



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LANADELUMABUM

INDICAȚIE: *prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienții cu vârsta de peste 12 ani*

Data depunerii dosarului

03.12.2020

Numărul dosarului

19256

PUNTAJ: 0





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Lanadelumabum
1.2. DC: Takhzyro 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
1.3. Cod ATC: B06AC05
1.4. Data primei autorizări: 22 noiembrie 2018
1.5. Deținătorul de APP: Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, Irlanda
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în seringă preumplută
Concentrații	300 mg
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	2 seringi preumplute x 2 ml sol.

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/24 iunie 2020, actualizat :

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	131.737,77 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	65.868,885 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Tazhzyro 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Takhzyro este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienții cu vârsta de peste 12 ani.	Doza inițială recomandată este de 300 mg lanadelumab, la interval de 2 săptămâni. La pacienții care sunt în stare stabilă și nu mai prezintă episoade în timpul tratamentului poate fi luată în considerare o reducere a dozei la 300 mg lanadelumab la interval de 4 săptămâni, în special la pacienții cu o greutate redusă.	Durata medie a tratamentului nu este menționată.

Alte informații din RCP

Takhzyro nu este destinat pentru tratamentul episoadelor acute de AEE.

Grupuri speciale de pacienți

Vârstnici: Nu este de așteptat ca vârsta să influențeze expunerea la lanadelumab. Nu este necesară nicio modificare a dozei pentru pacienții cu vârsta de peste 65 de ani.



Insuficiență hepatică: Nu au fost desfășurate studii la pacienți cu insuficiență hepatică. Nu este de așteptat ca insuficiența hepatică să influențeze expunerea la lanadelumab. Nu este necesară nicio modificare a dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală: Nu au fost desfășurate studii la pacienți cu insuficiență renală gravă. Nu este de așteptat ca insuficiența renală să influențeze expunerea la lanadelumab sau profilul de siguranță. Nu este necesară nicio modificare a dozei pentru pacienții cu insuficiență renală.

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea medicamentului Takhzyro la copiii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

2. PRECIZĂRI DETM

Aplicantul a solicitat pentru evaluare utilizarea criteriilor prevăzute în tabelul 7 din OMS nr. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din data de 31.07.2020. Conform legislației, Tabelul nr. 7 cuprinde criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii **pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă.**

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 17.05.2021, în cadrul Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, la Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, în cadrul programului P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever, la punctul P6.22: Angioedem ereditar sunt listate 2 DCI: Icatibantum și Inhibitor de esterază C1, umană (intrat în Listă prin H.G. 1045/01.01.2021). Medicamentele prezintă adnotarea specifică tratamentelor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și care pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

Protocoalele de prescriere a celor 2 DCI sunt publicate în OMS/CNAS nr. 564/499/2021. Acestea sunt redată în cele ce urmează:

„ Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 67, cod (B06AC01): DCI INHIBITOR DE ESTERAZĂ C1, UMANĂ

1. INDICAȚII TERAPEUTICE

Inhibitorul de esterază C1, umană (pdC1-INH) este un produs derivat din plasmă umană, indicat pentru tratamentul și prevenția pre-procedurală al episoadelor de angioedem la pacienții adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 2 ani și peste) cu angioedem ereditar (AEE).

2. DEFINIȚIE

AEE este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în marea majoritate a cazurilor de deficiența de C1-inhibitor esterază (AEE tipul 1 și 2), o serin protează cu rol în inhibarea sistemului complement și de contact. În tipul 3 de AEE valorile de C1-inhibitor esterază (C1-INH) sunt normale. În această formă a bolii, simptomele, identice cu cele din tipul 1 și 2, sunt cauzate de mutațiile genetice de la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului sau a kininogenului1. În unele cazuri etiologia rămâne

necunoscută. Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente și obstrucție a căilor respiratorii superioare. Atacurile recurente dureroase abdominale mimează abdomenul acut chirurgical. Edemul facial se complică în 30% din cazuri cu edem al căilor respiratorii superioare și risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienților netratați cu AEE este de aproximativ 30%. Atacurile de AEE apar imprevizibil și au localizare aleatoare. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2 - 4 atacuri pe lună. Netratate, atacurile durează 2 - 8 zile. Între atacuri pacientul este asimptomatic.

3. DIAGNOSTIC

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale, a simptomelor caracteristice bolii și este confirmat prin modificările specifice de laborator.

Anamneza familială: este pozitivă în 75% din cazuri. În 25% din cazuri apar mutații de novo (spontane).

Simptomele caracteristice bolii sunt:

- a) episoade recurente de angioedem fără urticarie și/sau
- b) dureri abdominale colicative asociate cu grețuri, vărsături și/sau diaree și/sau
- c) edem de căi respiratorii superioare.

Scăderea nivelului seric de C4 și C1-INH dozare proteică și/sau activitate confirmă diagnosticul de AEE tip 1 și 2. În subtipurile de AEE cu valori normale de C1-INH (tipul 3) diagnosticul este stabilit prin testare genetică.

4. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

În programul de tratament cu pdC1-INH (tratament și prevenție pre-procedurală) pot fi incluși pacienții adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 2 ani și peste), cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Expertiză de AEE și înregistrați la Centrul de Expertiză de AEE. Inițierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de acesta, care va fi reînnoită anual.

În cazul tratamentului curativ de lungă durată, în primul an de tratament acesta va fi reevaluat și reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE, inițial la 3 luni după începerea tratamentului, apoi la 6 luni și apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

5. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

Nu beneficiază de tratament cu pdC1-INH pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau excipienții produsului.

Deoarece există doar un număr limitat de cazuri cu administrarea pdC1-INH în perioada de sarcină, dar care nu au indicat reacții adverse asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului, administrarea acestuia la gravide și în perioada de alăptare trebuie să se facă numai dacă există o indicație clară în acest sens.

În rarele cazuri în care răspunsul la pdC1-INH nu este satisfăcător și necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicației.

6. MOD DE ADMINISTRARE

pdC1-INH se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, sub 2 denumiri comerciale, respectiv Cinryze (pdC1-INH 10 mg/ml) și Berinert (pdC1-INH 500 UI). Un flacon de pdC1-INH soluție reconstituită corespunde unei doze de 500 UI.



După reconstituire medicamentul trebuie utilizat imediat. pdC1-INH se administrează prin injecție intravenoasă, cu un debit de 1 ml/minut. Se recomandă notarea numărului lotului medicamentului utilizat în jurnalul pacientului.

Fiind un derivat de plasmă umană, la pacienții cu administrări repetate/regulate, se va lua în considerare vaccinarea adecvată antihepatită A și B. Temperatura de păstrare a medicamentului este între 15 și 25° C. pdC1-INH(10 mg/ml, 500 UI) poate fi administrat de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

Decizia de utilizare a tratamentului la domiciliu și/sau de auto-administrare pentru un anumit pacient trebuie luată de către medicul expert în tratamentul AEE, care trebuie să se asigure că este oferit instructajul adecvat, și să verifice la intervale regulate, modul de administrare al tratamentului.

7. DOZE:

A. Tratamentul atacurilor de angioedem ereditar:

a. Adulți și adolescenți (12 - 17 ani): pdC1-INH 10 mg/ml: 1000 UI, administrat prin injecție intravenoasă la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 1000 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare sau mai devreme în caz de edem de căi respiratorii superioare. pdC1-INH 500 UI: 20 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă la primele semne de atac.

b. Copii (2- 11 ani):

Greutate > 25 kg:

- pdC1-INH 10 mg/ml: 1000 UI, administrat prin injecție intravenoasă, la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 1000 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare

- pdC1-INH 500 UI: 20 UI/kg masă corporală, administrată prin injecție intravenoasă

- Greutate 10 - 25 kg:

- pdC1-INH 10 mg/ml: 500 UI, administrat prin injecție intravenoasă, la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 500 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare

- pdC1-INH 500 UI: 20 UI/kg masă corporală, administrată prin injecție intravenoasă

B. Tratamentul pre-procedural:

Indicații: intervenții/proceduri medicale, chirurgicale și stomatologice

a. Adulți:

- pdC1-INH 10 mg/ml:1000 UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii

- pdC1-INH 500 UI: 1000 UI, administrat prin injecție intravenoasă cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii

b. Adolescenți (12 - 17 ani):

- pdC1-INH 10 mg/ml: 1000 UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii

- pdC1-INH 500 UI: 15 - 30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă, cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii

c. Copii (2 - 11 ani):

Greutate > 25 kg:

- pdC1-INH 10 mg/ml: 1000 UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii sau

- pdC1-INH 500 UI: 15 - 30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă, cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii



- Greutate 10 - 25 kg
- pdC1-INH 10 mg/ml: 500 UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii sau
- pdC1-INH 500 UI: 15 - 30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă, cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii

C. Tratamentul curativ de lungă durată (prevenția de rutină a atacurilor):

Indicații: recomandarea se va stabili individualizat în funcție de severitatea bolii

a. Adulți și adolescenți (12 - 17 ani):

- pdC1-INH 10 mg/ml: 1000 UI, administrat prin injecție intravenoasă la interval de 3 - 4 zile, cu posibilitatea ajustării dozei în funcție de răspunsul individual.

b. Copii (6 - 11 ani):

- pdC1-INH 10 mg/ml: 500 UI, administrat prin injecție intravenoasă o dată la 3 sau 4 zile este doza inițială recomandată. Este posibil ca intervalul de dozare și doza să trebuiască să fie ajustate în funcție de răspunsul individual.

În primul an de tratament Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficiența tratamentului și va decide continuarea acestuia, inițial la 3 luni de la începerea utilizării medicației, apoi la 6 luni și ulterior anual sau ori de câte ori este nevoie.

OBSERVAȚIE!

Pe tot parcursul tratamentului de prevenție de rutină a atacurilor precum și în cazul administrării tratamentului pre-procedural, pacientul trebuie să aibă la dispoziție medicație de urgență/de tratament al atacurilor (Icatibant, C1-INH derivat din plasmă sau recombinant) și acesta va fi administrat la nevoie. În caz de indisponibilitate al acestora se va administra plasma proaspăt congelată.

În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgență timp de 24 de ore datorită impredictibilității evoluției severității obstrucției. În cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la tratamentul specific utilizat, se va lua în considerare intubarea traheală sau traheotomia.

8. PRESCRIERE ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

- pdC1-INH (10 mg/ml, 500 UI) poate fi prescris de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

În caz de tratament pre-procedural, se va prescrie o doză de medicație, în funcție de vârsta pacientului.

Pentru tratamentul curativ de lungă durată, inițial se va prescrie doza de pdC1-INH necesară pentru 1 lună de tratament, în funcție de vârsta pacientului, cu prelungirea acesteia în funcție de durata tratamentului (din 3 în 3 luni).

Pentru tratamentul atacului (de urgență): pe prima rețetă se va prescrie doza necesară tratamentului a două atacuri, în funcție de vârsta pacientului. Prescripțiile ulterioare se vor efectua individualizat, prin dovedirea utilizării medicației în jurnalul pacientului și numai după verificarea de către medicul prescriptor a notării de către pacient în jurnal, a datei și orei administrării, localizării atacului și numărul lotului medicației utilizate.

O dată pe an tratamentul fiecărui pacient va fi reevaluat și reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE.

În cazul tratamentului curativ de lungă durată, în primul an de tratament, Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficiența tratamentului și va indica continuarea/întreruperea acestuia, inițial la 3 luni de la începerea utilizării medicației, apoi la 6 luni și apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.



Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 68, cod (B06AC02): DCI ICATIBANTUM

I. Definiție

Angioedemul ereditar (AEE) este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în majoritatea cazurilor, de deficiența de C1-inhibitor esterază (C1-INH). Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente și obstrucție a căilor respiratorii superioare. Atacurile recurente dureroase abdominale mimează abdomenul acut chirurgical. Edemul facial se complică în 30% din cazuri cu edem al căilor respiratorii superioare și risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienților netratați cu AEE este de aproximativ 30%. Între atacuri pacientul este asimptomatic. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2 - 3 atacuri pe lună. Durata atacurilor este de 2 - 5 zile. Calitatea vieții acestor pacienți este profund alterată.

II. Diagnostic

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale (pozitivă în 75% din cazuri, 25% fiind mutații spontane), a simptomelor caracteristice bolii și este confirmat prin examenul de laborator. Diagnosticul tipului 1 și 2 de AEE se stabilește prin valori scăzute sub 50% față de valoarea minimă a normalului a C1-INH activitate. În AEE de tip 1 C1-INH proteina este scăzută, iar în tipul 2 este normală sau crescută. Nu există diferențe de manifestare clinică între cele două tipuri.

III. Indicații terapeutice

Icatibant este un antagonist de receptor de bradikinină B2 indicat pentru tratamentul atacului de angioedem ereditar (AAE) prin deficiența de C1-inhibitor esterază (C1-INH) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

IV. Criterii de includere în tratament

În programul național de tratament cu icatibant al atacurilor de AEE se vor include pacienții cu vârsta > 2 ani cu diagnosticul confirmat de AEE cu deficiență de C1-INH de către Centrul de Expertiză/Pilot de AEE și înregistrați la Centrul de Expertiză/Pilot de AEE. Scrisoarea medicală eliberată de acesta va fi înnoită anual, cu ocazia vizitei anuale obligatorii.

V. Criterii de excludere din tratament

Nu beneficiază de tratament cu icatibant pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau excipienții produsului.

Se recomandă precauție la pacienții cu boală cardiacă ischemică acută și accident vascular cerebral recent.

Nu există date clinice disponibile privind utilizarea icatibant la gravide și lăuze. În timpul sarcinii icatibant trebuie utilizat doar dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt (de exemplu, pentru tratamentul edemului laringian cu potențial letal), în absența disponibilității concentratului de C1-INH.

Nu se cunoaște dacă icatibant se excretă în laptele matern, dar femeilor care alăptează și doresc să utilizeze icatibant li se recomandă să nu alăpteze 12 ore după tratament.

În rarele cazuri în care răspunsul la icatibant nu este satisfăcător și necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicației.

VI. Mod de administrare



Icatibant se administrează subcutanat, de preferință în zona abdominală.

Icatibant poate fi autoadministrat sau administrat de către persoana care asigură îngrijirea pacientului, după instruirea prealabilă de către medic sau asistent medical.

Se recomandă ca prima administrare și prima autoadministrare să fie efectuată sub supraveghere medicală. Pacientul va fi instruit cu privire la păstrarea corectă a medicamentului (între 2 și 25° C).

VII. Doze

Adulți: doza recomandată este de 30 mg icatibant administrat lent subcutanat (o seringă preumplută).

În majoritatea cazurilor, o singură injecție cu icatibant este suficientă pentru tratamentul unei crize de angioedem ereditar. În cazul în care nu se obține o ameliorare suficientă sau dacă simptomele reapar, se poate administra o a doua injecție cu icatibant după 6 ore. Dacă cea de-a doua injecție nu produce o ameliorare suficientă sau se observă o revenire a simptomelor, poate fi administrată o a treia injecție de icatibant, după un alt interval de 6 ore. În decursul a 24 de ore nu este recomandat să se administreze mai mult de 3 injecții cu icatibant.

Copii și adolescenți: doza recomandată este în funcție de greutatea corporală, după cum urmează:

12 - 25 kg 10 mg (1,0 ml)

26 - 40 kg 15 mg (1,5 ml)

41 - 50 kg 20 mg (2,0 ml)

51 - 65 kg 25 mg (2,5 ml)

Peste 65 kg 30 mg (3,0 ml)

La copil nu se administrează doza/atac.

VIII. Monitorizarea tratamentului

O dată pe an, tratamentul fiecărui pacient va fi vizat de Centrul de Expertiză/Pilot de AEE, prin evaluarea jurnalului pacientului, eliberat de acesta.

În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgență timp de 24 de ore datorită impredictibilității evoluției severității obstrucției. Intubarea traheală, traheotomia și alte tratamente eficiente în atacul de AEE (C1-INH esterază umană, recombinantă sau plasmă proaspăt congelată) se iau în considerare în cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la icatibant.

În cazul în care simptomele nu se ameliorează suficient sau reapar după autoadministrarea injecției, se recomandă ca pacientul să solicite sfatul medicului, iar dozele ulterioare să fie administrate într-o instituție medicală.

IX. Prescriptori

Icatibant este prescris de medicii din specialitățile alergologie, dermatologie, pediatrie, medicină internă și medicii de familie, numai pe baza scrisorii medicale de la Centrul de Expertiză/Pilot de AEE.

Inițial, pacientului cu mai multe atacuri pe an i se vor prescrie 3 seringi de icatibant. Trebuie evitată prescrierea de 3 doze pacienților cu atacuri foarte rare, pentru a nu rămâne cu medicație neutilizată după termenul de expirare.

Prescripțiile ulterioare se vor efectua individualizat prin dovedirea utilizării primelor două doze corespunzătoare fiecărei prescripții și numai după verificarea de către prescriptor a notării de către pacient în jurnalul propriu a datei și orei administrării, localizării atacului și lipirea etichetei medicației înaintea fiecăreinoi prescripții,.



Precizări

Având în vedere cele mai sus menționate, Icaibant este un medicament care se adresează tratamentului atacului de angioedem ereditar iar Inhibitor de esterază C1 umană este recomandat pentru prevenția de rutină a atacurilor și pentru tratamentul atacurilor de angioedem ereditar.

Astfel, conform legislației în vigoare Inhibitor de esterază C1 umană este considerat de către DETM un comparator relevant în practica medicală din România, respectând definiția comparatorului și anume are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat.

Având în vedere aspectele prezentate mai sus, se constată că medicamentul cu DCI Lanadelumabum are comparator relevant în Listă, neputandu-se evalua pe *Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă.*

3. PUNCTAJ

Întrucât nu pot fi aplicate criteriile menționate în tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din data de 31.05.2020, punctajul acordat este zero.

4. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Lanadelumabum **nu întrunește punctajul de includere 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.**

Raport finalizat la data de:13.07.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU