



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: OMALIZUMABUM

INDICAȚII: tratament adjuvant al urticariei spontane cronice la pacienți adulți și adolescenți (12 ani și peste această vârstă), cu răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1

Data depunerii dosarului

30.08.2024

Numărul dosarului

27738

Adăugarea unei noi forme farmaceutice și a unei concentrații



1. Date generale

1.1. DCI: Omalizumabum

1.2. DC: Xolair 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

DC: Xolair 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

DC: Xolair 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

1.3. Cod ATC: R03DX05

1.4. Data eliberării primei APP: 25 Octombrie 2005

1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited, Ireland

1.6. Tip DCI: DCI cunoscută

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

<i>Forma farmaceutică</i>	soluție injectabilă în stilou injector preumplut soluție injectabilă în seringă preumplută
<i>Concentrație</i>	150 mg; 300mg
<i>Calea de administrare</i>	subcutanată
<i>Mărimea ambalajului</i>	pentru Xolair 150 mg cutie cu 1 stilou injector preumplut x 1 ml sol. inj. pentru Xolair 300 mg cutie cu 1 stilou injector preumplut x 2 ml sol. inj. cutie cu 1 seringă preumplută x 2 ml sol. inj.

1.8.1. Preț conform avizului Ministerului Sănătății nr. MS-DFDM 20482/28.06.2024

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Xolair 150 mg	1180,93 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1180,93 lei

1.8.2. Preț conform avizului Ministerului Sănătății nr. MS-DFDM 20565/19.06.2024

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Xolair 300mg stilou injector	2335,96 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	2335,96 lei



1.8.3. Preț conform avizului Ministerului Sănătății nr. MS-DFDM 20564/28.06.2024

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Xolair 300mg seringă preumplută	2335,96 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	2335,96 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Xolair

Xolair este indicat ca tratament adjuvant al urticariei spontane cronice la pacienți adulți și adolescenți (12 ani și peste această vârstă), cu răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1.

Doza recomandată este de 300 mg, administrată prin injecție subcutanată, la intervale de patru săptămâni. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 300 mg sau sub forma a două injecții subcutanate a 150 mg.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste): Datele disponibile privind administrarea omalizumab la pacienții cu vârsta peste 65 ani sunt limitate, dar nu există nicio dovadă că pacienții vârstnici necesită o doză diferită față de pacienții adulți tineri.

Insuficiență renală sau hepatică: Nu au fost efectuate studii privind efectul funcției renale sau hepatice afectate asupra farmacocineticii omalizumabului. Din cauza faptului că clearance-ul omalizumabului la doze clinice este dominat de sistemul reticulo-endotelial (SRE), este improbabil ca acesta să fie modificat de insuficiența renală sau hepatică. Deoarece nu se recomandă o anumită ajustare a dozei pentru acești pacienți, omalizumab trebuie administrat cu precauție.

Mod de administrare: Doar pentru administrare subcutanată. Omalizumab nu trebuie administrat pe cale intravenoasă sau intramusculară.

Xolair 300 mg seringă preumplută și toate concentrațiile Xolair stilou injector preumplut nu sunt indicate utilizării de către pacienții cu vârsta <12 ani.

Precizare SETS privind criteriile de evaluare solicitate

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, compania Novartis Pharma Services România SRL, a solicitat evaluarea dosarului pentru medicamentul cu DCI Omalizumabum și indicația menționată la punctul 1.9 prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 1 din OMS nr. 861/2014 actualizat, intitulat „Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate,,.



2. Compensarea în România a terapiei cu DCI Omalizumabum

Medicamentul cu DCI Omalizumabum este inclus în H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, în cadrul **Sublistei A „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 90% din prețul de referință,,**

Medicamentul cu DCI Omalizumabum este listat în H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare la poziția 153, având alocat simbolul aferent terapiilor care se prescriu în baza protocolului elaborat de către Comisiile de Specialitate din cadrul Ministerului Sănătății și simbolul „Ω,, aferent terapiilor pentru care au fost încheiate contracte cost-volum.

Protocolul pentru medicamentul cu DCI Omalizumabum aprobat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, este redat în cele ce urmează:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 25 cod (R03DX05-UCS): URTICARIE CRONICĂ SPONTANĂ - TERAPIE BIOLOGICĂ^{*)}

*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

I. Urticarie cronică spontană - generalități

Urticaria cronică spontană este definită ca fiind o afecțiune cutaneo-mucoasă caracterizată prin apariția spontană a papulelor/plăcilor eritemato-edematoase sau/și a angioedemului, zilnic sau aproape zilnic timp de cel puțin 6 săptămâni, din cauze cunoscute sau necunoscute. Prevalența bolii se estimează la 0,5 - 1% din populația generală.

Clasificare

Urticaria cronică spontană poate fi clasificată în funcție de mecanismul de producere în urticarie cronică spontană cu mecanism alergic, sau cu mecanism autoimun de tip I (autoalergic) sau IIb.

II. Diagnostic

a. Examenul clinic evidențiază apariția spontană a unor papule urticariene, eritemato-edematoase care prezintă un caracter fugace și migrator având o persistență de până la 24 de ore. Acestea apar zilnic sau aproape zilnic și persistă cel puțin 6 săptămâni. Papulele sunt însoțite de prurit. Un rol foarte important îl constituie o anamneză amănunțită.

b. Evaluarea severității bolii și a eficacității terapeutice se face utilizând scoruri specifice. Cel mai utilizat scor este UAS7 (Anexa 1). UAS sau Scorul de Activitate Urticariană (Urticaria Activity Score) este un chestionar care se completează zilnic dimineața și seara timp de șapte zile. La finalul celor 7 zile se face media aritmetică și se obține o evaluare a severității bolii scorul variind între 0 - 42 (Anexa 1). Alte scoruri mai puțin utilizate în practica zilnică (mai mult în cercetare) sunt AAS (Angioedema Activity Score), UCT (Urticaria Control Test) sau AECT (Angioedema Control Test).

c. Calitatea vieții pacientului cu Urticarie cronică spontană se evaluează pe baza scorului DLQI la adulți respectiv cDLQI pentru copii și adolescenți (Anexa 2). În scopuri științifice se mai utilizează și alte chestionare cum ar fi CU-Q2oL sau AEQoL.

d. Pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii terapiei biologice sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu urticarie cronică spontană aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, CRP, IgE seric total și anticorpii IgG anti-TPO (ATPO). La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adevărată de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidență. Pe baza rezultatelor obținute la aceste evaluări, a simptomelor sau a comorbidităților cunoscute, pot fi solicitate teste de diagnostic suplimentare după cum este indicat.

III. Tratament

Urticaria cronică spontană este o afecțiune care afectează semnificativ calitatea vieții pacientului. În conformitate cu ghidurile terapeutice se recomandă intervenția cât mai rapidă cu tratament adecvat. În prezent pacienții pot utiliza terapii sistemice convenționale și/sau terapii biologice.

Tratamentul convențional sistemic

Tratamentul convențional sistemic constă în administrarea de antihistaminice H1 nesedative de generația a doua. Conform ghidurilor actuale acest tratament se recomandă a fi evaluat după 2 - 4 săptămâni. Se începe cu doza uzuală dar dacă se constată că nu se obține un răspuns satisfăcător se poate crește până la de 4 ori doza.



Tratamentul biologic

Omalizumab - este un anticorp monoclonal umanizat produs prin tehnologie de recombinare a ADN-ului pe o linie de celule mamifere din ovar de hamster chinezesc.

Omalizumab este indicat ca tratament adjuvant al urticariei cronice spontane la pacienți adulți și adolescenți (12 - 17 ani) cu răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generația a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 2 - 4 săptămâni.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, ce face obiectul unui contract cost volum, se codifică la prescriere prin codul 606 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.)

Doza recomandată este de 300 mg cu administrare subcutanată la intervale de 4 săptămâni timp de 6 luni de zile, când se evaluează răspunsul la tratament. Se considera pacienți respondenți cei la care după 6 luni de tratament s-a obținut un scor UAS7 < 16 dar nu a ajuns la valoarea 0 și o scădere a scorului DLQI cu cel puțin 5 puncte față de momentul inițial. La acești pacienți, medicul poate decide continuarea terapiei, cu evaluare periodică la 6 luni. Evaluarea va fi atât pentru eficacitate cât și pentru siguranță.

Întreruperea tratamentului cu Omalizumab se poate lua în considerare atât la pacienții non-respondenți (UAS7 ≥ 16) după primele 6 luni de tratament cât și la cei complet respondenți (UAS7 = 0 susținut pe o perioadă de timp de ≥ 8 săptămâni).

Omalizumab se administrează injectabil subcutanat recomandat în două locuri de injectare, la nivelul coapsei sau abdomenului, cu evitarea zonei circulare cu o rază de 5 cm situată periombilical. Dacă injecția este administrată de o altă persoană, poate fi și în regiunea superioară a brațului.

Administrarea medicamentului se face sub supraveghere medicală minim 30 minute pentru primele 3 doze. Ulterior, dacă medicul stabilește că acest lucru este adecvat, pacienții fără antecedente cunoscute de anafilaxie își pot autoadministra omalizumab sau medicamentul le poate fi administrat de către un aparținător. Pacientul sau aparținătorul trebuie să fie instruit anterior cu privire la tehnica corectă de injectare și la recunoașterea primelor semne și simptome ale reacțiilor adverse.

În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice tratamentul poate fi reluat după avizul de specialitate de către medicul alergolog sau dermatolog cu respectarea protocolului.

După întreruperea tratamentului (UAS7 ≥ 16 sau UAS7 = 0 susținut pe o perioadă de timp de ≥ 8 săptămâni), după minimum 6 luni de tratament, în situația reparației leziunilor urticariene, se vor lua în considerare toate criteriile de re-inițiere a tratamentului biologic cu omalizumab (pacienți adulți pct.4, adolescenți 12 - 17 ani pct.5).

IV. Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții adulți

Criterii de eligibilitate ale pacienților adulți pentru tratamentul cu agenți biologici:

- Diagnostic de Urticarie cronică spontană

și

- Scorul UAS7 ≥ 16 și minim 2 episoade de angioedem sau UAS7 ≥ 28

și

- DLQI ≥ 10

și

- Pacient eligibil pentru terapia biologică

și

- Eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:

- răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generația a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 2 - 4 săptămâni

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite

V. Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții adolescenți (12 - 17 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților adolescenți (12 - 17 ani) pentru tratamentul cu agenți biologici:

- Diagnostic de Urticarie cronică spontană

și

- Scorul UAS7 ≥ 16 și minim 2 episoade de angioedem sau UAS7 ≥ 28

și

- cDLQI ≥ 10

și

- Pacient eligibil pentru terapia biologică

și

- Eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:

- răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generația a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 2 - 4 săptămâni

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau



- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite

Consimțământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice (Anexa 4). În cazul unui pacient cu vârsta între 12 - 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (Anexa 5).

VI. Criterii de excludere:

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute înainte de inițierea terapiei biologice.

Contraindicații absolute

1. Hipersensibilitate la omalizumab sau la unul din excipienți.
2. Copii cu vârsta sub 12 ani

Se recomandă consult de specialitate, după caz, pentru:

1. Afecțiuni hepatice sau renale
2. Boli autoimune asociate
3. Sarcina și alăptarea

VII. Evaluarea tratamentului

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice. Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice. În acest sens se consideră ca și criteriu minim de eficiență obținerea la 6 luni de la inițierea terapiei a unui scor de UAS7 < 16 și a unui scor DLQI scăzut cu cel puțin 5 unități față de scorul inițial. Obiectivul terapeutic urmărit (ținta terapeutică) este obținerea controlului total al bolii cu atingerea unui scor absolut UAS7 = 0 și DLQI de 0 - 2. Reacțiile adverse se monitorizează pe toată perioada administrării și se raportează conform protocoalelor de farmacovigilență în vigoare.

Oprirea tratamentului cu Omalizumab

În cazul hipersensibilității demonstrate la medicament sau a apariției unei reacții adverse severe din cauza tratamentului.

VII. Prescriptori

Omalizumab poate fi prescris pentru tratamentul urticariei cronice spontane de către medicii din specialitățile: alergologie și imunologie clinică, dermatologie-venerologie. Pe baza scrisorii medicale medicul de familie poate prescrie terapia în perioadele dintre evaluări dar nu poate face evaluarea sau prescripția din momentul evaluării."

Anexa Nr. 1

Scorul UAS7

Scorul UAS7 (Urticaria Activity Score/Scorul de Activitate a Urticariei) este un test validat, compozit pentru papule și prurit, ISS7 și HSS7, având scor săptămânal.

Scorul acestui chestionar este de a evalua severitatea simptomelor urticariei.

Interpretare

Acest instrument încadrează urticaria cronică spontană din punct de vedere al simptomelor după cum urmează:

- UAS7 = 28 - 42, UCS severă, prurit intens și >50 papule în 24 de ore sau arii mari, confluențe de papule
- UAS7 = 16 - 27, UCS moderată, prurit supărător și până la 50 de papule în 24 de ore
- UAS7 = 7 - 15, UCS ușoară, prurit ușor și până în 20 de papule în 24 de ore
- UAS7 = 1 - 6, UCS bine controlată, prurit ușor și fără papule sau mai puține de 20 în 24 de ore
- UAS7 = 0, UCS controlată, fără papule și prurit mai mult de 7 zile

UAS7 ≥ 16 și angioedem sau UAS7 ≥ 28 reprezintă CSU forma severă.

Anexa Nr. 2



SCORUL DLQI pentru adulți și SCORUL CDLQI pentru copii,,

3. Criterii pentru adăugarea unui DCI compensat

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca „*inclusiunea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale,*”.

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redată în tabelul următor din OMS 861/2014 actualizat.

Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate, conform legislației aflate în vigoare

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	<i>Crearea adresabilității pentru pacienți</i>	<i>Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.</i>
2.	<i>Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie</i>	<i>Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.</i>
3.	<i>Analiza de impact financiar</i>	<i>Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.</i>

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”

2. „În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la crt. 3 din tabelul nr. 1.”

4. Analiza de impact financiar

▪ pentru tehnologia Xolair 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Comparator pentru tehnologia Xolair 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut este:

- Xolair 150 mg, soluție injectabilă în seringă preumplută.

Conform OMS nr. 2408/2023 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul comparator Xolair 150 mg, soluție injectabilă în seringă preumplută este condiționat în cutie cu 1 seringă preumplută x 1 ml sol. inj. având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 1.180,93 lei.

Conform avizului Ministerului Sănătății nr. MS-DFDM 20482/28.06.2024, tehnologia Xolair 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut este condiționată în cutie cu 1 stilou injector preumplut x 1 ml sol. inj., având prețul cu amănuntul maximal cu TVA de 1180,93 lei.

Conform RCP Xolair, doza și modul de administrare pentru Xolair 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut sunt aceleași ca pentru Xolair 150 mg, soluție injectabilă în seringă preumplută.

Având în vedere aspectele menționate, **impactul bugetar al tehnologiei Xolair 150 mg cu noua formă farmaceutică versus Xolair 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută este neutru.**

▪ pentru tehnologia Xolair 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Conform RCP Xolair, doza recomandată este de 300 mg, administrată prin injectare subcutanată, la intervale de patru săptămâni. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 300 mg sau sub forma a două injecții subcutanate a 150 mg.

Pentru 1 an de zile, respectiv 52 de săptămâni, vor fi necesare 13 doze.

Costul anual al terapiei cu Xolair 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut este 30.367,48 lei (2335,96 x 13).

Costul anual al terapiei comparator cu Xolair 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută este 30.704,18 lei (2 x 1180,93 x 13).

Comparând costurile celor 2 terapii, reiese un impact bugetar de -1,096 % (impact bugetar neutru).

▪ pentru tehnologia Xolair 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Având în vedere următoarele aspecte:

- prețul per unitate terapeutică al tehnologiei Xolair 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută este identic cu prețul per unitate terapeutică al tehnologiei Xolair 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut,

- impactul bugetar pentru Xolair 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut, detaliat mai sus, este neutru

impactul bugetar aferent Xolair 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută este neutru.

5. Concluzii

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Omalizumabum și DC Xolair 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut, Xolair 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut, Xolair 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută având indicațiile menționate la punctul 1.9, întrunește întrunește criteriile de adăugare 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.

6. Recomandări

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Omalizumabum și indicațiile menționate la punctul 1.9 prin introducerea unei noi forme farmaceutice și a unei noi concentrații.

Referințe bibliografice:

1. RCP Xolair
2. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
3. OMS nr. 2408/2023 cu modificările și completările ulterioare
4. OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
5. OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare

Raport finalizat în data de: 26.11.2024

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu