



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: IMUNOGLOBULINĂ UMANĂ NORMALĂ

INDICAȚIE: *Terapie de substituție la adulți, adolescenți și copii (0-18 ani) în sindroame de imunodeficiență primară cu producere de anticorpi afectată*

Data depunerii dosarului

31.03.2020

Numărul dosarului

5252

PUNCTAJ: 80





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
- 1.5.1. Deținătorul de APP: Baxalta Innovations GmbH, Austria
- 1.5.2. Reprezentantul DAPP în România: Takeda Pharmaceuticals SRL
- 1.6. Tip DCI: cunsocuta
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

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

1.8 Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 actualizat :

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru HyQvia 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată	1.350,38 lei
Marimea de ambalaj nr. 1	
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitate terapeutică pentru HyQvia 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată	1.350,38 lei
Marimea de ambalaj nr. 1	
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru HyQvia 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată	707,40 lei
Marimea de ambalaj nr. 2	
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru HyQvia 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată	707,40 lei
Marimea de ambalaj nr. 2	



Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru HyQvia 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată	2.638,38 lei
Marimea de ambalaj nr. 3	

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

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Terapie de substituție la adulți, adolescenți și copii (0-18 ani) în sindroame de imunodeficiență primară cu producere de anticorpi afectată.	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. <i>Terapia de substituție în cazul sindroamelor de imunodeficiență primară:</i> - 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 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.	Nu este menționată durata medie a tratamentului.

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.

2. CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND IMUNODEFICIENȚA PRIMARĂ

În anul 1970, a fost constituit un comitet sub auspiciile Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) pentru a cataloga imunodeficiențele primare. Douăzeci de ani mai târziu, Uniunea Internațională a Societăților Imunologice (IUIS) au preluat competența acestui comitet.

Clasificarea actualizată ale defectelor congenitale ale imunității/imunodeficiențelor primare, întocmită de Comitetul de experți al Uniunii Internaționale a Societăților Imunologice cuprind 430 de defecte congenitale ale imunității, inclusiv 64 de defecte genetice care au fost fie descoperite în ultimii 2 ani de la actualizarea anterioară (publicată în ianuarie 2018) fie au fost caracterizate mai devreme, dar au fost confirmate sau extinse de atunci în studiile ulterioare.

Defectele înăscute ale imunității, denumite și imunodeficiențe primare, se manifestă ca susceptibilitatea crescută la boli infecțioase, autoimune, inflamatorii, alergice și/sau maligne. Aceste condiții sunt cauzate de mutații germinale monogene care au ca rezultat pierderea expresiei, pierderea funcției (LOF; amorf / hipomorf) sau câștigul funcției (GOF; hipermorf) a proteinei codificate ^{1, 2}. Leziunile heterocigote pot sta la baza trăsăturilor autosomale dominante de către GOF, haploinsuficiență sau dominantă negativă. Leziunile bialelelice cauzează de obicei trăsături autosomale recesive de către LOF a proteinei codificate (rar GOF), în timp ce trăsăturile recesive legate de X apar din LOF de gene de pe cromozomul X, fie în starea hemizigotă la bărbați, fie în starea homozigotă la femei. Trăsăturile dominante rare legate de X pot apărea, de asemenea, din variantele LOF sau GOF. Acest lucru are ca rezultat imunitate aberantă datorită rolului critic al acestor proteine în dezvoltarea, menținerea și funcționarea celulelor sistemului imunitar sau a celulelor altele decât leucocitele care contribuie la imunitate, în timpul homeostaziei și ca răspuns la agenți externi (de exemplu, agenți infecțioși sau antigeni ai mediului) și stimuli interni (de exemplu, citokine, autoantigene și celule canceroase) ^{3, 4, 5}. Defectele congenitale ale imunității au fost considerate în mod tradițional a fi boli rare, afectând ~ 1 din 10.000 până la 1 din 50.000 de nașteri. Cu toate acestea, odată cu descoperirea continuă a unor noi defecte congenitale de imunitate și o definiție îmbunătățită a fenotipurilor clinice ^{6, 7, 8}, prevalența colectivă a acestor afecțiuni este mai probabil să fie de cel puțin 1/1000-1/5000.⁹

Imunodeficiențele înăscute (primare) au fost descoperite de O. Bruton (1952), odată cu descrierea agamaglobulinemiei și hipogamaglobulinemiei 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*.

Imunodeficiență primară rezultă din defecte în dezvoltarea și/sau funcția sistemului imunitar. Imunodeficiențele primare sunt clasificate în general ca tulburări ale imunității (adică, celule T, celule B sau imunodeficiențe combinate) sau ale imunității congenitale (de exemplu, tulburări de fagocit și complement).

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.

Deși manifestările clinice ale Imunodeficienței primare sunt foarte variabile, majoritatea tulburărilor implică cel puțin o susceptibilitate crescută la infecție. Imunodeficiențele primare trebuie suspectate la pacienții cu: sinuzite recurente, infecții ale urechii sau pneumonii apărute într-o perioadă de 1 an, incapacitatea creștere și dezvoltare corespunzătoare; răspuns slab la administrarea prelungită a antibioticelor, afte persistente, abcese cutanate, istoric familial de imunodeficiență primară. Pacienții cu boli autoimune multiple trebuie, de asemenea, evaluați. Testarea în scop diagnostic implică adesea teste de proliferare a limfocitelor, citometrie în flux, măsurarea nivelurilor serice de imunoglobulină (Ig), evaluarea titrurilor de anticorpi specifici serici ca răspuns la antigenii vaccinului, teste ale funcției neutrofilelor, teste de stimulare a răspunsurilor citokinice și studii de complement. Tratamentul imunodeficienței primare este complex și necesită în general atât strategii de susținere, cât și strategii definitive. Terapia de înlocuire a Ig este principiul important al terapiei pentru tulburările celulelor B și este, de asemenea, un tratament de susținere important pentru mulți pacienți cu tulburări de imunodeficiență combinate. Terapia de substituție a imunoglobulinei pe calea iv sau sc este necesară la pacienții cu anumite imunodeficiențe primare caracterizate prin absența producției deficitare sau absența producției de anticorpi și, în majoritatea cazurilor, infecție recurentă sau neobișnuit de severă.¹⁵

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.

Imunodeficiențele dobândite (secundare) cuprind diverse maladii, datorate afectării directe sau indirecte a funcției imunitare. 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).

Tratamentul tulburărilor imunodeficienței congenitale variază în funcție de tipul de defect, dar poate implica profilaxie antifungică și antibiotică, înlocuirea citokinelor, vaccinări și transplant de măduvă osoasă.

Publicațiile „Comitetului PID IUIS privind defectele înscrute ale imunității” și „Actualizarea clasificării fenotipice IUIS pentru imunodeficiențe primare” sunt surse importante pentru cercetare și informare a medicilor și cercetătorilor.¹⁰

➤ Evaluarea eficacității, siguranței și tolerabilității pe termen lung a perfuziei subcutanate cu imunoglobulină recombinantă umană (Ig) facilitată de hialuronidază (fSCIg; HYQVIA®; IGHy) la copii cu vârsta <18 ani a fost evaluată în cadrul unui studiu multicentric, de fază III. 87 de pacienți cu imunodeficiența primară având vârsta ≥ 2 ani au primit 10% IGIV timp de 3 luni, apoi IGHy (n = 83) timp de aproximativ 14 până la 18 luni la 108% din doza IGIV. Infuziile IGHy au început săptămânal, crescând la intervale de 3 sau 4 săptămâni. Majoritatea (94,0%) dintre perfuziile IGHy au fost administrate la fiecare 3 sau 4 săptămâni, utilizând un singur loc (median, 1,09 / lună), cu un volum mediu de 292,2 ml. Biodisponibilitatea IGHy măsurată în funcție de suprafață sub curba concentrație versus timp a fost de 93,3% din IGIV, care este echivalent farmacocinetic. Reacțiile sistemice au fost mai puțin frecvente cu IGHy decât cu IGIV (8,3% față de 25,0% din perfuzii). Reacțiile locale la IGHy au fost în general ușoare până la moderate, cu o rată de 0,203 pe perfuzie. Rata de infecție bacteriene acute grave/subiect/an pentru IGHy a fost scăzută (0,025; limită superioară a CI 99%, 0,046). Ratele generale de infecție/subiect/an au fost de 2,97 pentru IGHy și 4,51 pentru IGIV.¹³

➤ HyQvia a fost evaluat la 24 de pacienți copii și adolescenți, dintre care 13 pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 și < 12 ani și 11 cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, tratați pentru o perioadă de până la 3,3 ani cu o experiență generală în ceea ce privește siguranța echivalentă cu 48,66 pacienți-ani. Nu au fost observate diferențe apreciable în ceea ce privește efectele farmacodinamice, eficacitatea și siguranța HyQvia între copii și adolescenți și adulți. La copii și adolescenți, inclusiv din punct de vedere al naturii, frecvenței, severității și reversibilității reacțiilor adverse, rezultatele studiilor clinice indică profiluri de siguranță similare cu cele observate la adulți.¹⁴

➤ Eficacitatea și siguranța administrării HyQvia au fost evaluate într-un studiu clinic de fază 3 (160603) la 83 de pacienți cu imunodeficiență primară - IDP. Pacienții au fost tratați cu HyQvia la interval de 3 sau 4 săptămâni, pe o perioadă totală de 12 luni (după o scurtă perioadă de titrare a dozei terapeutice). Doza de HyQvia s-a bazat pe tratamentul anterior cu Ig 10% administrată intravenos (între 320 și 1000 mg/kg corp/4 săptămâni) și a fost adaptată individual, asigurându-se valori adecvate de IgG pe parcursul studiului. Rezultatele studiului au evidențiat o incidență a infecțiilor bacteriene acute severe diagnosticate de 0,025 (limita superioară a intervalului de încredere unilateral de 99% 0,046) per an în decursul tratamentului cu HyQvia. Incidența generală a infecțiilor a fost mai mică în timpul administrării de HyQvia decât în decursul celor trei luni de administrare intravenoasă a Ig 10%: estimarea punctuală

a incidenței anuale a tuturor infecțiilor a fost de 2,97 (Î 95%: între 2,51 și 3,47) pentru HyQvia și de 4,51 (Î 95%: între 3,50 și 5,69) pentru perfuziile intravenoase cu Ig 10%. În cazul utilizării HyQvia, aproape toți pacienții au reușit să atingă același interval între administrarea dozelor ca și în administrarea intravenoasă. La șaptezeci și opt (78) dintre cei 83 de pacienți (94%) s-a menținut același interval între administrarea dozelor de 3 sau 4 săptămâni, în timp ce la un pacient intervalul a fost redus de la 4 la 3 săptămâni, la un pacient intervalul a fost redus de la 4 la 2 săptămâni și la un pacient intervalul a fost redus de la 3 la 2 săptămâni (2 pacienți s-au retras în timpul perioadei de titrare a dozei terapeutice). Numărul mediu de locuri de administrare a perfuziei cu HyQvia per lună a fost de 1,09, ușor mai scăzut decât numărul mediu de locuri de administrare a perfuziei intravenoase cu Ig 10% necesar în decursul studiului (1,34) și mult mai scăzut decât numărul mediu de locuri de administrare a perfuziei subcutanate cu Ig 10% (21,43).¹⁴

➤ 66 de pacienți care au finalizat studiul clinic pivotal de fază 3 au fost incluși într-un studiu de extensie (160902) pentru evaluarea siguranței, tolerabilității și eficacității pe termen lung a HyQvia în IDP. Expunerea combinată generală a pacienților cu IDP în ambele studii a fost de 187,69 pacienți-ani; cea mai lungă expunere în cazul adulților a fost de 3,8 ani și în cazul copiilor și adolescenților de 3,3 ani.¹⁴

3. Statutul medicamentului cu DCI Imunoglobulină Umană Normală în statele membre UE

Medicamentul este rambursat în **27** state membre ale Uniunii Europene, procentul de compensare fiind de 100%.

4. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj
DCI noi derivate plasmatice pentru tratamentul bolilor rare pentru care DCI este singura alternativă terapeutică	80

6. CONCLUZIE

Conform Ordinul 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.*

Referințe:

1. **Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T și colab.** *Uniunea Internațională a Societăților Immunologice: raportul 2017 al Comitetului pentru bolile imunodeficienței primare privind erorile congenitale ale imunității.* J Clin Immunol. 2018; 38 (1): 96-128. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0464-9>;

2. **Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, și colab.** „Clasificarea fenotipică IUIS 2017 pentru imunodeficiențe primare”. J Clin Immunol. 2018; 38 (1): 129–43. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0465-8>;
3. **Casanova JL, Abel L.** „Genetica umană a bolilor infecțioase: perspective unice asupra redundanței imunologice”. Seminars in Immunology. 2018; 36: 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.12.008>;
4. **Fischer A, Rausell A.** „Ce ne spun imunodeficiențele primare despre esențialitatea/redundanța răspunsurilor imune?” Seminars in Immunology 2018; 36: 13-6. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.12.001>;
5. **Zhang SY, Jouanguy E, Zhang Q, Abel L, Puel A, Casanova JL.** „Defecte congenitale ale imunității la om, infecții care afectează celule, altele decât leucocitele: de la sistemul imunitar la întregul organism”. Curr Opin Immunol. 2019; 59: 88–100. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.03.008>;
6. **Bucciol G, Moens L, Bosch B, Bossuyt X, Casanova JL, Puel A și colab.** „Lecții învățate din studiul erorilor congenitale umane ale imunității”. J Allergy Clin Immunol. 2019; 143 (2): 507-27. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.07.013>;
7. **Meyts I, Bosch B, Bolze A, Boisson B, Itan Y, Belkadi A și colab.** „Exomectarea și secvențierea genomului pentru erori înăscute de imunitate”. J Allergy Clin Immunol. 2016; 138 (4): 957-69. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.003>;
8. **Picard C, Fischer A.** „Contribuția secvențierii ADN de mare viteză la studiul imunodeficiențelor primare”. Eur J Immunol. 2014; 44 (10): 2854-61. <https://doi.org/10.1002/eji.201444669>;
9. **Zhang Q, Frange P, Blanche S, Casanova JL.** „Patogenia infecțiilor la persoanele infectate cu HIV: perspective din imunodeficiențele primare”. Curr Opin Immunol. 2017; 48: 122–33. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.09.002>;
10. **Stuart G. Tangye and all.** „Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee” Journal of Clinical Immunology volume 40, pages 24–64 (2020);
11. **Christine McCusck, Richard Warrington,** „Primary immunodeficiency” Allergy Asthma Clin Immunol. 2011; 7(Suppl 1): S11. Published online 2011 Nov 10. doi: 10.1186/1710-1492-7-S1-S11;
12. **Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al.** „Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency”. J Allergy Clin. Immunol. 2015;136:1186–205. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.049>;
13. **Richard L Wasserman, Isaac Melamed, și colab,** „Recombinant human hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin treatment in pediatric patients with primary immunodeficiencies: long-term efficacy, safety and tolerability”, Published Online:28 Jul 2016 <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0066>;
14. „Rezumatul Caracteristicilor Produsului HyQvia”, acesat decembrie 2020, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200903148969/anx_148969_ro.pdf.
15. **Perez EE, Orange JS, și colab** „Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence” J Allergy Clin Immunol . 2017 Mar;139(3S):S1-S46. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023.

Raport finalizat la data de: 30.11..2020

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu