MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: IMUNOGLOBULINĂ UMANĂ NORMALĂ

INDICAȚIE: ***terapie de substituție la adulți, adolescenți și copii (0-18 ani) în Imunodeficiențe secundare (IDS) la pacienții care suferă de infecții grave sau recurente, cu tratament antimicrobian ineficient și, fie cu insuficiență confirmată de anticorpi specifici (PSAF)*, fie cu un nivel de IgG seric de < 4 g/l***

Data depunerii dosarului	**07.04.2021**
Numărul dosarului	**7142**

Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin includerea unui segment populaţional

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Imunoglobulină umană normală

1.2. DC: HyQvia 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată

1.3. Cod ATC: J06BA01

1.4. Data eliberării APP: 16 mai 2013

1.5. Deținătorul de APP: Baxalta Innovations GmbH, Austria

1.6. Tip DCI: cunoscut

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

Forma farmaceutică	**soluţie perfuzabilă**
Concentraţie	100 mg/ml
Calea de administrare	subcutanata
Mărimea ambalajului pentru HyQvia 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată Mărimea de ambalaj nr. 1 Cutie cu 1 flac. din sticlă prevăzut cu dop x 50 ml soluţie imunoglobulina umană normală (IG 10%) + 1 flac. din sticlă prevăzut cu dop x 2,5 ml soluţie hialuronidaza umană recombinată (rHuPH20)	Mărimea ambalajului pentru HyQvia 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată Mărimea de ambalaj nr. 1 Cutie cu 1 flac. din sticlă prevăzut cu dop x 50 ml soluţie imunoglobulina umană normală (IG 10%) + 1 flac. din sticlă prevăzut cu dop x 2,5 ml soluţie hialuronidaza umană recombinată (rHuPH20)
Mărimea de ambalaj nr. 2	Cutie cu 1 flac. din sticlă prevăzut cu dop x 25 ml soluţie imunoglobulina umană normală (IG 10%) + 1 flac. din sticlă prevăzut cu dop x 1,25 ml soluţie hialuronidaza umană recombinată (rHuPH20)
Marimea de ambalaj nr. 3	Cutie cu 1 flac. din sticlă prevăzut cu dop x 100 ml soluţie imunoglobulina umană normală (IG 10%) + 1 flac. din sticlă prevăzut cu dop x 5 ml soluţie hialuronidaza umană recombinată (rHuPH20)

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 cu ultima completare

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru HyQvia 100 mg/ml soluţie perfuzabilă pentru administrare subcutanată Marimea de ambalaj nr. 1	**1.350,38 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitate terapeutică pentru HyQvia 100 mg/ml soluţie perfuzabilă pentru administrare subcutanată Marimea de ambalaj nr. 1	**1.350,38 lei**

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru HyQvia 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată Marimea de ambalaj nr. 2	**707,40 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitate terapeutică pentru HyQvia 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată Marimea de ambalaj nr. 2	**707,40 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru HyQvia 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată Marimea de ambalaj nr. 3	**2.638,38 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitate terapeutică pentru HyQvia 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată Marimea de ambalaj nr. 3	**2.638,38 lei**

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP HyQvia 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată:

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Terapie de substituție la adulți, adolescenți și copii (0-18 ani) în Imunodeficiențe secundare (IDS) la pacienții care suferă de infecții grave sau recurente, cu tratament antimicrobian ineficient și, fie cu insuficiență confirmată de anticorpi specifici (PSAF)*, fie cu un nivel de IgG seric de < 4 g/l	În terapia de substituție este posibil să fie necesar ca doza să fie individualizată pentru fiecare pacient, în funcție de farmacocinetică și răspunsul clinic. Este posibil ca doza bazată pe greutatea corporală să necesite ajustări în cazul pacienților subponderali sau supraponderali. Terapia de substituție în cazul sindroamelor de imunodeficiență primară: - Pacienți la care nu s-a administrat anterior tratament cu imunoglobuline Doza necesară pentru a atinge concentrația minimă de 6 g/l este cuprinsă în intervalul de valori de 0,4-0,8 g/kg corp/lună. Intervalul de administrare pentru menținerea unor concentrații plasmatice constante variază între 2 și 4 săptămâni - Pacienții tratați anterior cu imunoglobulină administrată intravenos În cazul pacienților care trec direct de la administrarea intravenoasă de imunoglobulină sau la care s-a administrat anterior intravenos o doză de imunoglobulină la care se poate face referire, medicamentul trebuie administrat în aceeași doză și cu aceeași frecvență ca și tratamentul anterior cu imunoglobulină administrată intravenos. În cazul în care pacienții erau tratați conform unei scheme de administrare la interval de 3 săptămâni, creșterea intervalului la 4 săptămâni se poate face prin administrarea a unor doze echivalente per săptămână. - Pacienții tratați anterior cu imunoglobulină administrată subcutanat În cazul pacienților la care se administrează în prezent imunoglobulină subcutanat, doza	Nu este menționată durata medie a tratamentului.

	inițială de HyQvia este identică cu cea utilizată în tratamentul subcutanat, dar poate fi ajustată pentru un interval de 3 sau 4 săptămâni. Prima perfuzie de HyQvia trebuie efectuată la o săptămână după ultimul tratament cu imunoglobulină efectuat.	

Alte informații din RCP HyQvia 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată:
Copii și adolescenți
Dozele la copii și adolescenți (0-18 ani) nu diferă de cele pentru adulți, deoarece dozele în fiecare indicație sunt exprimate în funcție de greutate și sunt ajustate în funcție de evoluția clinică a afecțiunilor.

1.10. Compensare actuală

În H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultimele modificari si completari, medicamentul cu DCI Imunoglobulină umană normală este inclus în SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%, SECŢIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc. Medicamentul este poziționat la nr. 82 cu adnotarea specifică tratamentelor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii şi care pot fi administrate şi în regim de spitalizare de zi.

În O.M.S./CNAS nr. 564/499/2021 actualizat cu ultima completare, protocolul aferent DCI Imunoglobulină umană normală este următorul:

,, Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 116, cod (J06BA01): DCI IMUNOGLOBULINA UMANĂ NORMALĂ

DEFINIŢIA AFECŢIUNII:
• sindroame de imunodeficienţă primară:
- agamaglobulinemie şi hipogamaglobulinemie congenitale
- imunodeficienţă comună variabilă (IDCV)
- imunodeficienţă severă combinată
- deficite de subclasă IgG
- deficite anticorpice specifice
CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:
• Terapie de substituţie la adulţi, adolescenţi şi copii (cu vârsta între 0 şi 18 ani) cu sindroame de imunodeficienţă primară cum sunt:
- agamaglobulinemie şi hipogamaglobulinemie congenitale
- imunodeficienţă comună variabilă (IDCV)
- imunodeficienţă severă combinată
- deficite de subclasă IgG cu infecţii recurente
- deficite anticorpice specifice
SELECŢIA PACIENŢILOR
Orice pacient, indiferent de vârstă, diagnosticat cu imunodeficienţă primară care necesită substituţie cu imunoglobulină poate fi considerat candidat pentru administrarea subcutanată.
Administrarea subcutanată a imunoglobulinei este recomandată la pacienţii care:
- au prezentat reacţii adverse severe la administrarea intravenoasă
- au abord venos dificil

- administrarea intravasculară oferă fluctuaţii mari ale nivelelor serice de imunoglobulină, şi în consecinţă prezintă infecţii frecvente şi/sau necesită administrare mai frecventă

- prezintă manifestări clinice care fac dificilă deplasarea la spital

- au o profesie sau un regim de viaţă care nu permite prezenţa lunară la spital pentru administrarea intravasculară

- solicită această cale de administrare

Alegerea administrării subcutanate se face de comun acord între medicul curant cu experienţă în tratamentul imunodeficienţelor primare şi pacient/părintele sau tutorele legal al pacientului şi numai după ce pacientul/îngrijitorul pacientului a dovedit că este eligibil pentru acest tip de tratament.

Eligibilitatea pacientului

Pacientul sau cel care îngrijeşte pacientul trebuie să fie capabil din punct de vedere fizic şi psihologic să administreze imunoglobulina subcutanată (IgSC). Pentru aceasta, pacientul/îngrijitorul trebuie:

- Să înţeleagă şi să respecte importanţa depozitării şi manipulării corecte a medicamentului

- Să înţeleagă şi să respecte care este echipamentul necesar pentru transportul IgSC

- Să deprindă modul de utilizare a materialelor consumabile (ace, catetere, seringi)

- Să ştie să aleagă locul corect pentru administrare şi să efectueze corect administrarea IgSC

- Să înţeleagă corect doza care trebuie administrată

- Să respecte regulile de asepsie

- Să ştie să insere acul, să verifice prezenţa sângelui şi ce trebuie făcut în acest caz

- Să noteze informaţiile legate de administrare (doza, locul de administrare şi numărul acestora, timp de administrare)

- Să înţeleagă metoda "împingerii" ca metodă alternativă în cazul în care pompa nu poate fi folosită

- Să ştie ce efecte adverse pot apărea şi ce trebuie făcut în cazul apariţiei lor

- Să înţeleagă importanţa notării şi raportării efectelor adverse legate de tratament

- Să revină la timp în clinică pentru evaluare şi pentru a ridica prescripţia medicală ce se va elibera prin farmacia unităţii sanitare prin care se derulează programul

Contraindicaţii ale administrării IgSC

- Anafilaxie sau reacţii sistemice severe la administrarea de imunoglobulină

- Leziuni cutanate extinse (psoriazis, eczemă)

- Trombocitopenie severă cu manifestări hemoragice

- Afectarea capacităţii de a înţelege

- Dexteritate manuală scăzută, tremor, scăderea capacităţii de prehensiune, vedere mult scăzută

Încetarea administrării IgSC

- la cererea pacientului/tutorelui legal

- pacient necompliant

- evoluţie nefavorabilă a bolii în ciuda administrării corecte a IgSC

- reacţii severe la locul de administrare

- unul sau mai multe criterii menţionate la contraindicaţii ale administrării IgSC

TRATAMENT:

Tratamentul trebuie iniţiat şi monitorizat sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul imunodeficienţei.

Administrarea subcutanată se iniţiază în spital după ce pacientul/îngrijitorul a semnat acordul cu privire la administrarea subcutanată. Când medicul iniţiator este sigur că pacientul/îngrijitorul şi-a însuşit tehnica de administrare subcutanată (de obicei după 4 administrări), administrarea imunoglobulinei poate fi efectuată la domiciliu. Controlul în clinică va avea loc periodic, la 3 luni sau oricând la solicitarea pacientului sau a celui care îngrijeşte pacientul.

Scheme de administrare

Doza va fi individualizată pentru fiecare pacient în funcţie de răspunsul farmacocinetic şi clinic, astfel încât pacientul să fie liber de infecţii.

A. *Dacă pacientul este în tratament cu imunoglobulină de administrare intravenoasă (IgIV), este indicat ca trecerea la administrarea IgSC să se iniţieze după atingerea nivelelor serice optime de Ig. Trecerea de la administrarea intravenoasă la cea subcutanată se efectuează la 1 săptămână de la ultima administrare intravenoasă. Doza lunară de IgSC este identică cu cea administrată pe cale intravenoasă. Pentru administrarea subcutanată, această doză se va divide în patru şi se va administra săptămânal. Este posibil ca în timp, doza de IgSC care asigură starea liberă de infecţii a pacientului să scadă datorită administrării mai frecvente şi a menţinerii unor nivele plasmatice mai constante.*

B. *Dacă pacientul este nou-diagnosticat şi optează pentru IgSC, administrarea acesteia se va face astfel:*

- se administrează o doză de încărcare de 0,1 g/kg/doză 4 - 5 zile consecutiv

- după atingerea stării de echilibru a concentraţiilor de IgG, se administrează doze de întreţinere la intervale repetate (de obicei săptămânal), pentru a atinge o doză lunară totală de aproximativ 0,4 - 0,8 g/kg (de regulă 80 până la 100 mg/kg corp)

- ajustarea dozelor şi a intervalului dintre administrări se face în funcţie de nivelul concentraţiei minime plasmatice şi de frecvenţa infecţiilor.

În ultimul trimestru de sarcină, sunt necesare doze mai mari de Ig datorită trecerii transplacentare şi creşterii în greutate a gravidei.

Mod de administrare:

• Calea subcutanată:

- Perfuzia subcutanată se realizează cu ajutorul pompei de perfuzare

- doza poate fi administrată în mai multe locuri.

- viteza iniţială de perfuzare este de 10 ml/oră/pompă de perfuzare.

- viteza de perfuzare poate fi crescută treptat cu câte 1 ml/oră/pompă de perfuzare, la interval de trei până la patru săptămâni.

- viteza de administrare recomandată trebuie respectată cu stricteţe.

- când se administrează doze mari, se recomandă administrarea de doze divizate, în mai multe locuri

- dimensiunea acelor folosite depinde de vârstă şi de grosimea ţesutului adipos, variind de la un diametru de 24 - 27 şi o lungime de 4 - 6 mm pentru sugari, la un diametru de 23 - 25 şi o lungime de 9 - 15 mm în cazul adulţilor.

• Calea intramusculară:

- Se utilizează în cazuri excepţionale, în care nu este posibilă administrarea subcutanată;

- Intramuscular vor fi administrate doze mai mici de imunoglobulină care nu vor asigura nivelele plasmatice dorite de Ig

- Administrarea intramusculară se va face numai de către personal medical calificat

Monitorizarea în cursul administrării în spital

Se vor măsura şi nota la fiecare administrare temperatura, pulsul, frecvenţa respiratorie şi tensiunea arterială cel puţin:

- înainte de administrare

- la încheierea administrării

- se va observa pacientul pentru 20 de minute după terminare.

Dacă pacientul a prezentat la o administrare anterioară o reacţie adversă, monitorizarea parametrilor menţionaţi se va face mai frecvent.

Locul de administrare a IgSC

Cel mai frecvent loc de administrare a IgSC este partea inferioară a abdomenului, la distanţă de cel puţin 5 cm de ombilic. De asemenea se poate administra la nivelul coapselor sau braţelor. (Figura 1)

Nu se recomandă rotarea locului de injectare - utilizarea aceluiaşi loc de administrare poate să ducă la reducerea gradului de tumefacţie şi de roşeaţă care pot să apară după administrarea de IgSC.

În cursul sarcinii, se recomandă evitarea administrării la nivelul abdomenului, cel mai frecvent folosit loc de infuzie fiind coapsele.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Figura 1. *Locuri de administrare a IgSC*

Modalitatea de administrare a IgSC

Administrarea IgSC se va face în conformitate cu autorizaţia de punere pe piaţă pentru fiecare produs. Se vor respecta criteriile care se referă la doza uzuală, viteza iniţială de infuzie/pompă, ritmul de creştere a vitezei de infuzie, doza maximă administrată, volumul maxim/loc de injectare şi atenţionările special pentru pacienţii cu anumite restricţii. IgSC nu se vor injecta intravenos.

Tabelul 1. Managementul unor probleme legate de administrarea subcutanată

Reacţie la locul de injectare (paloare, roşeaţă, prurit, disconfort, tumefacţie)	***- Evaluaţi alergia la leucoplast - utilizaţi leucoplast hipoalergenic*** ***- Evaluaţi diametrul acului - alegeţi un ac corespunzător volumului de infuzat*** ***- Evaluaţi lungimea acului - dacă este prea scurt infuzia se realizează intradermic*** ***- Evaluaţi locul de infuzie - poate fi prea apropiat de stratul muscular*** ***- Reduceţi viteza de infuzie sau volumul per site*** ***- Evitaţi injectarea Ig în stratul intradermic - verificaţi dacă vârful acului este uscat înainte de introducere*** ***- Schimbaţi locul de infuzie*** ***- Luaţi în considerare aplicarea locală a unei creme anestezice***
Scurgere la locul de injectare	*- Evaluaţi acul - asiguraţi-vă că este inserat corect şi bine fixat* *- Evaluaţi locul de inserţie - dacă este într-o arie supusă mişcărilor, schimbaţi locul* *- Evaluaţi lungimea acului - dacă este prea scurt, schimbaţi lungimea acului* *- Evaluaţi volumul de infuzie - reduceţi volumul per site* *- Evaluaţi viteza de infuzie - reducerea acesteia poate fi utilă*
Disconfort extrem datorat acului	*- Evaluaţi lungimea acului - asiguraţi-vă că nu este prea lung şi iritant al peretelui abdominal* *- Asiguraţi-vă că acul a fost inserat "uscat", astfel încât să nu ajungă Ig în stratul intradermic* *- Consideraţi aplicarea locală a gheţii sau a unei creme anestezice*
Timp de infuzie prea lung	*- Asiguraţi-vă că IgSC este adusă la temperatura camerei* *- Stabiliţi volumul/site, viteza de infuzie, numărul de site-uri* *- Verificaţi echipamentul pentru infuzare, ca pompa să fie funcţională, bateria acesteia să nu fie descărcată*
Refluarea sângelui	*Scoateţi acul şi inseraţi un ac nou într-un alt loc*

CONTRAINDICAŢII:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Nu se administrează intravenos.
- Nu se administrează intramuscular în caz de trombocitopenie severă sau alte tulburări ale hemostazei.

ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII:

- Administrarea accidentală într-un vas sanguin poate determina apariţia şocului.

- Imunoglobulina umană normală nu asigură protecţie împotriva hepatitei A.

- Administrarea de vaccinuri cu virusuri vii atenuate.

• Administrarea de imunoglobulină umană normală poate diminua eficacitatea vaccinurilor cu virus viu atenuat, cum sunt vaccinurile împotriva rujeolei, rubeolei, parotiditei epidemice şi varicelei, pentru o perioadă între 6 săptămâni şi 3 luni.

• După administrarea acestui medicament, trebuie să treacă un interval de 3 luni înainte de vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate.

• În cazul rujeolei, această perioadă de diminuare a eficacităţii vaccinului poate persista până la un an; ca urmare, la pacienţii cărora li se administrează vaccin rujeolic trebuie să se verifice titrul anticorpilor.

- Interferenţa cu testele serologice.

• După administrarea de imunoglobulină umană normală, creşterea tranzitorie în sângele pacienţilor a diverşilor anticorpi transferaţi pasiv poate determina rezultate fals pozitive la testările serologice (ex: determinarea numărului de reticulocite, concentraţiei de haptoglobină şi testului Coombs).

Copii şi adolescenţi

Nu există atenţionări sau precauţii specifice sau suplimentare pentru copii şi adolescenţi.

Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Siguranţa utilizării imunoglobulinelor subcutanate în timpul sarcinii nu a fost stabilită prin studii clinice controlate; Experienţa clinică cu imunoglobuline sugerează că nu sunt de aşteptat efecte nocive asupra evoluţiei sarcinii, fătului sau nou-născutului.

Alăptarea

Imunoglobulinele sunt secretate în lapte şi pot contribui la protejarea nou-născutului împotriva microorganismelor patogene cu poartă de intrare la nivelul mucoaselor.

Fertilitatea

Experienţa clinică privind utilizarea imunoglobulinelor arată că nu se preconizează efecte nocive asupra fertilităţii.

REACŢII ADVERSE:

Reacţiile adverse la imunoglobulina umană normală sunt rare.

Anumite reacţii adverse pot apărea mai frecvent:

- în cazul pacienţilor cărora li se administrează pentru prima dată imunoglobulină umană normală sau,

- când medicamentul conţinând imunoglobulina umană normală este schimbat sau

- când tratamentul a fost întrerupt pentru mai mult de opt săptămâni.

În cazul apariţiei de reacţii adverse severe, administrarea perfuziei trebuie întreruptă şi trebuie iniţiat un tratament corespunzător.

Prevenirea potenţialelor complicaţii:

- injectarea foarte lentă a medicamentului la început pentru a ne asigura că pacienţii nu prezintă sensibilitate la imunoglobulina umană normală

- monitorizarea cu atenţie a pacienţilor pentru orice simptom care apare în timpul administrării:

• pacienţii care nu au mai fost trataţi cu imunoglobulină umană normală, pacienţii cărora li s-a schimbat medicamentul cu un medicament alternativ sau atunci când a trecut un interval lung de timp de la ultima administrare, trebuie monitorizaţi în timpul primei administrări şi în prima oră după prima administrare

• toţi ceilalţi pacienţi trebuie monitorizaţi timp de cel puţin 20 minute după administrare.

Reacţiile de hipersensibilitate:

- Reacţiile reale de hipersensibilitate sunt rare; pot apărea în cazurile foarte rare de deficit de IgA cu anticorpi anti-IgA, fiind necesar ca aceşti pacienţi să fie trataţi cu precauţie.

- În cazuri rare, imunoglobulina umană normală poate determina o scădere a tensiunii arteriale cu reacţie anafilactică, chiar şi la pacienţi care au tolerat anterior tratamentul cu imunoglobulină umană normală; suspicionarea unor reacţii de tip alergic sau anafilactic impune întreruperea imediată a administrării; în caz de şoc, va fi aplicat tratamentul medical standard.

Tromboembolism.

- Au fost observate evenimente tromboembolice arteriale şi venoase (infarct miocardic, accidente vasculare cerebrale, tromboze venoase profunde şi embolii pulmonare) asociate cu administrarea de imunoglobuline.

- La pacienţii cu factori cunoscuţi de risc pentru evenimente trombotice (vârstă înaintată, hipertensiune arterială, diabet zaharat şi antecedente de maladii vasculare sau episoade trombotice, tulburări trombofilice ereditare sau

dobândite, perioade prelungite de imobilizare, hipovolemie severă, maladii care cresc vâscozitatea sângelui) trebuie să fie luate măsuri de precauţie.

- Pacienţii trebuie informaţi cu privire la primele simptome ale evenimentelor tromboembolice: dispnee, dureri, edem la nivelul membrelor, semne de focalizare neurologică şi dureri toracice şi trebuie sfătuiţi să ia imediat legătura cu medicul, în cazul apariţiei acestor simptome.

- Pacienţii trebuie hidrataţi suficient, înainte de administrarea imunoglobulinelor.

- În cazul apariţiei efectelor adverse la administrarea la domiciliu măsurile recomandate sunt indicate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Managementul efectelor adverse la domiciliu

Reacţie	Acţiune 1	Acţiune 2
Uşoară (frecvent cutanată) **Tumefacţie largă şi roşeaţă la locul de inserţie**	Aplică gheaţă la locul afectat	Ia Paracetamol sau un antialergic dacă aşa ai fost instruit Tumefacţia trebuie să se rezolve în 24 - 48 h
Moderată **Cefalee, căldură, greaţă, frison, prurit, durere musculară, anxietate, ameţeli, iritabilitate**	Opreşte infuzia pentru 30 de minute	Ia Paracetamol sau un antialergic dacă aşa ai fost instruit. Reîncepe administrarea după dispariţia efectelor adverse.
Severă **Durere toracică, dificultate în respiraţie, wheezing, prurit sever sau dacă oricare dintre simptomele uşoare sau moderate menţionate anterior se agravează**	Opreşte infuzia Sună la 112 pentru a primi ajutor urgent Întinde-te sau aşază-te confortabil	Sună medicul tău sau asistenta ta cât mai repede

PRESCRIPTORI:

Medici specialişti din unităţile sanitare care derulează Programul Naţional de Tratament pentru Boli Rare pentru sindroame de imunodeficienţă primară

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din data de 31.07.2020,

- *adăugarea reprezintă includerea în cadrul aceleaşi indicaţii a unei alte concentraţii, a altei forme farmaceutice, **a unui segment populaţional nou,** modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;*
- *pentru situaţiile de adăugare pentru o altă concentraţie sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiaşi indicaţii cu concentraţia sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situaţiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentraţia*

sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;

- *în vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR pentru situaţia descrisa mai sus, trebuie îndeplinit doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1, respectiv analiza de impact financiar;*
- *analiza de impact financiar se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin;*
- *pentru situaţiile de adăugare pentru o altă concentraţie sau o altă formă farmaceutică care se utilizează pe aceeaşi indicaţie cu concentraţia sau forma farmaceutică deja evaluată, comparatorul este medicamentul cu concentraţia sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate incluse în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;*
- *costul terapiei reprezintă preţul total al DCI calculat la nivel de preţ cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcţie de dozele şi durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional ca medicamentul evaluat.*

Crearea adresabilității pentru pacienți

Imunodeficienţele secundare

Imunodeficienţele dobândite sau secundare, sunt considerabil mai frecvente decât imunodeficienţele primare.

Deşi cea mai cunoscută cauză de imunodeficienţă secundară este HIV/SIDA, există numeroase alte cauze. Malnutriţia este principala cauză de imunodeficienţă secundară sau dobândită. Deficienţa nutriţională, în special deficitul de proteine, este puternic asociată cu deficiența răspunsului imun, inclusiv cu diminuarea funcţiei fagocitelor, a producţiei de citokine şi a secreţiei de anticorpi. Aceasta este în mare parte reversibilă după imbunătăţirea aportului nutriţional.

Îmbătrânirea este asociată cu deficienţa sistemului imunitar. Paradoxal, s-a observat că îmbătrânirea implică o diminuare a reactivităţii imune la antigenele exogene, dar şi o creştere concomitentă a reactivităţii autoimune. Aceasta din urmă are loc în ciuda reducerii numărului şi activităţii limfocitelor observate pe măsură ce pacientul avansează în vârstă. Componentele răspunsului înnăscut, de asemenea, se deteriorează cu vârsta, iar reflexul de tuse poate deveni mai puţin eficient în protejarea căilor respiratorii inferioare faţă de agenţii patogeni inhalaţi. Infecţia, mai ales dacă este severă şi prelungită poate duce la insuficienţa sistemului imunitar la un individ anterior sănătos. Infecţiile specifice care produc unele imunodeficienţe includ mononucleoza infecţioasă, rujeola şi varicela. Imunodeficienţa datorată rujeolei, de exemplu, este tranyitorie şi se datorează acţiunii virusurilor asupra CPA.

Tulburările hematologice pot diminua producerea celulelor sanguine normale. De exemplu, leucemia implică proliferarea nerestricţionată a leucocitelor imature nefuncţionale care concurează cu celulele normale şi determină disfuncţia medulară. Aceasta reduce producţia normală de leucocite şi determină creşterea considerabilă a sensibilităţii la infecţii. Alte malignităţi care implică măduva osoasă şi ţesuturile limfoide secundare, cum ar fi mielomul şi limfomul, vor determina, de asemenea, imunodeficiențe dobândite.

Medicamente - imunodeficiența dobândită iatrogenă poate rezulta din utilizarea anumitor medicamente terapeutice. De exemplu, medicamentele imunosupresoare, cum ar fi prednisolon, tacrolimus, ciclosporina, sirolimus sunt frecvent utilizate după transplantul de organe și în tratamentul diferitelor boli inflamatorii și autoimune. O astfel de terapie este asociată cu o incidență crescută a infecțiilor oportuniste.

În plus, multe medicamente chimioterapice folosite în tratamentul cancerului sunt mielosupresoare potente, ceea ce înseamnă că reduc producerea de celule de către măduva osoasă. Din nou, acest lucru duce la o sensibilitate sporită la infecții.

Etiopatogenie

- Infecții virale:
- HIV
- CMV
- EBV
- Rubeola
- Enterovirusuri (echoviruses, Coxsackievirus),
- Rujeola
- Gripa
- Infecții acute bacteriene:
    - Septicemie
    - Infecții cronice bacteriene și parazitare
    - Tuberculoza
    - Leishmanioza
- Malignitate
    - Tumori cu celule plasmatice:
        - Mielom
        - Plasmocitom
        - Macroglobunemia Waldenstrom
        - Amiloidoza
    - Limfom/leucemie:

- Boala Hodgkin
- Limfom non-Hodgkin
- Leucemie limfocitara cronica
- Alte leucemii cronice si acute

- Vârstele extreme:
  - Prematuritate
  - Vârstinc

Prematuri

După naștere copiii sunt dependenți în primele 6 luni de viață de imunoglobulina maternă transferată (numai IgG). Funcția imună se dezvoltă treptat, deși există, de obicei, o acumulare fiziologică de IgG la aproximativ 6 luni. În cazul în care acest lucru este prelungit rezultă hipogamaglobulinemie tranzitorie infantilă. Protecția suplimentară a intestinului neonatal este asigurată prin alăptare, în special în primele zile, când colostrul bogat în IgA este produs. Transferul anticorpului matern este un proces activ în placenta care începe în jurul săptămânii 14 de sarcină și se accelerează semnificativ după săptămâna 22 de sarcină. Procesul poate avea loc împotriva unui gradient de concentrație și este selectiv pentru anumite subclase IgG.

Deficitul de anticorpi maternali va fi de asemenea asociat cu un risc de producere a hipogamaglobulinemiei la sugari care vor necesita Ig IV în primele 6 luni de viață. O bună terapie de substituție în timpul sarcinii va evita necesitatea IgIV.

Nașterea prematură întrerupe transferul placentar și lasă copilul sărac în imunoglobuline și cu un sistem imunitar celular și umoral relativ mai puțin matur. Alăptarea este rareori posibilă dar administrarea orală de colostru este de dorit pentru a preveni fasceita enterocolitică. Infecțiile sunt adesea problematice, deși alți factori contribuie, cum ar fi asistența medicală în UTI, liniile venoase și arteriale și imaturitatea pulmonară. Infecțiile streptococice de grup B sunt deosebit de problematice.

Caracteristici imunologice – toate imunoglobulinele vor fi scăzute ca și subclasele de IgG. Cu toate acestea, intervalele normale sunt calculate din momentul nașterii la termen. În absența unor complicații majore, sistemul imunitar se dezvoltă rapid după naștere și sunt rareori sechele pe termen lung. Răspunsurile la schemele de imunizare standard pot fi mai sărace.

Imunoterapia – rolul înlocuirii IgIV ca rutină pentru copiii prematuri a fost investigat intens cu rezultate contradictorii dar un consens cu privire la valoarea sa este greu de obținut. Diferențele în produse și loturi se pot referi la niveluri extrem de variabile de anticorpi anti-streptococi de grup B. Pot fi necesare produse îmbogățite cu anticorpi specifici pentru agenții patogeni cu probleme. Produsele orale bogate în IgA au fost de asemenea folosite pentru a reduce riscul de enterocolită. Imunizarea prematură determină probleme în timp pentru că pot exista

răspunsuri foarte sărace dacă imunizările de rutină sunt efectuate la intervale calculate de la data nașterii necorectate pentru vârsta gestațională.

Nutiție

- Anorexie
- Deficit de fier

Sideropenia indusă datorită sechestrării este o parte a răspunsului organismului la infecții cronice, precum fierul este esențial pentru bacterii. Totuși este esențial să asigure și protecția. Deficitul de fier datorat pierderii sau aportului inadecvat afectează neutrofilele cu activitate bactericidă deoarece fierul este esențial pentru activitatea mieloperoxidazei. Există de multe ori o limfopenie T. Imunoglobulinele sunt de obicei în limite normale dar producția de anticorpi specifici este redusă. Toate modificările sunt reversibile în urma administrării de fier.

Statusul nutrițional – imunodeficiența datorată malnutriției este greu de clarificat deoarece este de obicei insoțită de multiple comorbidități care fac identificarea cauzei și efectului imposibilă. Marasmus-ul este o formă de deficiență nutrițională severă , în timp ce în kwashiorkor există deficit de vitamine. Creșterea susceptibilității la infecții pare a fi regula. Barierele non-specifice sunt alterate (în special în deficitul de vitamina A). Pot exista anomalii diferite ale neutrofilelor cu activitate bactericidă dar acestea pot fi consecințe ale infecției. Imunoglobulinele sunt adesea normale sau mari chiar dacă albumina este scazută. Nivele de IgE pot fi crescute chiar și în absența unor infecții parazitare semnificative sugerând dereglarea axei Th1/Th2. Activitatea mitogenului este redusă în kwashiorkore. Ganglionii limfatici arată epuizarea centrului germinal și există atrofia timusului, deși acesta din urmă este de asemenea o caracteristică a infecției.

Boala renala cronică:

- Uremie;
- Dializa;
- Sindrom nefrotic.

Proteinuria trebuie să fie întotdeauna luată în considerare atunci cand se analizează hipogamaglobunemia. Investigarea funcției imun-umorale este esențială dacă există proteinurie semnificativă.

În sindromul nefrotic este o sensibilitate crescută la Pneumococ și alți streptococi. Modelul tipic este reprezentat de pierderea de imunoglobuline în ordinea crescatoare a greutații moleculare, în funcție de selectivitatea proteinuriei, cu pierderea preferențială a IgG și apoi a IgA și păstrarea IgM până când se produce nefroza pură. Rata sintezei IgG este normală sau crescută iar rata catabolismului IgM este normal. Răspunsurile la vaccinul antipneumococic sunt slabe dar răspunsurile la gripă sunt normale. Sunt de asemenea descrise slaba chemotaxie și opsonizare a neutrofilelor. Pierderea de proteine complementare, cum ar fi C3, și a factorului B pot contribui, de asemenea, la răspunsul slab anti-bacterian printr-o opsonizare scazută.

Uremia cronică este imunosupresivă cu răspunsuri imun-umorale și celulare slabe. Moleculele responsabile de această afecțiune sunt incerte. Limfopenia este comună afectând celulele T CD4+ si CD8+; răspunsurile la mitogen și DTH sunt reduse. Răspunsurile specifice ale imunoglobulinelor și anticorpilor la vaccinurile pneumococice și împotriva hepatitei B pot fi diminuate. Ganglionii limfatici arată o pierdere de foliculi secundari. Funcția neutrofilelor prezintă defecte de chemotaxie și fagocitoza cu insuficiență metabolismului oxidativ ceea ce duce la un efect bactericid sărac. Anumite tipuri de membrană de dializa activează calea alternativă a complementului cu eliberare de anafilotoxine și activare a neutrofilelor provocând tulburări circulatorii și respiratorii severe. Pacienții dializați au adesea o limfopenie de celule T CD4 + cu expresie crescută a CD11b/CD18 pe neutrofile. Se poate produce o creștere a apoptozei celulare.

Transplantul renal – pacienții cu transplant renal vor fi pe tratament imunosupresor pe termen lung. Risc crescut de tumori de piele induse de HPV, limfoame induse de EBV și boli limfoproliferative B. Este nevoie de monitorizare mai ales daca agenții cu limfotoxicitate ireversibilă sunt utilizați pe termen lung.

Boli gastro-intestinale:

- Enteropatiile cu pierdere de proteine
- Secundare bolilor cardiace

Hipogamaglobulinemia secundară se poate datora enteropatiei cu pierdere de proteine pentru care există mai multe cauze:

Boala Menetrier (hipertrofia gigantă a pliulilor mucoasei gastrice), boala celiacă și alte tipuri de boli inflamatorii intestinale (boala Crohn), sindromul fistula post-gastrectomie, neoplasme, TB, boli intestinale alergice (gastropatia eozinofilică) secundar pericarditei constrictive și insuficienței cardiace drepte, boala Whipple, limfangiectazii intestinale cu efuziuni de tip chilos.

Bolile hepatice (ciroza) - infecții frecvente cu bacterii și micobacterii. Componentele complementului sunt reduse. Apare chemotaxia și fagocitoza neutrofilelor. Funcția celulelor T este slabă.

Boala metabolică

- Diabet zaharat
- Bolile depozitelor de glicogen

Un număr de boli sunt asociate cu insuficiența imunologică concomitentă:

Glicogenoza tip 1b – neutropenie și defect de migrare al neutrofilelor. Infecțiile recurente sunt o problemă: septicemie, infecții ale plagilor, osteomielita și sinuzita.

Mannosidoza: infecții recurente severe; deficiența chemotaxiei neutrofilelor.

Galactozemie: risc crescut de septicemie cu bacterii gram-negative din cazua anomaliilor de motilitate și fagocitoza ale neutrofilelor.

Distrofia miotonică: hipercatabolismul IgG dar nu și al albuminei; IgA sau IgM pot aparea deși infecțiile nu sunt de obicei o problemă majoră.

Boala celiacă: poate fi însoțită de atrofie splenică iar acești pacienți trebuie investigați și tratați ca alți pacienți splenectomizați.

Deficitul de prolidaze: tulburare autozomală rară cu rush cutanat, ulcerații cutanate, caracteristici dismorfice, splenomegalie și infecții recurente. De asemenea, se pare că poate fi asociată cu un risc de LES. Acesta este diagnosticat prin prezența iminopeptiduriei.

Diabetul zaharat – există o susceptibilitate genetică care stă la baza diabetului de tip I și la baza imunității neregulate în consecință.

Toxinele

- Țigări;
- Alcool;
- Alte substanțe chimice;

Splenectomia

- În legatură cu alte boli (limfom, boala celiacă, siclemia);
- Chirurgie cardiacă traumatică (timectomia);

Alte tulburări de apărare ale gazdei

- Diskinezie ciliară;
- Fibroza chistică;
- Sindromul unghiilor galbene;
- Sindromul Young;
- Deficitul de alfa-1-anti-tripsină;
- Arsuri;
- Distrofie miotonică.

Nivel de compensare similar

DCI Imunoglobulină umană normală este inclus în SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%, SECŢIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc. Medicamentul este poziționat la nr. 82 cu adnotarea (**) specifică tratamentelor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii şi care pot fi administrate şi în regim de spitalizare de zi.

Situația compensării în țările UE pe indicatia mai sus mentionata – imunodeficiente secundare.

Conform declaraţiei pe proprie răspundere a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă, HiQvia este rambursat în toate cele **27** ţări membre ale Uniunii Europene, procentul de compensare fiind de 100%.

3. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu **DCI Imunoglobulină umană normală** indicat ca *terapie de substituție la adulți, adolescenți și copii (0-18 ani) în Imunodeficiențe secundare (IDS) la pacienții care suferă de infecții grave sau recurente, cu tratament antimicrobian ineficient și, fie cu insuficiență confirmată de anticorpi specifici (PSAF)*, fie cu un nivel de IgG seric de < 4 g/l* întruneşte criteriile de adăgare in *Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, şi a normelor metodologice privind implementarea acestora.*

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările şi completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Imunoglobulină umană normală ca *terapie de substituție la adulți, adolescenți și copii (0-18 ani) în Imunodeficiențe secundare (IDS) la pacienții care suferă de infecții grave sau recurente, cu tratament antimicrobian ineficient și, fie cu insuficiență confirmată de anticorpi specifici (PSAF)*, fie cu un nivel de IgG seric de < 4 g/l*.

Raport finalizat în data: 05.07.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu