după perfuzie.

Imunoglobulinele pot fi administrate și subcutanat, la nivelul brațului, abdomenului sau coapsei, folosind un ac special cuplat la o 'pompa' portabilă (injectomat) sau seringă – 'tehnica sub presiune'.

Tratamentul durează doar 1-2 ore (comparativ cu aproape 4 ore iv), dar se administrează o dată sau de mai multe ori pe săptămână. Pacienții își pot administra singuri imunoglobulinele, conform unui grafic al dozelor și a un jurnal al administrărilor.

Deși substituția cu imunoglobuline protejează organismul de multe infecții comune sau grave, nu previne toate infecțiile, de aceea sunt necesare măsuri de precauție împotriva infecțiilor, cum ar fi o igiena corespunzătoare sau, în unele cazuri, tratament cu antibiotice.

Cei mai mulți pacienți nu prezintă efecte secundare severe în urma tratamentului cu imunoglobuline. Au fost raportate următoarele reacții adverse:

- cefalee,
- amețeli,
- febră,
- frisoane,
- greață,
- vomă,
- dureri musculare sau de spate.

Efecte secundare severe ca meningita 'aseptică', anemia hemolitică, evenimentele tromboembolice (dezvoltarea de cheaguri de sânge, de exemplu la inima, creier sau plămâni) și reacțiile alergice severe sunt foarte rare. Aceste efecte secundare apar mai rar în cazul administrării pe cale subcutanată decât intravenoasă.

Administrarea sc cauzează adesea tumefacție și durere la locul injectării.

Tratamentul cu imunoglobuline are un istoric excelent de siguranță [5].

Deși produsele biologice prezintă uneori un risc minim de infestare cu viruși, în cazul imunoglobulinelor, riscul este redus de o atentă selecție a donatorilor de plasmă.



Alte tratamente care se pot administra includ:

- factorul stimulant de creștere a coloniilor de granulocite (G-CSF),
- interferonul gamma,
- PEG-adenozin deaminaza (ADA),
- terapia genică: implică corectarea genelor defecte în celulele stem ale pacientului. Aceasta terapie este în curs de evaluare și a fost folosită doar pentru a trata anumite forme severe de IDP, ale caror gene deficitare au fost identificate, cum ar fi BGC și IDCS;
- fizioterapie, dacă plămânii au fost afectați de infecții ale căilor respiratorii inferioare,
- steroizi dacă apar probleme autoimune cum ar fi artrita.

4. Statusul medicamentului cu DCI Imunoglobulină Umană Normală în statele membre UE

Medicamentul cu DCI Imunoglobulină Umană Normală a fost evaluat tehnic de autoritatea competentă din Franța care a considerat că prezintă un **beneficiu terapeutic important** ca terapie de substituție la:

- adulți, adolescenți și copii (cu vârsta între 0 și 18 ani) cu sindroame de imunodeficiență primară cum sunt:
 - agamaglobulinemie și hipogamaglobulinemie congenitale,
 - imunodeficiență comună variabilă (IDCV),
 - imunodeficiență severă combinată,
 - deficite de subclasă IgG cu infecții recurente și
- pacienți cu mielom sau leucemie limfatică cronică cu hipogamaglobulinemie secundară severă și infecții recurente.

Medicamentul nu a demonstrat un beneficiu terapeutic suplimentar (ASMR V) [6].

Autoritățile competente din Marea Britanie și Germania nu au evaluat tehnic acest produs medicamentos.

Medicamentul este rambursat în 21 state membre ale Uniunii Europene, procentul de compensare fiind de 100%: Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Croația, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Republica Slovacia, Slovenia, Ungaria.

5. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
DCI noi derivate plasmatică pentru tratamentul bolilor rare pentru care DCI este singura alternativă terapeutică	80
TOTAL PUNCTAJ	80

6. CONCLUZIE

Conform Ord.M.S. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Imunoglobulină umană normală**, întrunește punctajul de admitere necondiționată în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.



7. RECOMANDARE DETM

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI *Imunoglobulină umană normală* indicat ca terapie de substituție la:

- *adulți, adolescenți și copii (cu vârsta între 0 și 18 ani) cu sindroame de imunodeficiență primară cum sunt:*
 - *agamaglobulinemie și hipogamaglobulinemie congenitale,*
 - *imunodeficiență comună variabilă (IDCV),*
 - *imunodeficiență severă combinată,*
 - *deficite de subclasă IgG cu infecții recurente și*
- *pacienți cu mielom sau leucemie limfatică cronică cu hipogamaglobulinemie secundară severă și infecții recurente.*

8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului *GAMMANORM 165 mg/ml soluție injectabilă*, versiunea aprobată în mai 2015;
2. Deleanu D., Feldrihan V., *Imunodeficiențele sunt rare dar potențial fatale*, *Viața Medicală* nr. 47 (1453) publicată în 05.12.2017;
3. www.cnas.ro;
4. Mihăescu G., *Imunologie și imunochimie*, Ed. Univ. București 2013;
5. International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies, IPOPI, *Imunodeficiențele primare – Tratatamentul imunodeficientelor primare: un ghid pentru pacienți și familiile acestora (Editia I)*, Ianuarie 2012, www.ipopi.org;
6. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, Avis du 6 juillet 2005, 12 septembre 2007 et 01 octobre 2014.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

