

IMMUNOGLOBULINE UMANE

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI IMMUNOGLOBULINE UMANE NORMALI
ATC J06BA01 (SUBCUVIA® e VIVAGLOBIN®)**

Presentate da :

Componente della Commissione PTR

In data dicembre 2007

Per le seguenti motivazioni (Vivaglobin):

*In alternativa all'infusione per via endovenosa (IVIG) attualmente in uso per la terapia **nei bambini** e negli adulti affetti da Immunodeficienze Primitive con deficit anticorpale (quali: agammaglobulinemia e ipogammaglobulinemia congenite, immunodeficienza combinata, immunodeficienza comune variabile).*

Per le seguenti motivazioni (Subcuvia):

*Terapia sostitutiva in pazienti di **età ≥ 12 anni** affetti da immunodeficienze primitive con deficit anticorpale mediante infusione di immunoglobulina umana per via sottocutanea in alternativa all'infusione per via endovenosa, attualmente in uso*

INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA

Le immunodeficienze primitive (IDP) sono un gruppo eterogeneo di malattie genetiche caratterizzate da alterazioni del sistema immunitario¹. I pazienti affetti presentano una diminuita resistenza alle infezioni e una maggiore incidenza di tumori (specie del gruppo leucemie-linfomi) e di malattie autoimmuni. Non rientrano tra le immunodeficienze primitive le alterazioni del sistema immunitario causate da infezioni (ad esempio dall'AIDS), da grave malnutrizione o da impiego di farmaci.

Esistono più di cento forme di IDP, molte delle quali ereditarie e manifeste nei primi mesi di vita; altre invece, pur essendo congenite, si rendono clinicamente evidenti solo in età adulta.

Non è nota l'esatta incidenza delle immunodeficienze primitive nella popolazione; si tratta generalmente di malattie rare, ad eccezione di una forma, il *deficit di IgA*, che colpisce un individuo su 600. Le forme più gravi hanno invece un'incidenza variabile tra un caso su 10.000 e uno su 150.000.



STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Lo standard terapeutico dell'immunodeficienza primaria è rappresentato dalla terapia sostitutiva con Immuno globulina (Ig) normali per via parenterale che vengono infuse in vena ogni 3-4 settimane.

Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna

Commissione PTR c/o Via Roma 223 09123 -Cagliari-

Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459

Email: san.segreteriaptr@regione.sardegna.it

IMMUNOGLOBULINE UMANE

Sono state recentemente commercializzate Ig somministrabili per **via sottocutanea** rapida, mediante infusione settimanale.



INDICAZIONI REGistrate E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni terapeutiche registrate:

Vivaglobin®

L'immissione in commercio in Italia è stata autorizzata con Determinazione AIFA n. 607/2007 del 28/09/2007 e pubblicata in G.U. n. 236 del 10/10/2007 - Classe H/OSP2

Con le seguenti indicazioni: Terapia sostitutiva negli **adulti e nei bambini** affetti da sindromi di immunodeficienza primaria quali:

- agammaglobulinemia e ipogammaglobulinemia congenita,
- immunodeficienza comune variabile,
- immunodeficienza combinata grave,
- carenza di sottoclassi IgG con infezioni ricorrenti.

Terapia di sostituzione nel mieloma o nella leucemia linfatica cronica, con grave ipogammaglobulinemia secondaria e infezioni ricorrenti.

Subcuvia®:

L'immissione in commercio in Italia è stata autorizzata con Determinazione AIFA n. 371 /2007 del 22/01/2007 e pubblicata in G.U. n. 25 del 31/01/2007. Procedura di registrazione per mutuo riconoscimento. Classe H/OSP2

Con le seguenti indicazioni:

Terapia sostitutiva in **pazienti adulti e adolescenti di età ≥ 12 anni** con sindromi da immunodeficienza primaria quali:

- Agammaglobulinemia e ipogammaglobulinemia congenite
- Immunodeficienza comune variabile
- Immunodeficienza grave combinata
- Deficit delle sottoclassi di IgG con infezioni ricorrenti

Terapia sostitutiva in caso di mieloma o di leucemia linfatica cronica con ipogammaglobulinemia secondaria grave e infezioni ricorrenti. Non sono stati condotti studi clinici specifici per il trattamento di bambini con questo prodotto.

Modalità di somministrazione:

Può essere necessario personalizzare il dosaggio per ciascun paziente in funzione della risposta clinica. Il target è quello di mantenere un livello approssimativo di 4-6 g/L di IgG circolanti²

IMMUNOGLOBULINE UMANE

Per via sottocutanea può essere necessaria **una dose di carico di 0.2-0,5 g** pro chilo da somministrare nel corso di una settimana (0,10-0,15 g/Kg di peso corporeo per ciascun giorno di trattamento. Raggiunto lo steady state le **dosi di mantenimento** vengono somministrate ad intervalli ripetuti per raggiungere una dose mensile cumulativa di 0,4-0,8 g/Kg. L'infusione sottocutanea deve essere effettuata con l'impiego di una pompa siringa anche in più siti contemporaneamente e non devono essere iniettati più di 15 ml per ogni singolo sito.

Il Subcuvia può essere somministrato anche per via intramuscolare.²



EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA:

Subcuvia®:

L'unico studio individuato da una ricerca sulle banche dati sulla specialità medicinale Subcuvia® è uno studio osservazionale prospettico³, di dimensioni molto piccole (12 pazienti in età pediatrica), condotto in aperto per valutare la sicurezza e la tollerabilità di Ig somministrate per via sottocutanea, al domicilio in giovani pazienti, età mediana: 10,9 anni) che avevano precedentemente effettuato una terapia a base di Ig per via endovenosa, con livelli stabili di IgG (>5 g/L). Ad ogni paziente è stata somministrata per via sottocutanea la stessa dose di IgG che riceveva con la somministrazione endovenosa, con frequenze di somministrazioni variabili da una volta a settimana a una volta ogni 2 settimane.

Dopo 3 e 6 mesi di trattamento non sono state osservate differenze nei segni vitali (endpoint principale) rispetto ai valori basali, ad eccezione dell'aumento del peso corporeo.

Gli eventi avversi più frequentemente riportati sono state le reazioni al sito di infusione (di entità lieve), evento atteso considerato la modalità e il volume di infusione (fino a 15 ml).

Fra gli endpoint secondari, è stato osservato che la percentuale di pazienti che aveva avuto almeno una infezione batterica prima della partecipazione allo studio è stata del 92% mentre durante i 6 mesi dello studio del 67%.

Tutti i pazienti hanno espresso una preferenza per la via sottocutanea rispetto a quella e.v..

Vivaglobin®:

Sono stati pubblicati due studi clinici sull'impiego di SCIG nell'immunodeficienza primaria, il disegno dei due studi è simile :

- il primo⁵ è uno studio prospettico longitudinale della durata di sei mesi di confronto fra l'infusione endovenosa e quella sottocutanea condotto su 60 pazienti, 44 adulti e 16 bambini, affetti da PID (immunodeficienza primaria) provenienti dall'Europa e dal Brasile. Tutti i pazienti eleggibili dovevano avere ricevuto Immunoglobuline G per via endovenosa e presentare livelli sierici di IgG stabili (> 5g/L).

Lo studio ha valutato, i livelli ematici di immunoglobuline G durante la fase di infusione sottocutanea rispetto a quella endovenosa, utilizzando per il confronto gli stessi pazienti nelle due diverse fasi. Il dosaggio delle IgG somministrate s.c. settimanalmente derivava dalla dose cumulativa della somministrazione

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

IMMUNOGLOBULINE UMANE

e.v. mensile divisa per le 4 settimane. Sono state valutate inoltre l'incidenza e la gravità delle infezioni nella fase di somministrazione sottocutanea ed il profilo di sicurezza della nuova preparazione di IgG pronte all'uso per via sottocutanea. I livelli sierici medi di IgG nei bambini aumentavano da 7.8 a 9.2 g/L, negli adulti da 8,6 a 8,9 g/L ($p < 0,001$ in relazione all'ipotesi di non inferiorità della somministrazione s.c. rispetto a quella e.v.).

Fra le infezioni riportate, 114 riguardavano il tratto respiratorio, di cui il 90% di grado moderato, è stato riportato un solo caso di infezione grave. Il tasso annualizzato di infezione gravi è risultato di 0,04 episodi/paziente. Per quanto riguarda gli eventi avversi, su 2297 infusioni, 1% di queste era correlato alla comparsa di eventi avversi sistemici, mentre il 28% a reazioni tissutali locali come gonfiore, rossore, indurimento, di grado lieve, che si riducevano nel tempo (a 8-10 settimane).

- Il secondo⁶ studio è uno studio prospettico longitudinale della durata di ~~12~~ 16-17 mesi condotto su 65 pazienti, 55 adulti e 10 bambini, affetti da immunodeficienza primaria, provenienti dagli Stati Uniti e dal Canada.

Tutti i pazienti dovevano aver ricevuto IVIG per almeno 4 mesi per essere inclusi nello studio. Lo studio è costituito da tre fasi; la fase 1, il base-line, della durata di 3-4 sett. in cui ogni paziente riceveva la dose usuale di IgG e.v.; la fase 2 (di wash-out), di 12 settimane, in cui venivano somministrate le IgG s.c. al dosaggio necessario per raggiungere lo steady-state; la fase 3, di 52 settimane, in cui le IgG s.c. venivano somministrate alla dose risultante dal sottostudio di farmacocinetica (in media il 1,37 volte superiore alla precedente dose di IgG per via e.v.).

Durante i 12 mesi di trattamento si sono manifestate 2 infezioni batteriche gravi (esito principale): 2 polmoniti; è stato misurato un tasso annualizzato di infezioni batteriche gravi dello 0,04%. Il tasso di infezioni di ogni tipo è stato di 4,43 per paziente/anno. Gli eventi avversi più frequentemente riportati erano le reazioni al sito di infusione, riscontrate nel 91% dei pazienti, principalmente di grado lieve o moderato e che si risolvevano nel tempo.

Si può notare che nel primo studio è stata utilizzata una dose di SCIG equivalente alla dose di IVIG usata in precedenza; nel secondo i pazienti sono stati trattati con una dose 1,37 volte superiore rispetto alla precedente dose di IVIG.

L'incidenza di infezioni gravi rilevata in entrambi gli studi è stata bassa (0,04 infezioni/pazienti/anno) e non è stato segnalato alcun effetto collaterale grave.

Il confronto fra la terapia SCIG vs IVIG, è stato effettuato anche in un studio con disegno cross-over, in cui 40 pazienti di età superiore a 13 anni, con immunodeficienza primaria, sono stati randomizzati a ricevere IgG e.v. o s.c. a dosaggi equivalenti per un anno e la terapia inversa per l'anno successivo. Non sono state osservate differenze significative in termini di numero e gravità di infezioni (esito principale) durante le due fasi di trattamento (punteggio medio di infezione di 4,12 e 3,82 rispettivamente nel gruppo IVIG e SCIG).

Relativamente al profilo di sicurezza, non sono stati riportati eventi avversi gravi; non sono state rilevate differenze significative rispetto agli eventi avversi rilevati: quelli riscontrati più frequentemente nel gruppo SCIG sono stati le reazioni al sito di infusione, dolore ed eritema, quelle più frequenti nel gruppo IVIG cefalea ed astenia.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

IMMUNOGLOBULINE UMANE



VALUTAZIONE COMPARATIVA CON L'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Nei pazienti con immunodeficienza primaria, l'infusione sottocutanea di immunoglobuline sembra essere sicura e permettere l'autosomministrazione a domicilio. Le SCIG vengono utilizzate in diversi paesi europei da circa 10 anni, ma non sono disponibili studi clinici controllati che dimostrino che un trattamento a lungo termine con SCIG sia altrettanto efficace quanto quello con IVIG nella protezione contro le infezioni.

La somministrazione di SCIG causa un'alta incidenza di reazioni in sede di iniezione, ma un'incidenza di reazioni sistemiche molto più bassa rispetto alle IVIG. (TML XXXVI, 11, 2007)



VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Il farmaco è in grado di offrire vantaggi di compliance per il paziente grazie alla forma farmaceutica sottocutanea, gestibile in autonomia a domicilio, attraverso l'ausilio di una pompa infusoriale.



VALUTAZIONE COMPARATIVA DEI COSTI:

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITA'	CLASSE	PREZZO AL PUBBLICO
Ig Umana Normale	Vivaglobin (s.c.)	H / OSP 2	€ 69.3 / grammo*
Ig Umana Normale	Subcuvia (s.c.)	H / OSP 2	€ 69.3 / grammo*
Ig Umana Normale	IG Vena N (e.v.)	H / OSP 1	€ 42.00 / grammo*

* aggiungere il costo della pompa infusoriale

Espressione circa l'inserimento in PTR :     

 = proposta di inserimento accolta

Per le seguenti motivazioni:

Le immunoglobuline umane normali sono già disponibili nel PTR nella forma farmaceutica iniettabile per via e.v. La via di somministrazione sottocutanea può offrire un vantaggio di aderenza per i pazienti con costi sovrapponibili a quelli della terapia endovenosa. Quest'ultima comporta per il paziente l'accesso mensile in ospedale, non più necessario con la via sottocutanea.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

IMMUNOGLOBULINE UMANE

La commissione suggerisce che, come indicato in scheda tecnica il paziente venga istruito sulla corretta autosomministrazione del farmaco e che la prima dose venga somministrata sotto controllo medico.

BIBLIOGRAFIA

1. European Primary Immunodeficiencies Consensus Conference svoltasi il 19 e 20 giugno al Paul-Ehrlich Institut a Langen, Germania.
2. Subcuvia: riassunto delle caratteristiche del prodotto
3. A. Fasth, J. Nystrom: Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. Acta Paediatrica 2007 96 pp. 1474-1478
4. Ann Gardulf, Uwe Nicolay: Replacement IgG therapy and self-therapy at home improve the health-related quality of life in patients with primary antibody deficiencies. Blood 2007 21:2
5. A. Gardulf et al. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies – a prospective, multi-national study. J Clin Immunol 2006, 26: 177-185.
6. G. Ochs HD et al. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. J Clin Immunol 2006, 26: 265-273.
7. M. Berger Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. Clin Immunology 2004, 112: 1-7.
8. Gardulf et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. J Allergy Clin Immunol 2004, 114: 936-42.
9. A. Gardulf et al. Replacement IgG therapy and self therapy at home improve the health-related quality of life in patients with primary antibody deficiencies. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006, 6: 434-442 (collocare la referenza)

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

IMMUNOGLOBULINE UMANE

10. Gardulf et al. Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies. Advantages of the subcutaneous route. *Biodrugs* 2007, 21(2): 105-116. (collocare la referenza)
11. The Medical Letter , Anno XXXVI, No. 11 2007
12. Chapel HM et Al, The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous Immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* 2000; 20:94-100.