



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

### **DCI: IMUNOGLOBULINĂ UMANĂ NORMALĂ**

***INDICAȚIE: Terapie imunomodulatoare la adulți, copii și adolescenți (0 până la 18 ani) în:  
Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) ca terapie de întreținere  
după stabilizarea cu Ig i.v.***

**Data depunerii dosarului**

**12.03.2024**

**Numărul dosarului**

**8146**

**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. Deținătorul de APP: Baxalta Innovations GmbH, Austria  
 1.6. Tip DCI: DCI cunoscut  
 1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Soluție perfuzabilă subcutanată</b>
<b>Concentrație</b>	<b>100 mg/ml</b>
<b>Calea de administrare</b>	<b>subcutanată</b>
<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>Cutie cu 1 flac. din sticlă prevăzută cu dop x 25 ml soluție imunoglobulină umană normală (IG 10%) + 1 flac. din sticlă prevăzută cu dop x 1,25 ml soluție hialuronidaza umană recombinată (rHuPH20)</b>
	<b>Cutie cu 1 flac. din sticlă prevăzută cu dop x 50 ml soluție imunoglobulină umană normală (IG 10%) + 1 flac. din sticlă prevăzută cu dop x 2,5 ml soluție hialuronidaza umană recombinată (rHuPH20)</b>
	<b>Cutie cu 1 flac. din sticlă prevăzută cu dop x 100 ml soluție imunoglobulină umană normală (IG 10%) + 1 flac. din sticlă prevăzută cu dop x 5 ml soluție hialuronidaza umană recombinată (rHuPH20)</b>

- 1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 979/30.09.2024:

<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>Cutie cu 1 flac. din sticlă prevăzută cu dop x 25 ml soluție imunoglobulină umană normală (IG 10%) + 1 flac. din sticlă prevăzută cu dop x 1,25 ml soluție hialuronidaza umană recombinată (rHuPH20)</b>	<b>Cutie cu 1 flac. din sticlă prevăzută cu dop x 50 ml soluție imunoglobulină umană normală (IG 10%) + 1 flac. din sticlă prevăzută cu dop x 2,5 ml soluție hialuronidaza umană recombinată (rHuPH20)</b>	<b>Cutie cu 1 flac. din sticlă prevăzută cu dop x 100 ml soluție imunoglobulină umană normală (IG 10%) + 1 flac. din sticlă prevăzută cu dop x 5 ml soluție hialuronidaza umană recombinată (rHuPH20)</b>
<b>Concentrație</b>	<b>100 mg/ml</b>	<b>100 mg/ml</b>	<b>100 mg/ml</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</b>	<b>844,55</b>	<b>1.624,73</b>	<b>3.238,81</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</b>	<b>844,55</b>	<b>1.624,73</b>	<b>3.238,81</b>

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

*Terapie imunomodulatoare la adulți, copii și adolescenți (0 până la 18 ani) în: polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) ca terapie de întreținere după stabilizarea cu Ig i.v.*

Doze și mod de administrare

Terapia trebuie inițiată și monitorizată sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul imunodeficiențelor/PDIC.

Medicamentul trebuie administrat subcutanat (s.c.). Doza și schema de administrare depind de indicație.

Doza este posibil să fie necesar să fie individualizată pentru fiecare pacient, în funcție de farmacocinetică (FC) și de răspunsul clinic. Este posibil ca doza bazată pe greutatea corporală să necesite ajustări în cazul pacienților subponderali sau supraponderali. Următoarea schemă de administrare este prezentată ca recomandare.

Doze

*Terapia imunomodulatoare în PDIC*

Înainte de a începe terapia, trebuie calculată doza echivalentă săptămânală, împărțind doza planificată la intervalul planificat dintre doze, în săptămâni. Intervalul tipic dintre doze pentru HyQvia este de 3 până la 4 săptămâni. Doza recomandată administrată subcutanat este de 0,3 până la 2,4 g/kg greutate corporală pe lună, administrată în 1 sau 2 sesiuni pe parcursul a 1 sau 2 zile.

Răspunsul clinic al pacientului trebuie să fie principalul motiv în ajustarea dozei. Poate fi necesară ajustarea dozei pentru a obține răspunsul clinic dorit. În cazul deteriorării clinice, se poate crește doza până la doza maximă recomandată de 2,4 g/kg pe lună. Dacă pacientul este stabil din punct de vedere clinic, poate fi necesar să se reducă periodic doza pentru a observa dacă pacientul mai are nevoie de terapie cu Ig.

Se recomandă o schemă de titrare care permite creșterea treptată (accelerare) a dozei în timp până la atingerea dozei complete, pentru a asigura tolerabilitatea pacienților. În timpul schemei de titrare, doza calculată de HyQvia și intervalele recomandate dintre doze trebuie respectate pentru prima și a doua perfuzie. În funcție de recomandarea medicului curant, la pacienții care tolerează bine primele 2 perfuzii, perfuziile ulterioare pot fi administrate prin creșterea treptată a dozelor și a intervalelor dintre doze, având în vedere volumul și durata totală de perfuzare. Poate fi luată în calcul o schemă de titrare accelerată dacă pacientul tolerează volumele de injecție s.c. și primele 2 perfuzii. Dozele mai mici sau egale cu 0,4 g/kg se pot administra fără o schemă de titrare, cu condiția unei toleranțe acceptabile pentru pacient.

Pacienților trebuie să li se administreze doze stabile\* de Ig i.v. Înainte de a iniția terapia cu medicamentul, trebuie calculată doza echivalentă săptămânală, împărțind ultima doză de Ig i.v. la intervalul dintre dozele de Ig i.v. în săptămâni. Doza inițială și frecvența de administrare sunt aceleași ca în tratamentul anterior cu Ig i.v. al pacientului. Intervalul tipic de administrare pentru HyQvia este de 4 săptămâni. Pentru pacienții cu doze mai puțin frecvente de

Ig i.v. (interval mai mare de 4 săptămâni), intervalul de administrare poate fi convertit la 4 săptămâni, menținând aceeași doză lunară echivalentă de IgG.

Astfel cum se arată în tabelul de mai jos, doza calculată pentru o săptămână (prima perfuzie) trebuie administrată la 2 săptămâni după ultima perfuzie cu Ig i.v. La o săptămână după prima doză, trebuie să se administreze următoarea doză echivalentă săptămânală (a doua perfuzie). O schemă de titrare poate dura până la 9 săptămâni (Tabelul 1), în funcție de intervalul dintre doze și de tolerabilitate.

*\*(Variațiile în intervalul de administrare de până la  $\pm 7$  zile sau cantitatea de doză echivalentă lunară de până la  $\pm 20\%$  între perfuziile cu IgG ale pacientului sunt considerate o doză stabilă.)*

**Tabel 1: Schema de titrare a dozei recomandate de perfuzie Ig i.v. la HyQvia**

Săptămâna *	Nr. perfuzie	Interval între doze	Exemplu pentru 100 g la fiecare 4 săptămâni
1	Nicio perfuzie		
2	Prima perfuzie	Doză la 1 săptămână	25 g
3	A doua perfuzie	Doză la 1 săptămână	25 g
4	A treia perfuzie	Doză la 2 săptămâni	50 g
5	Nicio perfuzie		
6	A patra perfuzie	Doză la 3 săptămâni	75 g
7	Nicio perfuzie		
8	Nicio perfuzie		
9	A cincea perfuzie	Doză la 4 săptămâni	100 g (se atinge doza completă)

*\*Prima perfuzie începe la 2 săptămâni după ultima doză de Ig i.v.*

Într-o zi de perfuzie, volumul maxim de perfuzie nu trebuie să depășească 1.200 ml pentru pacienții cu o greutate  $\geq 40$  kg sau 600 ml pentru pacienții cu greutatea  $< 40$  kg. Să presupunem că s-a depășit limita maximă de doză zilnică sau pacientul nu poate tolera volumul de perfuzie. În acest caz, se poate administra doza în decurs de mai multe zile în doze divizate, cu 48 până la 72 de ore între doze, pentru a permite absorbția lichidului de perfuzie în locul (locurile) de perfuzare. Doza poate fi administrată în până la 3 locuri de perfuzare, cu un volum maxim al perfuziei de 600 ml per loc (sau conform toleranței). Dacă se utilizează trei locuri, maximum este de 400 ml per loc.

#### Copii și adolescenți

#### Terapie imunomodulatoare

Schema de dozare pentru copii și adolescenți (0 până la 18 ani) este aceeași ca și pentru adulți. Doza se bazează pe doza echivalentă săptămânală calculată și este ajustată în funcție de evoluția clinică.

#### Mod de administrare

**Medicamentul este exclusiv pentru administrare subcutanată, a nu se administra intravenos.**

Fiecare flacon care conține Ig 10% este furnizat împreună cu cantitatea corespunzătoare adecvată de rHuPH20. Trebuie administrată întreaga cantitate de rHuPH20, indiferent dacă va fi administrată întreaga cantitate din flaconul care conține Ig 10%.



Cele 2 componente ale medicamentului trebuie administrate secvențial prin același ac pentru administrare subcutanată, începând cu rHuPH20, urmată de Ig 10%.

Exemplu: pacientului i se prescriu 110 grame (g) de HyQvia: acest lucru va necesita 3 flacoane de 30 g și 1 flacon de 20 g pentru o doză totală de 110 g/1100 ml din componenta Ig 10% de HyQvia. Volumul de rHuPH20 va fi (3 x 15 ml + 1 x 10 ml) = 55 ml. Dacă doza este mai mare de 120 de g, HyQvia se poate administra în decursul mai multor zile, în doze divizate, cu 48 până la 72 de ore între doze pentru a permite absorbția lichidului de perfuzie în locul (locurile) de perfuzare.

În timpul sau după administrarea subcutanată a imunoglobulinei Ig, inclusiv HyQvia, pot apărea scurgeri la nivelul locului de perfuzare. Luați în considerare utilizarea unor ace mai mari (12 mm sau 14 mm) și/sau a mai multor locuri de administrare a perfuziei. Orice modificare a dimensiunii acelor trebuie efectuată sub supravegherea medicului curant.

#### *Tratamentul la domiciliu*

În cazul în care perfuzia subcutanată cu HyQvia este utilizată pentru tratament la domiciliu, terapia trebuie inițiată și monitorizată de un medic cu experiență în instruirea pacienților pentru tratament la domiciliu. Pacientul sau un îngrijitor va fi instruit în legătură cu tehnicile de perfuzare, utilizarea unei pompe de perfuzie sau a unui injectomat, păstrarea unui jurnal de tratament, recunoașterea reacțiilor adverse severe posibile și măsurile care trebuie adoptate în cazul apariției acestora.

HyQvia poate fi administrat într-o doză terapeutică întreagă în până la 3 locuri de perfuzare, o dată la 4 săptămâni. Frecvența administrării și numărul locurilor de injectare pot fi modificate ținând cont de volum, de timpul total de injectare și de tolerabilitate, astfel încât pacientul să utilizeze aceeași doză echivalentă săptămânală. În cazul în care pacientul omite administrarea unei doze, doza omisă trebuie administrată cât mai curând posibil și se reia apoi schema de tratament programată, conform recomandărilor.

#### *Perfuzare asistată de un dispozitiv*

Componenta Ig 10% trebuie administrată utilizând o pompă. rHuPH20 poate fi administrată manual sau utilizând o pompă. Poate fi necesar un ac de calibru 24 pentru a permite pacienților să efectueze administrarea la o viteză de de 300 ml/oră/loc de perfuzare. Totuși, se pot utiliza și ace cu diametre mai mici, dacă sunt acceptabile viteze de administrare mai lente. Pentru flaconul de 1,25 ml cu rHuPH20 se va utiliza un ac cu calibrul între 18 și 22 pentru a extrage conținutul flaconului, astfel încât să se evite împingerea în interior a dopului sau astuparea acului cu un fragment din cauciuc; pentru toate celelalte flacoane cu alte capacități, pentru a extrage conținutul flaconului, se poate utiliza un dispozitiv cu sau fără ac.

#### *Locul de perfuzare*

Locurile sugerate pentru administrarea medicamentului sunt partea mediană sau superioară a abdomenului și coapsele. Dacă sunt utilizate 2 locuri diferite, acestea trebuie să fie pe părțile contralaterale ale corpului. Dacă se

utilizează trei locuri, acestea trebuie să fie la cel puțin 10 cm unul de celălalt. A se evita administrarea în zone cu proeminențe osoase sau cicatriceale. Medicamentul nu trebuie administrat într-o zonă care prezintă semne de infecție sau inflamație acută sau în jurul acesteia, deoarece există pericolul diseminării unei infecții localizate. A se evita administrarea într-o zonă la mai puțin de 5 cm distanță de ombilic.

#### Viteza de perfuzare

Se recomandă administrarea componentei rHuPH20 cu o viteză constantă, iar viteza de administrare a Ig 10% nu trebuie crescută peste viteza recomandată, mai ales dacă pacientul se află la începutul tratamentului cu HyQvia.

Prima dată, se perfuzează întreaga doză de soluție cu rHuPH20 cu o viteză de 1 - 2 ml/minut (sau de 60 ml/oră până la 120 ml/oră) pe loc de perfuzare sau în funcție de toleranță. În interval de 10 minute de la administrarea rHuPH20, se începe administrarea întregii doze de Ig 10% într-un singur loc, prin același ac subcutanat.

Sunt recomandate următoarele viteze de perfuzare pentru Ig 10% per loc de perfuzare:

**Tabelul 2: Vitezele de perfuzare recomandate pentru Ig 10% per loc de perfuzare**

Interval/Minute	Pacienți < 40 kg		Pacienți ≥ 40 kg	
	Primele 2 perfuzii (ml/oră/loc de perfuzare)	Următoarele 2-3 perfuzii (ml/oră/loc de perfuzare)	Primele 2 perfuzii (ml/oră/loc de perfuzare)	Următoarele 2 până la 3 perfuzii (ml/oră/loc de perfuzare)
<b>10 minute</b>	5	10	10	10
<b>10 minute</b>	10	20	30	30
<b>10 minute</b>	20	40	60	120
<b>10 minute</b>	40	80	120	240
<b>Restul perfuziei</b>	80	160	240	300

Dacă pacientul tolerează perfuziile inițiale în doză completă la nivelul locului de injectare și la viteza maximă de administrare, poate fi luată în considerare o creștere a vitezei de administrare pentru perfuziile următoare, decizia fiind la latitudinea medicului și a pacientului.

#### Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: ser imun și imunoglobuline: imunoglobuline, imunoglobulină umană normală.

Componenta Ig 10% conferă efectul terapeutic al acestui medicament. rHuPH20 facilitează dispersia și absorbția Ig 10%.

Imunoglobulina umană normală conține în principal imunoglobulină G (IgG), cu un spectru larg de anticorpi pentru opsonizarea și neutralizarea microorganismelor infecțioase. Imunoglobulina umană normală conține anticorpii IgG prezenți la populația normală. Este obținută, în general, din plasmă umană prelevată de la cel puțin 1.000 de donări. Prezintă o distribuție a subclaselor de IgG foarte asemănătoare cu cea din plasma umană nativă.

Administrarea unor doze adecvate de imunoglobulină umană normală poate aduce valorile excesiv de scăzute ale IgG la nivelul valorilor normale. Mecanismul de acțiune în alte indicații în afara terapiei de substituție nu este pe deplin elucidat, dar include efecte imunomodulatoare.

Hialuronidaza umană recombinantă este o formă recombinantă solubilă a hialuronidazei umane care crește permeabilitatea țesutului subcutanat prin depolimerizarea temporară a acidului hialuronic. Acidul hialuronic este un polizaharid care intră în alcătuirea matricei intercelulare a țesutului conjunctiv. Este depolimerizat prin enzima hialuronidază naturală. Spre deosebire de componentele structurale stabile ale matricei interstițiale, acidul hialuronic are un metabolism foarte rapid, cu un timp de înjumătățire de aproximativ 0,5 zile. rHuPH20 din HyQvia acționează local. Efectele hialuronidazei sunt reversibile și permeabilitatea țesutului subcutanat este restabilită în decurs de 24 până la 48 de ore.

#### Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, TAKEDA PHARMACEUTICALS SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI IMUNOGLOBULINĂ UMANĂ NORMALĂ și cu DC HYQVIA 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată, pentru indicația terapeutică: „*Terapie imunomodulatoare la adulți, copii și adolescenți (0 până la 18 ani) în: polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) ca terapie de întreținere după stabilizarea cu Ig i.v.*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 8, respectiv „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi derivate plasmatică pentru tratamentul bolilor rare pentru care DCI este singura alternativă terapeutică*” .

#### Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

##### *Caracteristicile bolii*

Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) este o tulburare neurologică rară, în care apare inflamația rădăcinilor nervoase și a nervilor periferici, precum și distrugerea învelișului protector gras (teaca de mielină) al fibrelor nervoase. Mielina permite fibrelor nervoase să transmită semnalele foarte rapid (40-60 metri/secundă). Pierderea sau deteriorarea mielinei poate cauza încetinirea sau blocarea semnalelor nervoase și poate duce la pierderea fibrelor nervoase. Acest lucru cauzează slăbiciune, paralizie și/sau afectarea funcțiilor motorii, în special a brațelor și picioarelor. Poate fi prezentă și o tulburare senzorială. Impedimentele motorii și senzoriale afectează de obicei ambele părți ale corpului (simetric), iar gradul de severitate și evoluția bolii pot varia de la o persoană la alta. Unii indivizi afectați pot urma un model lent și constant de simptome, în timp ce alții pot avea simptome care se stabilizează și apoi recidivează.

PDIC este uneori considerată forma cronică a polineuropatiei inflamatorii demielinizante acute (PIDA), cea mai frecventă formă a sindromului Guillain-Barré (GBS) în Statele Unite și Europa. Spre deosebire de GBS, majoritatea

pacienților cu PDIC nu pot identifica o boală virală sau infecțioasă anterioară. GBS este o tulburare subacută care progresează pe o perioadă de 3-4 săptămâni, apoi se stabilizează și, de obicei, se îmbunătățește în câteva luni, fără a recidiva în mod obișnuit. PDIC, prin definiție, prezintă simptome pe o perioadă mai lungă de 8 săptămâni și, de obicei, nu se ameliorează decât dacă se administrează tratament continuu.

Simptomele principale ale PDIC sunt slăbiciunea simetrică progresivă (pe o perioadă de cel puțin 2 luni) a mușchilor din jurul șoldurilor și umerilor, precum și a mâinilor și picioarelor (atât a mușchilor proximali, cât și distali). Semnalele nervoase devin alterate, ceea ce cauzează afectarea funcțiilor motorii și/sau senzații anormale sau pierderea acestora. De obicei, există modificări senzoriale, cauzând lipsă de coordonare, amorțeală, furnicături sau senzații de înțepături.

Alte simptome ale PDIC includ oboseala, senzații de arsură, durere, stângăcie, dificultăți la înghițire și vedere dublă. Examinarea neurologică va evidenția mușchi slăbiți care pot fi atrofiați. Reflexele tendinoase profunde sunt reduse sau absente. Mersul va fi anormal, iar răspunsurile la diferiți stimuli senzoriali vor fi afectate.

PDIC are mai multe prezentări clinice. PDIC tipică este definită ca o tulburare motorie și senzorială simetrică, cu slăbiciune proximală și distală (inclusiv a mușchilor umerilor și șoldurilor, precum și a mâinilor și picioarelor). Reflexele tendinoase profunde sunt absente.

Variante ale PDIC includ:

- Varianta *multifocală*, în care deficitul este asimetric și pot implica diferiți nervi individuali. Această formă a fost denumită sindromul Lewis-Sumner sau MADSAM (poliradiculoneuropatie demielinizantă senzorio-motorie multifocală dobândită).
- Variante *senzoriale pure*, în care pacienții au dezechilibru și lipsă de coordonare, dar nu prezintă slăbiciune musculară evidentă.
- Varianta *distală*, în care deficitul senzorial și motor nu implică brațele și picioarele proximale.
- Varianta *motorie pură*, în care nu apar anomalii senzoriale.

Cauza exactă a PDIC este necunoscută, dar există indicii puternice că PDIC este o tulburare autoimună. Tulburările autoimune apar atunci când mecanismele naturale de apărare ale organismului (anticorpii și limfocitele) împotriva organismelor invadatoare încep brusc să atace țesuturi perfect sănătoase. Cauza acestor tulburări autoimune rămâne necunoscută. Studii recente au detectat anticorpi direcționați împotriva unor componente ale nervului periferic (neurofascina 155 și contactina 1), care cauzează variante rare de PDIC.

### *Epidemiologie*

PDIC este o tulburare rară care poate afecta orice grup de vârstă, iar debutul acesteia poate apărea în orice decadă a vieții. PDIC afectează bărbații de două ori mai frecvent decât femeile, iar vârsta medie de debut este de 50 de ani. Prevalența PDIC este de aproximativ 1 la 200.000 de copii și între 1 – 7 cazuri la 100.000 de adulți, dar se acceptă în general că frecvența acestei afecțiuni este subestimată.



Deși debutul PDIC poate apărea la orice vârstă, acesta este mai frecvent în decada a 5-a și a 6-a de viață. Evoluția bolii este recidivantă în 30% din cazuri, cronică și progresivă în 60%, iar în 10% din cazuri este monofazică, cu recuperare completă și, în general, permanentă. În 5-30% dintre cazuri, poate apărea disfuncție a nervilor cranieni. Au fost raportate dureri neuropatice, afectarea mușchilor respiratori și implicarea subclinică a SNC. Poate apărea și disfuncția sistemului autonom.

La copii, debutul este mai rapid, dizabilitatea este mai severă la vârf, iar evoluția recidivantă este mai frecventă. PDIC poate fi asociată cu hepatita C, boala inflamatorie intestinală, limfomul, HIV, transplantul de organe, melanomul sau bolile de țesut conjunctiv.

#### *Management și tratament*

Există mai multe tratamente disponibile pentru a controla PDIC. Cele mai bine studiate tratamente, care s-au dovedit a fi eficiente, sunt glucocorticoizii (steroidii), imunoglobulina administrată intravenos (Ig iv) și plasmafereza (PLEx). Toate aceste tratamente suprimă sau modulează sistemul imunitar, iar riscurile crescute de infecții și cancer trebuie luate în considerare atunci când se iau decizii terapeutice.

*Glucocorticoizii*, cum ar fi prednisonul, s-au dovedit a fi eficienți în tratarea persoanelor cu PDIC. În multe cazuri, pacienții pot răspunde doar la tratamentul cu corticosteroizi. Cu toate acestea, cei care necesită doze mari de corticosteroizi pot experimenta efecte secundare care descurajează terapia pe termen lung. Corticosteroizii pot fi utilizați și împreună cu alte medicamente, precum cele care suprimă sistemul imunitar (medicamente imunosupresoare).

*Imunoglobulina intravenoasă (Ig iv)* s-a dovedit a fi eficientă și este adesea utilizată ca tratament pentru PDIC. Ig iv poate îmbunătăți funcționarea sistemului imunitar. Doze foarte mari sunt folosite de obicei pentru tratamentul inițial al PDIC, iar majoritatea pacienților necesită tratamente intermitente pe termen lung. Administrarea subcutanată a imunoglobulinei (IG sc) s-a dovedit de asemenea eficientă pentru tratamentul de întreținere și oferă o alternativă la Ig iv.

*Plasmafereza (PLEx)* s-a dovedit și ea benefică în polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică. Această procedură este o metodă de eliminare a imunoglobulinelor și altor componente ale răspunsului imun din sânge. Sângele este prelevat de la pacient, iar celulele sanguine sunt separate de plasmă. Plasma este apoi înlocuită cu albumină (o proteină din plasmă care nu este implicată în răspunsurile imune) și soluție salină (apă sărată), iar celulele sanguine ale pacientului sunt transfuzate înapoi, eliminând doar plasma și constituenții săi. Similar cu Ig iv, PLEx este eficientă doar pentru câteva săptămâni și poate necesita tratamente intermitente pe termen lung.

*Agentele imunosupresori*, precum azatioprina, micofenolatul, metotrexatul, ciclosporina și ciclofosfamida, au fost utilizați pentru tratarea PDIC. Deși există numeroase rapoarte de caz care indică eficacitatea acestor medicamente, eficiența lor nu a fost confirmată în studii clinice pe scară largă.



## **Eficacitate și siguranță clinică**

### *PDIC*

#### *Studiul 161403 (ADVANCE-1):*

Într-un studiu de fază 3 multicentric, randomizat, controlat cu placebo, 132 de pacienți adulți cu PDIC au fost supuși evaluării eficacității, siguranței și tolerabilității HyQvia ca terapie de întreținere pentru a preveni recidiva, permițând auto-perfuzarea unei doze terapeutice totale la fiecare 2 până la 4 săptămâni. În studiu au fost înrolați pacienți cu vârsta  $\geq 18$  ani (bărbați sau femei) care la momentul evaluării aveau un diagnostic documentat de PDIC cert sau probabil conform criteriilor Federației Europene a Societăților Neurologice/Societatea Nervilor Periferici (EFNS/PNS) 2010. Toți pacienții eligibili reacționaseră la tratamentul cu IgG în trecut (remiterea parțială sau completă a simptomelor și deficitelor neurologice) și primeau doze stabile în cadrul tratamentului cu Ig i.v. în intervalul de administrare echivalent cu o doză lunară cumulativă de 0,4 până la 2,4 g/kg greutate corporală, administrată intravenos timp de cel puțin 12 săptămâni înainte de evaluarea inițială. Criteriul primar a fost proporția de pacienți care au prezentat o recidivă, definită ca o creștere de  $\geq 1$  punct în raport cu scorul de referință al tratamentului pre-s.c. în 2 scoruri consecutive ajustate de cauză și tratament pentru dizabilități cauzate de neuropatia inflamatorie (INCAT), obținute într-un interval mai mic de șapte zile. Analiza criteriului primar folosind strategii post-hoc adecvate pentru a gestiona evenimentele intercurrente și valorile lipsă ale rezultatelor folosind imputarea multiplă a dezvăluit o rată de recidivă de 15,5% (ÎI 95%: 8,36, 26,84) în grupul HyQvia și de 31,7% (ÎI 95%: 21,96, 43,39) în grupul placebo. Diferența de tratament a fost de -16,2 (ÎI 95%: -29,92, -1,27) în favoarea HyQvia față de placebo.

### *Copii și adolescenți*

HyQvia nu a fost evaluat în studii clinice la copii și adolescenți (0 până la 18 ani) cu PDIC.

## **Profilul de siguranță**

Cele mai frecvente reacții adverse (RA) raportate la administrarea de HyQvia au fost reacțiile locale. Cele mai frecvente RA sistemice raportate au fost cefaleea, fatigabilitatea, greața și febra. Majoritatea acestor RA au fost de intensitate ușoară sau moderată.

### *Ig 10%*

Pot apărea ocazional reacții adverse cum sunt frisoane, cefalee, amețeli, febră, vărsături, reacții alergice, greață, artralgii, scădere a tensiunii arteriale și dureri lombare moderate.

Rareori, imunoglobulina umană normală poate induce o scădere bruscă a tensiunii arteriale și, în cazuri izolate, șoc anafilactic, chiar atunci când pacientul nu a prezentat hipersensibilitate la administrările precedente.

Reacții la nivelul locului de administrare: tumefiere, durere, eritem, indurație, căldură locală, prurit, echimoze și erupții cutanate, pot să apară frecvent.



La administrarea de imunoglobulină umană normală au fost observate cazuri de meningită aseptică tranzitorie, reacții hemolitice tranzitorii, creșteri ale valorilor creatininei serice și/sau insuficiență renală acută.

Reacțiile tromboembolice, cum sunt infarct miocardic, accident vascular cerebral, embolism pulmonar și tromboză venoasă profundă au fost observate rareori în asociere cu medicamentele care conțin Ig i.v. și Ig s.c.

#### *rHuPH20*

După punerea pe piață, cele mai frecvente reacții adverse în timpul utilizării rHuPH20 în forme farmaceutice similare cu administrare subcutanată pentru dispersia și absorbția lichidelor sau a medicamentelor administrate subcutanat, au fost reacții ușoare la nivelul locului de perfuzare, cum sunt eritemul și durerea. Edemul a fost raportat mai frecvent în asociere cu administrarea subcutanată a unor cantități mari de lichide.

#### *Anticorpi împotriva rHuPH20*

În total 13 pacienți din cei 83 care au participat la studiul pivot IDP au dezvoltat anticorpi capabili să lege rHuPH20, cel puțin o dată în decursul studiului clinic. Acești anticorpi nu au fost capabili să neutralizeze rHuPH20. Nu a putut fi demonstrată o asociere temporară între reacțiile adverse și prezența anticorpilor anti-rHuPH20. De asemenea, nu s-a înregistrat o creștere a incidenței sau severității reacțiilor adverse la pacienții care au dezvoltat anticorpi la rHuPH20.

În total, 16 din 132 de pacienți cărora li s-a administrat rHuPH20 au prezentat anticorpi de legare anti-rHuPH20 cel puțin o dată în studiile PDIC care au inclus 196 de pacienți-ani de urmărire. Un pacient a prezentat anticorpi neutralizanți tranzitorii într-o singură măsurătoare pe o perioadă de urmărire de 3 ani. Nu s-au identificat probleme de eficacitate sau siguranță legate de apariția pozitivității anticorpilor neutralizanți.

#### *Lista tabelară a reacțiilor adverse*

Siguranța HyQvia a fost evaluată în 4 studii clinice (160602, 160603, 160902 și 161101) la 124 pacienți unici cu imunodeficiență primară IDP, cărora li s-au administrat 3.202 perfuzii, și în 2 studii clinice (161403 și 161505) la 100 de pacienți unici cu PDIC cărora li s-au administrat 3.188 de perfuzii.

Tabelul prezentat mai jos este conform clasificării pe aparate, sisteme și organe a sistemului MedDRA (ASO și în funcție de termenul preferat).

Frecvențele per perfuzare au fost evaluate utilizând convenția următoare: Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1.000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$  și  $< 1/1.000$ ), foarte rare ( $< 1/10.000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, efecte nedorite sunt prezentate în ordinea scăderii gravității.

Reacțiile adverse la medicamente (RAM) sunt selectate pe baza evaluării de către sponsor. Toate aparițiile unei RAM (în timpul sau după prima doză) sunt prezentate în tabel, indiferent de relația evaluată de investigator. În scopuri de analiză, anumiți termeni preferați au fost restrânși.

**Tabelul 3: Frecvența reacțiilor adverse la medicamente (RAM) per perfuzie raportată la pacienții tratați cu HyQvia în studiile clinice și supravegherea ulterioară introducerii pe piață, rata de raportare per pacient sau per perfuzie.**

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Reacții adverse la medicament	Frecvența per pacient	Frecvența per perfuzie
Infecții și infestări	Meningită aseptică	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente	Frecvente
	Amețeli	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Migrenă	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Tremor	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Parestezii	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Accident vascular cerebral și atac cerebral ischemic	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări cardiace	Tahicardie și tahicardie sinusală	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Creșterea tensiunii arteriale și hipertensiune arterială	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Hipotensiune arterială	Frecvente	Rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Frecvente	Rare
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Foarte frecvente	Frecvente
	Dureri abdominale, în etajul abdominal superior și inferior și sensibilitate	Foarte frecvente	Frecvente
	Diaree	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Vărsături	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Distensie abdominală	Frecvente	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Eritem	Frecvente	Frecvente
	Prurit	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Erupții cutanate, eritematoase, maculare, maculo-papulare și papulare	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Urticarie	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Artralgie	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Disconfort la nivelul membrelor și durere în extremități	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Dureri de spate	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Rigiditate a articulațiilor	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Dureri toracice musculo-scheletice	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Dureri inghinale	Frecvente	Rare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Hemosiderinurie	Frecvente	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	• Reacții locale (totale)	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	- Disconfort la locul de perfuzare, durere la locul de	Foarte frecvente	Frecvente

	perfuzare, durere la locul injectării, durere la locul puncției și sensibilitate		
	- Eritem la locul de perfuzare și eritem la locul injectării	Foarte frecvente	Frecvente
	- Edem la locul de perfuzare, edem la locul injectării, tumefacție la locul de perfuzare, tumefacție la locul injectării și tumefacție (local)	Foarte frecvente	Frecvente
	- Prurit la locul de perfuzare, prurit la locul injectării, prurit la locul puncției și prurit vulvovaginal	Foarte frecvente	Frecvente
	- Reacție asociată perfuziei	Frecvente	Mai puțin frecvente
	- Echimoze la locul de perfuzare, echimoze la locul injectării, hematom la locul de perfuzare, hematom la locul injectării, hemoragie la locul de perfuzare și echimoze la locul puncției vasului	Frecvente	Mai puțin frecvente
	- Reacție la locul de perfuzare, reacție la locul injectării și reacție la locul puncției	Frecvente	Mai puțin frecvente
	- Masă tumorală la locul de perfuzare, masă tumorală la locul injectării și nodul la locul de perfuzare	Frecvente	Mai puțin frecvente
	- Depigmentare la locul de perfuzare	Frecvente	Mai puțin frecvente
	- Erupecție cutanată la locul de perfuzare și erupție cutanată la locul injectării	Frecvente	Mai puțin frecvente
	- Indurație la locul de perfuzare și indurație la locul injectării	Frecvente	Mai puțin frecvente
	- Senzație de căldură la locul de perfuzare	Frecvente	Rare
	- Parestezie la locul de perfuzare și parestezie la locul injectării	Frecvente	Rare
	- Inflamație la locul de perfuzare	Frecvente	Rare
	- Senzație de căldură și pirexie	Foarte frecvente	Frecvente
	- Scurgeri la nivelul locului de perfuzie	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
	- Boală similară gripei	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
	Astenie, oboseală, letargie și	Foarte frecvente	Frecvente

	disconfort general		
	Frisoane	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Edem, edem periferic și inflamație (sistemică)	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Edem localizat, inflamație periferică și edem cutanat	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Edem gravitațional, edem genital, tumefacție la nivelul scrotului și tumefacție vulvovaginală	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Senzație de arsură	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Frecvente	Rare
Investigații diagnostice	Test Coombs direct pozitiv și test Coombs pozitiv	Frecvente	Rare

#### Descriere a reacțiilor adverse selectate

Cele mai frecvente reacții locale observate în timpul studiilor clinice pivot includ durere la nivelul locului de perfuzare, eritem la nivelul locului de perfuzare și edem la nivelul locului de perfuzare. Majoritatea reacțiilor locale au fost ușoare din punctul de vedere al gradului de severitate și autolimitate. În studiile IDP, 2 cazuri de reacții adverse locale au fost grave (durere la nivelul locului de perfuzare și tumefacție la nivelul locului de perfuzare), iar în studiile PDIC, 4 cazuri au fost grave (extravazare la nivelul locului de perfuzare, inflamație la nivelul locului de perfuzare, prurit la nivelul locului de perfuzare și reacție la nivelul locului de perfuzare). În studiile IDP au existat 2 cazuri de edem genital tranzitoriu, unul considerat grav, care au rezultat din difuzia medicamentului de la locul de perfuzare în abdomen. În studiile PDIC a existat un caz ușor de edem genital (tumefierea penisului). Nu s-au observat modificări cutanate care să nu dispară în decursul studiului clinic.

## 2. CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND TRATAMENTUL UNEI BOLI RARE CU DERIVATE PLASMATICE

*Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC)* este o tulburare rară a nervilor periferici caracterizată prin pierdere senzorială și slăbiciune care cresc treptat, asociate cu pierderea reflexelor. Deși *sindromul Guillain-Barré (SGB)* și *polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC)* au multe caracteristici în comun, o caracteristică ce le diferențiază este debutul: în SGB, timpul de la debut până la nivelul maxim de slăbiciune este sub 30 zile și la majoritatea persoanelor sub 14 zile, în timp ce în cazul PDIC pierderea senzorială și slăbiciunea evoluează și după aceste perioade.

**Incidența cazurilor noi de PDIC este de aproximativ 1-4 la un milion de persoane**, însă, întrucât boala poate fi prezentă la orice persoană o perioadă lungă, **prevalența sa poate fi chiar și de 9 cazuri la 100.000 persoane**. Ca și în cazul SGB, PDIC este cauzată de o deteriorare a învelișului nervilor, care se numește mielină. Poate debuta la orice

vârstă și este mai frecventă la bărbați decât la femei. Spre deosebire de SGB, faza activă a PDIC nu se limitează la mai puțin de o lună.

Cu toate că la aproximativ 1/3 dintre pacienți boala poate intra într-o etapă de remisie în care nu sunt necesare tratamente pentru sistemul imunitar, majoritatea persoanelor cu PDIC manifestă o evoluție lentă sau recidive timp de câțiva ani sau mai mult. Dacă boala nu este tratată, 30% dintre pacienții cu PDIC ajung la dependență de fotoliul rulant. Prin identificarea timpurie a bolii și tratamentul corect se poate evita evoluția până la invaliditate semnificativă.

Conform informațiilor publicate pe site-ul [www.orpha.net](http://www.orpha.net), polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC), având codul **ORPHA:2932**, prezintă o prevalență de 1-9/100.000 de persoane. Menționăm că *Orphanet* utilizează definiția europeană pentru boli rare, acestea fiind boli care nu afectează mai mult de 1 persoană din 2.000 din populația europeană, sau altfel spus nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane.

De asemenea, pe site-ul [www.rarediseases.org](http://www.rarediseases.org), sunt publicate informații despre polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC), conform cărora această boală se încadrează criteriilor în ceea ce privește definiția pentru boală rară. Astfel, o afecțiune rară este o condiție care afectează mai puțin de 200.000 de americani. *NORD* (National Organization for Rare Disorders) este dedicată identificării, tratamentului și vindecării acestor boli prin educație, suport, cercetare și programe de servicii. Având în vedere informațiile publicate pe site, prevalența PDIC este estimată la aproximativ 5-7 cazuri la 100.000 de indivizi.

Conform unui studiu intitulat „**Incidența și prevalența polineuropatiei demielinizante inflamatorii cronice: o revizuire sistematică și meta-analiză**”, publicat în 2019, dintre cele 907 studii, 11 au fost incluse în revizuirea sistematică, 5 în meta-analiza incidenței (818 cazuri; 220.513.514 ani-person) și 9 în meta-analiza prevalenței (3.160 cazuri; 160.765.325 populație). Aceste studii au avut o calitate moderată. *Rata de incidență brută combinată a fost de 0,33 la 100.000 de ani-person (95% CI 0,21–0,53; I2 = 95,7%) și rata de prevalență combinată a fost de 2,81 la 100.000 (95% CI 1,58–4,39; I2 = 99,1%).* Heterogenitatea substanțială a incidenței și prevalenței între studii pare să fie explicată parțial prin utilizarea unor criterii de diagnosticare diferite.

Conform **Ghidului Academiei Europene de Neurologie/Societății Nervilor Periferici pentru diagnosticul și tratamentul polineuropatiei demielinizante inflamatorii cronice (PDIC)**, în PDIC există mai multe tratamente standard sau de primă linie:

- **Corticosteroizii** (prednison, prednisolon) sunt similari hormonilor antiinflamatori naturali, produși de organism, și pot fi utilizați ca tratament inițial. Corticosteroizii îmbunătățesc adesea forța musculară, se administrează ușor și nu sunt costisitori. Cu toate acestea, **reacțiile adverse pot limita utilizarea pe termen lung.**
- **Imunoglobulinele** în doză mare, administrate intravenos (Ig iv) reprezintă singurele medicamente care au aprobată FDA și a autorităților competente din Canada și Europa pentru tratamentul PDIC. Ig iv

conțin anticorpi naturali obținuți de la voluntari sănătoși. **Ig iv se administrează în venă în decurs de câteva ore.** În prezent, în cadrul studiilor clinice controlate efectuate la pacienți cu PDIC se testează preparate mai noi în concentrații mai crescute care pot fi administrate sub piele (subcutanat).

- **Schimbul de plasmă (PE) sau plasmafereza (PLEx)** este un proces prin care o parte din sângele pacientului este scos, iar celulele sanguine sunt returnate în corpul pacientului fără porțiunea de plasmă lichidă din sângele acestuia. Poate să funcționeze îndepărtând anticorpii nocivi din plasmă. Plasmafereza presupune **costuri semnificative și necesită spitalizare și personal instruit.**
- **Administrarea subcutanată de imunoglobuline (Ig sc)** se utilizează frecvent la pacienții cu imunodeficiență. *Ig sc se autoadministrează de către pacienți la domiciliu.* În general, se administrează perfuzii în țesutul adipos de sub pielea de la nivelul stomacului sau coapselor.

Există un număr mare de *medicamente de a doua linie* utilizate pentru tratarea PDIC. Acestea se utilizează atunci când *tratamentele standard eșuează, determină apariția unor reacții adverse semnificative sau dacă răspunsul clinic nu este optim.* Aceste medicamente nu sunt testate pe scară largă în studii clinice randomizate controlate, însă utilizarea acestora este susținută de serii de cazuri din literatura medicală.

De asemenea, *tratamentele de a treia linie* sunt reprezentate de către medicamentele chimioterapice, însă acestea trebuie administrate doar în anumite cazuri și de către persoane cu experiență vastă în utilizarea acestora.

**Tratamentul de întreținere** se referă la continuarea terapiei pentru a menține remisiunea și a preveni recidivele. Opțiunile de terapie includ:

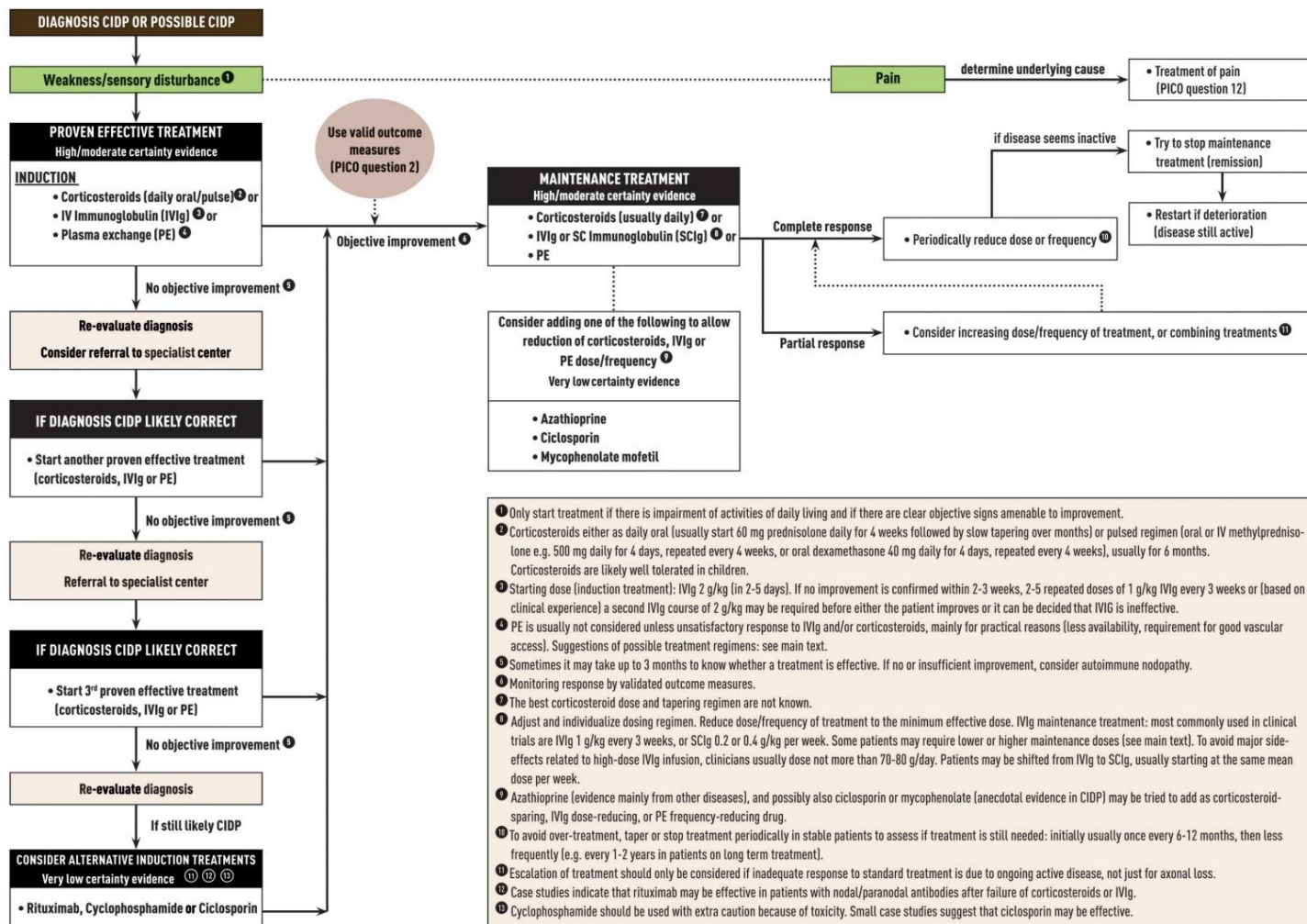
- **Corticosteroizi:** După tratamentul de inducție, corticosteroizii pot fi utilizați în doze mai mici pentru a menține controlul simptomelor.
- **Imunoglobulină subcutanată (Ig sc):** Aceasta poate fi o opțiune pentru tratamentul de întreținere, oferind un mod convenabil și eficient de a administra imunoglobulină pe termen lung.
- **Agenți imunosupresori:** Dacă simptomele persistă sau recidivează, medicamentele imunosupresoare (precum azatioprina sau micofenolatul) pot fi utilizate pentru a reduce activitatea sistemului imunitar.
- **Monitorizarea și ajustarea tratamentului:** Este esențial ca pacienții să fie monitorizați regulat, iar tratamentele să fie ajustate în funcție de răspunsul la terapie și de apariția efectelor secundare.

În ciuda absenței dovezilor privind eficacitatea *tratamentelor farmacologice pentru durerea neuropatică* în PDIC, utilizarea pe scară largă a acestora în practică pentru pacienții cu durere neuropatică și PDIC, precum și eficacitatea dovedită în alte tulburări de durere neuropatică, justifică utilizarea lor la pacienții cu PDIC care prezintă durere. Medicamentele pentru durerea neuropatică provoacă adesea efecte secundare, dar la pacienții cu durere severă, beneficiile potențiale au fost considerate ca fiind mai importante decât reacțiile adverse. Tratamentul durerii este fezabil, acceptabil și rezonabil de accesibil.

În figura de mai jos, este prezentată o schema privind tratamentul de inducție și întreținere al PDIC.



**Figura 1: Inducția și tratamentul de întreținere al PDIC**



Luând în considerare cele prezentate mai sus, există o nevoie continuă de opțiuni de tratament adecvate pacienților cu polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică pentru îmbunătățirea calității vieții. *HyQvia este un medicament utilizat pentru terapie imunomodulatoare la adulți, copii și adolescenți în polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) ca terapie de întreținere după stabilizarea cu Ig i.v.*

HyQvia este o **terapie de întreținere** cu imunoglobulină normală umană și hialuronidază umană recombinată pentru PDIC la adulți, care se administrează **subcutanat**. Aceasta este **diferită de terapiile tradiționale cu Ig iv și Ig sc, deoarece este realizată cu un component unic: hialuronidază, sau Hy**.

Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) pentru clasificarea medicamentelor și a altor produse medicinale, în sistemul de clasificare ATC, substanțele active sunt grupate într-o ierarhie cu cinci niveluri diferite. Sistemul are paisprezece grupuri anatomice/farmacologice principale sau niveluri de 1. Fiecare grup principal ATC este împărțit în niveluri de 2, care pot fi fie grupuri farmacologice, fie grupuri terapeutice. Nivelurile de 3 și 4 sunt

subgrupuri chimice, farmacologice sau terapeutice, iar *nivelul de 5 reprezintă substanța chimică*. Nivelurile de 2, 3 și 4 sunt adesea folosite pentru a identifica subgrupuri farmacologice atunci când aceasta este considerată mai potrivită decât subgrupurile terapeutice sau chimice. **Având în vedere acestea, HyQvia are alocat codul ATC J06BA01**, care reprezintă următoarele:

- J - Antiinfecțioase pentru uz sistemic
- J06 - Seruri imune și imunoglobuline
- J06B - Imunoglobuline
- J06BA - Imunoglobuline, umane normale
- J06BA01 - Imunoglobuline, umane normale, pentru administrare extravasculare

**HyQvia este o combinație de imunoglobulină (IG) și hialuronidază (Hy)**. Imunoglobulina furnizează anticorpii necesari pentru a ajuta la combaterea infecțiilor și la gestionarea tulburărilor sistemului imunitar, în timp ce hialuronidaza îmbunătățește absorbția și dispersia imunoglobulinei atunci când este administrată subcutanat.

Din punct de vedere al mecanismului de acțiune, componenta de *imunoglobulină furnizează anticorpii necesari care ajută la modularea răspunsului imun*, în timp ce componenta de *hialuronidază facilitează absorbția imunoglobulinei în țesut, permițând o terapie mai eficientă*. Componenta Ig 10% conferă efectul terapeutic al acestui medicament. **rHuPH20 facilitează dispersia și absorbția Ig 10%.**

Imunoglobulina umană normală conține în principal imunoglobulină G (IgG), cu un spectru larg de anticorpi pentru opsonizarea și neutralizarea microorganismelor infecțioase. Administrarea unor doze adecvate de imunoglobulină umană normală poate aduce valorile excesiv de scăzute ale IgG la nivelul valorilor normale. Mecanismul de acțiune în alte **indicații în afara terapiei de substituție nu este pe deplin elucidat, dar include efecte imunomodulatoare**.

Hialuronidaza umană recombinantă este o *formă recombinantă solubilă a hialuronidazei umane care crește permeabilitatea țesutului subcutanat prin depolimerizarea temporară a acidului hialuronic*. Acidul hialuronic este un polizaharid care intră în alcătuirea matricei intercelulare a țesutului conjunctiv. Este depolimerizat prin enzima hialuronidază naturală. Spre deosebire de componentele structurale stabile ale matricei interstițiale, acidul hialuronic are un metabolism foarte rapid, cu un timp de înjumătățire de aproximativ 0,5 zile. **rHuPH20 din HyQvia acționează local**. Efectele hialuronidazei sunt reversibile și permeabilitatea țesutului subcutanat este restabilită în decurs de 24 până la 48 de ore.

**Imunoglobulina subcutanată cu administrare facilitată de hialuronidază prezintă proprietățile farmacocinetice atât ale imunoglobulinei subcutanate cât și ale Ig i.v., obținute la același interval de administrare ca cel al Ig i.v. (3 - 4 săptămâni), permițând un volum perfuzabil mare (aproximativ 600 ml/loc perfuzare și 1.200 ml/zi pentru pacienți cu o greutate  $\geq 40$  kg) cu o biodisponibilitate de 93% comparativ cu Ig i.v.**



Conform unui studiu intitulat „**Imunogenicitatea clinică a rHuPH20, o hialuronidază care facilitează administrarea subcutanată a medicamentelor**”, hialuronidaza recombinantă, rHuPH20, este utilizată pentru a facilita administrarea subcutanată a terapiilor cu proteine care, în mod normal, *ar necesita perfuzie intravenoasă* și poate fi, de asemenea, utilizată pentru a **îmbunătăți profilul farmacocinetic al medicamentelor care sunt administrate pe cale subcutanată**. Aceasta este de obicei co-perfuzată subcutanat împreună cu medicamentul, fie folosind administrarea secvențială, fie utilizând un produs medicamentos co-formulat. În ambele cazuri, **rHuPH20 permite agentului terapeutic să pătrundă mai ușor prin spațiul subcutanat și să obțină acces la circulația centrală, fie prin capilare, pentru terapiile cu molecule mici, fie prin sistemul limfatic, pentru terapiile cu molecule mari**.

Raportul studiului rezumă *răspunsurile clinice de imunogenicitate la rHuPH20 din mai multe studii clinice, inclusiv rHuPH20 administrat în combinație cu insulină, anticorpi terapeutici sau IgG uman*, la un total de 1.526 de subiecți din populații diverse.

În general, *expunerea la rHuPH20 a fost asociată cu apariția anticorpilor reactivi la rHuPH20 în 3% până la 18% dintre indivizii tratați, în funcție de studiu*. Dintre cei 83 de indivizi care erau negativi la anticorpi înainte de tratament și care au dezvoltat titruri de legare a rHuPH20 după expunerea la proteină, doar trei au experimentat valori maxime ale titrurilor care depășesc 10.000, utilizând un test de imun dozare foarte sensibil. În plus, 28 de subiecți cu anticorpi reactivi pre-existenți la rHuPH20 înainte de expunere, au experimentat un stimulent al tratamentului, definit printr-o creștere a titrului cu două sau mai multe etape de titrare după tratament, iar unul dintre aceștia a experimentat un titru maxim de 81.920, cel mai mare titru observat după expunerea la rHuPH20 în acest set de date. *Este important de menționat că nu au fost identificați anticorpi neutralizanți în niciunul dintre aceste studii*.

**Eficiacitatea și siguranța medicamentului HyQvia** au fost studiate în cadrul **studiului 161403, numit ADVANCE-1**. În acest studiu de fază 3 multicentric, randomizat, controlat cu placebo, 132 de pacienți adulți cu PDIC au fost supuși evaluării eficacității, siguranței și tolerabilității HyQvia ca terapie de întreținere pentru a preveni recidiva, permițând auto-perfuzarea unei doze terapeutice totale la fiecare 2 până la 4 săptămâni. Criteriul primar a fost proporția de pacienți care au prezentat o recidivă, definită ca o creștere de  $\geq 1$  punct în raport cu scorul de referință al tratamentului pre-s.c. în 2 scoruri consecutive ajustate de cauză și tratament pentru dizabilități cauzate de neuropatia inflamatorie (INCAT), obținute într-un interval mai mic de șapte zile. Analiza criteriului primar folosind strategii post-hoc adecvate pentru a gestiona evenimentele intercurrente și valorile lipsă ale rezultatelor folosind imputarea multiplă a dezvăluit o rată de recidivă de 15,5% (ÎI 95%: 8,36, 26,84) în grupul HyQvia și de 31,7% (ÎI 95%: 21,96, 43,39) în grupul placebo. **Diferența de tratament a fost de -16,2 (ÎI 95%: -29,92, -1,27) în favoarea HyQvia față de placebo**.

Principalul obiectiv al studiului „**Imunoglobulina subcutanată 10% facilitată de hialuronidază ca terapie de întreținere pentru poliradiculoneuropatia demielinizantă inflamatorie cronică: Studiul clinic randomizat controlat**



**ADVANCE-CIDP 1**", publicat în iunie 2023, a fost îmbunătățirea calității vieții sau preferința privind administrarea tratamentului cu fSCIG.

Impactul terapiei cu fSCIG 10% asupra calității vieții legate de sănătate (HRQoL) și stării de sănătate a pacienților au fost evaluate prin modificările față de valoarea inițială în scorurile din Chestionarul de Sănătate pe Formă Scurtă cu 36 de Întrebări (SF-36) și EuroQoL cu 5 Dimensiuni (EQ-5D). Valorile mai mari reflectă o stare de sănătate mai favorabilă pentru măsurătoarea SF-36, în timp ce scorurile mai mari la întrebările individuale de pe scala EQ-5D indică o calitate a vieții mai scăzută. EQ-5D include, de asemenea, o scală analogă vizuală (EQ-VAS) pentru a indica starea generală de sănătate, punctată între 0 și 100 (scorurile mai mari indică o sănătate mai bună). Scorurile SF-36 și EQ-5D au fost măsurate în perioada inițială și la ultima vizită de tratament.

**Pacienții care primeau fSCIG 10% au prezentat schimbări favorabile față de valoarea inițială atât în scorurile SF-36, cât și în cele EQ-5D, comparativ cu pacienții care primeau placebo.** Grupul fSCIG 10% a menținut scorul SF-36 în majoritatea domeniilor, cu îmbunătățiri observate în domeniile sănătății generale, a durerii corporale, a funcționării fizice și a limitării rolului din cauza sănătății fizice. **Când se iau în considerare scorurile EQ-5D, pacienții care primeau fSCIG 10% au menținut scoruri în domeniile mobilității, îngrijirii de sine, activităților obișnuite, durerii/disconfortului și anxietății/depresiei**, în timp ce grupul placebo a arătat o ușoară deteriorare în toate domeniile.

Satisfacția pacienților față de tratament și preferințele pentru tratament au fost evaluate folosind Chestionarul de Satisfacție cu Tratamentul pentru Medicamente în 9 Întrebări (TSQM-9) auto-administrat și un chestionar nevalidat privind preferințele de tratament. TSQM-9 a fost utilizat pentru a evalua eficacitatea, comoditatea și satisfacția globală, scorurile mai mari reprezentând o satisfacție crescută. Chestionarul de preferințe de tratament a fost folosit pentru a evalua preferințele pacienților pentru diferite caracteristici ale terapiei cu fSCIG 10%, cum ar fi ușurința administrării, frecvența și durata administrării, și comoditatea. TSQM-9 și chestionarul de preferințe au fost administrate în perioada inițială și la ultima vizită de tratament pentru pacienții care primeau fSCIG 10% sau placebo.

În ceea ce privește percepțiile pacienților asupra medicamentului studiat, la sfârșitul tratamentului, **scorurile medii de satisfacție globală TSQM-9 au fost mai mari în grupul fSCIG 10% (65.3) decât în grupul placebo (55.7).** Când se iau în considerare chestionarul de preferințe pentru tratament, ambele grupuri de tratament au demonstrat o preferință generală favorabilă pentru tratamentul lor subcutanat facilitat: în rândul pacienților care primeau fSCIG 10% și placebo, respectiv **66.7% și 70.6% dintre pacienți au preferat tratamentul față de terapia lor anterioară cu Ig iv, iar 83.3% și 92.2%, respectiv, au răspuns că ar alege să continue să primească tratamentul alocat la sfârșitul studiului.**

Având în vedere cele de mai sus, **Hyqvia reprezintă o alternativă terapeutică eficientă în tratamentul de întreținere pentru pacienți cu polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică** întrucât fSCIG (imunoglobulina cu

administrare subcutanată facilitată) a redus povara administrării imunoglobulinelor i.v. în spital prin sprijinirea pacienților de aș autoadministra (sau prin aparținători) tratamentul în afara unităților sanitare (la domiciliu sau locații convenabile pentru ei), **eliminând astfel costurile legate de spitalizare și îmbunătățind astfel balanța cost-eficacitate.**

**Terapia la domiciliu auto-administrată cu imunoglobulină normală umană subcutanată a îmbunătățit semnificativ calitatea vieții în ceea ce privește sănătatea pacienților cu PDIC. Conform cercetărilor, imunoglobulina subcutanată a demonstrat eficacitate pentru pacienții care primesc terapie la domiciliu și pentru profilaxie pe termen scurt și lung.**

#### **Evaluări HTA internaționale – prezentate în scop informativ**

##### **HAS (Haute Autorité de Santé)**

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare din Franța (HAS) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DCI IMUNOGLOBULINĂ UMANĂ NORMALĂ și cu DC HYQVIA 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată, pentru indicația terapeutică: „Terapie imunomodulatoare la adulți, copii și adolescenți (0 până la 18 ani) în: polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) ca terapie de întreținere după stabilizarea cu Ig i.v.”.

##### **NICE (National Institute for Health and Care Excellence)/ SMC (Scottish Medical Consortium)**

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare din Marea Britanie (NICE/SMC) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DCI IMUNOGLOBULINĂ UMANĂ NORMALĂ și cu DC HYQVIA 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată, pentru indicația terapeutică: „Terapie imunomodulatoare la adulți, copii și adolescenți (0 până la 18 ani) în: polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) ca terapie de întreținere după stabilizarea cu Ig i.v.”.

##### **IQWIG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)/G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)**

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare germane (IQWIG/G-BA) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DCI IMUNOGLOBULINĂ UMANĂ NORMALĂ și cu DC HYQVIA 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată, pentru indicația terapeutică: „Terapie imunomodulatoare la adulți, copii și adolescenți (0 până la 18 ani) în: polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) ca terapie de întreținere după stabilizarea cu Ig i.v.”.



### Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie- prezentat în scop informativ

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, TAKEDA PHARMACEUTICALS SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI IMUNOGLOBULINĂ UMANĂ NORMALĂ și cu DC HYQVIA 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată, pentru indicația terapeutică: „Terapie imunomodulatoare la adulți, copii și adolescenți (0 până la 18 ani) în: polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) ca terapie de întreținere după stabilizarea cu Ig i.v.”, este **rambursat în total în 6 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Danemarca, Germania, Grecia, Letonia și Olanda.

### Calculul costurilor terapiei – prezentat în scop informativ

Conform Rezumatului Caracteristicilor Produsului, **medicamentul Hyqvia este exclusiv pentru administrare subcutanată.**

#### Doze

Înainte de a începe terapia, trebuie calculată doza echivalentă săptămânală, împărțind doza planificată la intervalul planificat dintre doze, în săptămâni. Intervalul tipic dintre doze pentru HyQvia este de 3 până la 4 săptămâni. Doza recomandată administrată subcutanat este de 0,3 până la 2,4 g/kg greutate corporală pe lună, administrată în 1 sau 2 sesiuni pe parcursul a 1 sau 2 zile.

Având în vedere prevederile OMS nr. 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Art.23:

**Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient.** Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asocieră cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”,

calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o perioadă de **un an calendaristic.**



Pentru calculul costurilor terapiei, se va folosi valori medii ale greutateii corporale, conform informațiilor de pe site-ul *Worlddata.info* pentru adulți. Astfel, **pentru bărbați valoarea medie a greutateii corporale este 89,5 kg iar pentru femei este 73,3 kg.**

Prețul conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 979/30.09.2024, este următorul:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din sticlă prevăzută cu dop x 25 ml soluție imunoglobulină umană normală (IG 10%) + 1 flac. din sticlă prevăzută cu dop x 1,25 ml soluție hialuronidaza umană recombinată (rHuPH20)	Cutie cu 1 flac. din sticlă prevăzută cu dop x 50 ml soluție imunoglobulină umană normală (IG 10%) + 1 flac. din sticlă prevăzută cu dop x 2,5 ml soluție hialuronidaza umană recombinată (rHuPH20)	Cutie cu 1 flac. din sticlă prevăzută cu dop x 100 ml soluție imunoglobulină umană normală (IG 10%) + 1 flac. din sticlă prevăzută cu dop x 5 ml soluție hialuronidaza umană recombinată (rHuPH20)
Concentrație	100 mg/ml	100 mg/ml	100 mg/ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	844,55	1.624,73	3.238,81
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	844,55	1.624,73	3.238,81

Luând în considerare cele de mai sus, costul terapiei per pacient pentru o perioadă de un an calendaristic se va calcula pentru doza maximă recomandată la un interval de 4 săptămâni.

**Tabelul 4: Calculul costurilor terapiei**

	Necesar doză/an	Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	Preț un an calendaristic (lei)
<b>Bărbați</b>	$2,4 \times 89,5 \times 13 = 2.792,4$	3.238,81	906.866,8
<b>Femei</b>	$2,4 \times 73,3 \times 13 = 2.286,96$	3.238,81	744.926,3

Observație:

Menționăm faptul că, în calculul costurilor terapiei nu s-au luat în considerare și situațiile când sunt necesare ajustări ale dozelor întrucât nu deținem date disponibile din practica clinică națională referitoare la procentul de pacienți care ar necesita ajustări ale dozelor, conform precizărilor din RCP. Calculul costurilor terapiei s-a realizat pe baza dozelor recomandate a medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

### 3. PUNCTAJUL OBTINUT

**Tabelul nr. 8 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi derivate plasmaticice pentru tratamentul bolilor rare pentru care DCI este singura alternativă terapeutică**

<b>Criterii de evaluare</b>	<b>Punctaj</b>
<b>DCI noi derivate plasmaticice pentru tratamentul bolilor rare pentru care DCI este singura alternativă terapeutică</b>	<b>80</b>

### 4. CONCLUZII

- Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) este o tulburare rară a nervilor periferici caracterizată prin pierdere senzorială și slăbiciune care cresc treptat, asociate cu pierderea reflexelor.
- PDIC este o afecțiune rară care poate afecta orice grup de vârstă, iar debutul acesteia poate apărea în orice decadă a vieții. PDIC afectează bărbații de două ori mai frecvent decât femeile, iar vârsta medie de debut este de 50 de ani. Prevalența PDIC este de aproximativ 1 la 200.000 de copii și între 1 – 7 cazuri la 100.000 de adulți, dar se acceptă în general că frecvența acestei afecțiuni este subestimată.
- Simptomele principale ale PDIC sunt slăbiciunea simetrică progresivă (pe o perioadă de cel puțin 2 luni) a mușchilor din jurul șoldurilor și umerilor, precum și a mâinilor și picioarelor (atât a mușchilor proximali, cât și distali). Semnalele nervoase devin alterate, ceea ce cauzează afectarea funcțiilor motorii și/sau senzații anormale sau pierderea acestora. De obicei, există modificări senzoriale, cauzând lipsă de coordonare, amorțeală, furnicături sau senzații de înțepături.
- Există mai multe tratamente disponibile pentru a controla PDIC. Cele mai bine studiate tratamente, care s-au dovedit a fi eficiente, sunt glucocorticoizii (steroizii), imunoglobulina administrată intravenos (Ig iv) și plasmafereza (PLEX). Toate aceste tratamente suprimă sau modulează sistemul imunitar, iar riscurile crescute de infecții și cancer trebuie luate în considerare atunci când se iau decizii terapeutice.
- Hyqvia (Imunoglobulină normală umană) reprezintă o alternativă terapeutică eficientă în tratamentul de întreținere pentru pacienți cu polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică întrucât FSClg (imunoglobulina cu administrare subcutanată facilitată) a redus povara administrării imunoglobulinelor i.v. în spital prin sprijinirea pacienților de aș autoadministra (sau prin aparținători) tratamentul în afara unităților sanitare (la domiciliu sau locații convenabile pentru ei), eliminând astfel costurile legate de spitalizare și îmbunătățind astfel balanța cost-eficacitate.



- HyQvia este o combinație de imunoglobulină (Ig) și hialuronidază (Hy). Imunoglobulina furnizează anticorpii necesari pentru a ajuta la combaterea infecțiilor și la gestionarea tulburărilor sistemului imunitar, în timp ce hialuronidaza îmbunătățește absorbția și dispersia imunoglobulinei atunci când este administrată subcutanat.
- Din punct de vedere al mecanismului de acțiune, componenta de imunoglobulină furnizează anticorpii necesari care ajută la modularea răspunsului imun, în timp ce componenta de hialuronidază facilitează absorbția imunoglobulinei în țesut, permițând o terapie mai eficientă. Componenta Ig 10% conferă efectul terapeutic al acestui medicament. rHuPH20 facilitează dispersia și absorbția Ig 10%.
- Imunoglobulina subcutanată cu administrare facilitată de hialuronidază prezintă proprietățile farmacocinetice atât ale imunoglobulinei subcutanate cât și ale Ig i.v., obținute la același interval de administrare ca cel al Ig i.v. (3 - 4 săptămâni), permițând un volum perfuzabil mare (aproximativ 600 ml/loc perfuzare și 1.200 ml/zi pentru pacienți cu o greutate  $\geq 40$  kg) cu o biodisponibilitate de 93% comparativ cu Ig i.v.
- Eficacitatea și siguranța medicamentului Hyqvia au fost studiate în cadrul studiului 161403, numit ADVANCE-1.

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI IMUNOGLOBULINĂ UMANĂ NORMALĂ** și cu **DC HYQVIA 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată**, pentru indicația terapeutică: „*Terapie imunomodulatoare la adulți, copii și adolescenți (0 până la 18 ani) în: polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) ca terapie de întreținere după stabilizarea cu Ig i.v.*”, întrunește criteriile de **incluere 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, **SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%**.

## 5. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI IMUNOGLOBULINĂ UMANĂ NORMALĂ** și cu **DC HYQVIA 100 mg/ml soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată**, pentru indicația terapeutică: „*Terapie imunomodulatoare la adulți, copii și adolescenți (0 până la 18 ani) în: polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) ca terapie de întreținere după stabilizarea cu Ig i.v.*”.



**Referințe bibliografice:**

1. RCP Hyqvia (HyQvia, INN-human normal immunoglobulin (SClg) (europa.eu))
2. EPAR Hyqvia (HyQvia II-87 - SMOP (europa.eu))
3. Ghiduri EAN/PNS (2021 EAN-PNS CIDP guideline (1) - Adobe cloud storage)
4. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/2932?name=chronic%20inflammatory%20demyelinating%20polyneuropathy&mode=name>
5. <https://rarediseases.org/rare-diseases/chronic-inflammatory-demyelinating-polyneuropathy/>
6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9545265/>
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6518865/>
8. [https://www.qbs-cidp.org/wp-content/uploads/2020/11/Romanian-CIDP-Information-Brochure\\_Final.pdf](https://www.qbs-cidp.org/wp-content/uploads/2020/11/Romanian-CIDP-Information-Brochure_Final.pdf)
9. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0011393X20300308>
10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4540732/>
11. [https://atcddd.fhi.no/atc/structure\\_and\\_principles/](https://atcddd.fhi.no/atc/structure_and_principles/)
12. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000374-37/results>
13. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005496-87/results>
14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7197164/>
15. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jns.12573>
16. <https://www.worlddata.info/average-bodyheight.php>

Raport finalizat in data de: 10.10.2024

**Director General DGIF**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU**