



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: OMALIZUMABUM

INDICAȚIA: 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	09.11.2017
Număr dosar	32986

PUNCTAJ: 47





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Omalizumabum
1.2. DC: Xolair 150 mg soluție injectabilă
1.3 Cod ATC: R03DX05
1.4. Data eliberării APP: 22 iunie 2015
1.5. Deținătorul APP: Novartis Europharm Ltd.
1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Soluție injectabilă
Concentrația	150 mg
Calea de administrare	Subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie x 1 seringă preumplută x1 ml soluție injectabilă

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	1595,98 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1595,98 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Doza zilnică medie (DDD)*	Durata medie a tratamentului conform RCP
Xolair 150 mg soluție injectabilă este indicat pentru tratamentul 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.	16 mg	<ul style="list-style-type: none">• Experiența din studiile clinice privind tratamentul de lungă durată de peste 6 luni pentru această indicație este limitată.• Medicilor prescriptori li se recomandă să evalueze periodic necesitatea continuării tratamentului.

* conform https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=%20R03DX05



- Pacienți vârstnici (cu vârstă de 65 de ani și peste): Datele disponibile privind administrarea Xolair 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 insuficiență 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, Xolair trebuie administrat cu precauție .
- Copii și adolescenți: În urticaria spontană cronică (USC), siguranța și eficacitatea Xolair la pacienții copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) -HAS

Xolair a fost evaluată de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 15 aprilie 2015.

Comitetul a concluzionat că:

- Beneficiul terapeutic estimat/beneficiul terapeutic clinic actual (SMR) adus de Xolair 150 mg soluție injectabilă este moderat în tratamentul USC.
- Xolair 150 mg soluție injectabilă a demonstrat un beneficiu terapeutic adițional minor (ASMR IV) în tratamentul adjuvant al urticariei spontane cronice la pacienți adulți și adolescenți (12 ani și peste această vârstă), cu răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1.
- Comisia de Transparență a dat aviz favorabil pentru utilizarea în spital și pentru includerea Xolair în sistemul de compensare.

Experții au concluzionat că nu există un medicament comparator relevant pentru practica clinică din Franța.

2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate - NICE

Omalizumab a fost evaluată de către National Institute for Health and Care Excellence, iar raportul a fost publicat în data de 08 iunie 2015.

În raportul NICE TA 339 medicamentul omalizumab este recomandat de Institutul Britanic pentru Excelență Clinică ca opțiune terapeutică pentru tratamentul adjuvant al urticariei spontane cronice severe la pacienți adulți și adolescenți 12 ani și peste această vârstă , în următoarele condiții:

- severitatea afecțiunii este evaluată obiectiv, de exemplu, utilizând scorul săptămânal de activitate a urticariei (scala UAS7) definit printr-o valoare ≥ 28 ;
- nu s-a înregistrat răspuns la terapia standard cu antihistaminice H1 sau antagoniști ai receptorilor pentru leucotriene;
- trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu omalizumab la a patra doză în cazul pacienților care nu au răspuns la tratament;



- tratamentul cu omalizumab trebuie oprit la sfârșitul unui ciclu de tratament (după 6 doze) în cazul unui răspuns adecvat, pentru a stabili dacă afecțiunea a intrat în remisiune spontană, și este reluat numai dacă apare recidiva bolii;
- tratamentul cu omalizumab trebuie inițiat și monitorizat de medici specialiști dermatologi, imunologi sau alergologi;
- compania asigură medicamentul cu reducerea agreeată în contractul de discount.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - SMC

Xolair a fost evaluat de către The Scottish Medicines Consortium (SMC), iar raportul (1017/14) a fost publicat în data de 05 decembrie 2014.

Xolair este acceptat pentru utilizarea restricționată în cadrul NHS Scoția pentru tratamentul urticariei spontane cronice la pacienții adulți și adolescenți cu răspuns inadecvat la terapia combinată cu antihistaminice H1, antagoniștii receptorilor de leukotriene (LTRA) și antihistaminice H2, utilizate în conformitate cu ghidurile actuale de tratament.

Adăugarea omalizumabului la terapia asociată cu antihistaminice H1 și/sau antagoniștii receptorilor de leukotriene și/sau antihistaminice H2, s-a dovedit a fi mai eficientă decât placebo în reducerea scorului săptămânal de severitate a mâncărimii (ISS) la 12 săptămâni.

2.4 ETM bazată pe cost-eficacitate - IQWiG/ G-BA

În Germania, pentru medicamentele existente, datorită premiselor locale de acces rapid la medicamente, toate medicamentele cu prescriere aprobate de EMA sunt rambursate imediat după obținerea APP, dacă sunt prescrise de un medic și în conformitate cu RCP (on-label). Această reglementare este descrisă în detaliu în următoarele pasaje din *German Social Code, Book 5 (SGB-V, or 5th edition of the Sozialgesetzbuch)*: § 31 Section 1, sentence 1 and § 34 Section 1, sentence 1.

Pentru toate medicamentele lansate după 1 ianuarie 2011 (conform legislației AMNOG) și extensiile subsecvente ale acestor medicamente este nevoie să fie întocmit, de către deținătorul de APP, un dosar care să arate valoarea medicamentului, iar medicamentul poate fi supus unei evaluări a beneficiului adăugat, făcută de G-BA. Decizia G-BA stă la baza negocierii prețului cu care va fi rambursat în Germania, începând cu luna a 13-a după lansarea produsului. Aceste aspecte sunt descrise în legislația AMNOG: § 35a Section 1 SGB V, §§ 2, 3 AMNutzenV și §§ 1, 2 VerfO G-BA.

Xolair (omalizumab) a fost prima dată evaluat de G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) pentru indicația de astm bronșic la pacienții cu vârste peste 12 ani în anul 2007. În Aprilie 2015 G-BA a adăugat la evaluarea inițială și indicația în tratamentul adjuvant al urticariei spontane cronice la pacienți adulți și adolescenți (12 ani și peste această vârstă), cu răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1.

În raportul din aprilie 2015 nu se menționează existența unui comparator clinic pertinent pentru Xolair și nici nu se precizează dacă Xolair aduce un beneficiu terapeutic additional față de comparator.

Xolair (omalizumab) face parte din moleculele care au primit APP în Europa înainte de 2011 (august 2007) și, astfel, nu face parte din planul de evaluare al beneficiului terapeutic realizat de către IQWiG și nici nu are o evaluare publică făcută de G-BA. În momentul obținerii rambursării inițiale evaluarea nu era necesară.

Având în vedere aceste lucruri, nici o indicație nouă, obținută după APP-ului inițial, nu a intrat într-o evaluare IQWiG/G-BA, iar Xolair 150 mg soluție injectabilă cu indicația în tratamentul adjuvant al urticariei spontane cronice la pacienți adulți și adolescenți (12 ani și peste această vârstă), cu răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1, este rambursată prin decizia G-BA din aprilie 2015 în Germania.



La această adresă web se găsesc explicațiile privind legislația AMNOG și rolul pe care îl au G-BA/IQWIG:
<https://www.g-ba.de/english/benefitassessment/>.

3 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Omalizumabum, este rambursat în 20 de state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia, Ungaria.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Compania care deține autorizația de punere pe piață pentru medicamentul Omalizumab a solicitat evaluarea acestei tehnologii medicale conform criteriilor aprobate pentru *DCI-urile utilizate în tratamentul bolilor rare sau a stadiilor evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică*, publicate conform OMS 487/2017.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni

Urticaria spontană cronică se manifestă prin papule cu caracter fugace și migratorii asociate sau nu cu angioedem la nivel cutanat sau la nivelul mucoaselor cu durată mai mare de șase săptămâni consecutiv.

Evoluția bolii este imprezibilă și poate dura luni până la ani. Autorii studiilor de specialitate au încercat să stabilească sau, mai bine spus, să estimeze durata urticariei cronice. Concluziile au arătat că durata medie a urticariei spontane cronice variază de la 2 la 5 ani, dar 30% până la 50% dintre pacienți ating remisia spontană în decurs de 1 an. Până la 30% dintre pacienți continuă să aibă simptome în ultimii 5 ani.

Deși evoluția naturală al urticariei spontane cronice este episodică și auto-limitată la majoritatea pacienților, USC poate afecta calitatea vieții pacientului, datorită pruritului și tulburărilor de somn. În formele severe, pruritul este constant și invalidant, afectând în mod semnificativ somnul și calitatea vieții pacienților (disconfort fizic, impact asupra vieții sociale și profesionale, anxietate, depresie).

În articolul "Management of chronic spontaneous urticaria (CSU): a treat to target approach using a patient reported outcome", publicat în revista *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, în anul 2017, este menționat că USC diferă de alte câteva afecțiuni cronice prin absența afectării de organ pe termen lung și prin rata scăzută a mortalității.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni.

Xolair a fost analizat în trei studii clinice randomizate dublu-orb, comparative cu placebo, pentru tratamentul adjuvant al urticariei cronice spontane la pacienți adulți și adolescenți, cu răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1:

- studii de eficacitate de 24 și 12 săptămâni (ASTERIA I și ASTERIA II);
- un studiu de siguranță de 24 săptămâni (GLACIAL) având ca și obiectiv secundar, evaluarea eficacității.



Obiectivul final principal studiilor ASTERIA I și ASTERIA II a fost modificarea scorului de severitate a pruritului: scorul săptămânal ISS (scorul de la 0 la 21) în săptămâna 12 raportat la criteriile de includere.

Obiectivul principal al studiului GLACIAL a fost compararea toleranței omalizumabului în doza de 300 mg cu placebo pentru tratamentul adjuvant al urticariei cronice spontane la pacienți cu vârsta cuprinsă 12 și 75 ani, cu răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H₁ (până la doze de 4 ori mai mari decât doza aprobată) și la tratamentul cu antihistaminice H₂ și/sau antileucotriene. Studiul de eficacitate era un obiectiv secundar al acestui studiului.

Supraviețuirea medie a pacienților cu urticarie spontană cronică nu fost evaluată în cadrul celor 3 studii clinice principale, în cadrul cărora a fost evaluată siguranța și eficacitatea Xolair; nu se menționează că medicamentul cu DCI Omalizumab influențează mortalitatea pacienților cu USC.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului

Conform informațiilor publicate pe site-ului Orphanet (www.orphanet.com), portalul de referință în Europa pentru bolile rare și medicamentele orfane, urticaria spontană cronică nu aparține categoriei bolilor rare.

În conformitate cu definiția adoptată de EMA un medicament este destinat tratamentului unei boli rare (destinație orfană) ” dacă este utilizat pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului [...] ”. Și ordinul 861/2014 cu completările și modificările ulterioare, definește ” DCI pentru boli rare – [...] DCI care nu au avut statut de medicamente orfane utilizate pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului”. În plus, pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune.

Conform unui studiu realizat de către Torsten Zuberbier și colaboratorii, publicat în revista Clinical and experimental Dermatology în anul 2010 (Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey), prevalența urticariei pe durata vieții a fost de 8,8% (95% CI, 7,9-9,7%) pentru toate tipurile de urticarie. Prevalența pe parcursul vieții pentru urticaria cronică a fost de 1,8% (95% CI 1,4-2,3%), prevalența pentru cele 12 luni înainte de evaluare a fost de 0,8% (CI 95% CI 0,6-1,1%), iar 70,3% erau femei. Calitatea vieții a fost semnificativ redusă pentru persoanele cu urticarie cronică. Studiul a vizat populația din Berlin, Germania.

În articolul ”Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report”, publicat în 2010, se menționează că urticaria spontană cronică, cunoscută anterior ca urticarie cronică idiopatică și urticarie cronică (CU), este mai frecventă decât s-a estimat. În orice moment, 0,5-1% din populație suferă de această boală. Deși toate grupurile de vârstă pot fi afectate, incidența maximă se observă între 20 și 40 de ani. Durata bolii este, în general, de 1-5 ani, dar este probabil să fie mai lungă în cazuri mai severe, cazuri cu angioedem concomitent.

De asemenea, există studii europene care indică o prevalență mai mică (prevalență pe întreaga durată a vieții până la investigație) de aproximativ 8-10%. Acum patru decenii, Hellgren a constatat o prevalență la momentul investigației de aproximativ 0,1% din populația totală a Suediei, în timp ce, mai recent, Gaig și colaboratorii au raportat o prevalență de 0,6% în populația spaniolă.



Alte date din literatura de specialitate sugerează că USC are o prevalență estimată de 0,5% până la 5%, în populația generală.

5. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

În ghidul european pentru tratamentul și managementul urticariei actualizat în 2018, editat de EAACI/GA²LEN/EDF/WAO, se prevăd următoarele:

- Prima linie de tratament este reprezentată de antihistaminice H1 de generație a doua nonsedative;
- A doua linie de tratament este reprezentată de creșterea de până la 4 ori dozei recomandate de antihistaminice H1 de generație a doua;
- A treia linie de tratament este reprezentată de omalizumab, care este recomandat înainte de administrarea de ciclosporină A, considerată mai toxică;
- Corticosteroizii sunt recomandați doar pentru tratamentul pe termen scurt.
- Utilizarea ciclosporinei A ca adjuvant este rezervată formelor de urticaria cronică refractară, care nu răspund la alte tratamente.

Calculul costului terapiei cu DCI Omalizumabum (DC Xolair)

Omalizumabum (DC Xolair)

Xolair 150mg soluție injectabilă (Novartis Europharm Ltd.) este comercializat în cutii cu o seringă preumplută x 1 ml soluție injectabilă care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA 1595,98 lei.

Conform RCP-ului, în urticaria spontană cronică posologia recomandată pentru Xolair este de 300 mg, administrată prin injectare subcutanată, la intervale de patru săptămâni.

Experiența din studiile clinice privind tratamentul de lungă durată de peste 6 luni pentru această indicație este limitată.

Medicilor prescriptori li se recomandă să evalueze periodic necesitatea continuării tratamentului.

Conform RCP, costul anual al terapiei unui singur pacient cu produsul având DCI Omalizumabum este de 19151,76 lei/an (1595,98 lei x2 flacoane la 4 săptămâni –6 cicluri a câte 2 flacoane la 4 săptămâni =1595,98 lei x 12 doze/an).



6. PUNCTAJ OBȚINUT

Criteria de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – BT 2-Beneficiu terapeutic moderat în indicația evaluată	7
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE - recomandă rambursarea fără restricții față de RCP	15
2.2. IQWIG/GBA –nu a fost evaluat/ nu sunt publicate rapoartele	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 20 țări	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1.DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni	0
4.2.DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	0
4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului	0
TOTAL PUNCTAJ	47 puncte

7. CONCLUZIE

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

Bibliografie

1. M. Maurer, K. Weller, C. Bindslev-Jensen, A. Giménez-Arnau, P. J. Bousquet, J. Bousquet, G. W. Canonica, M. K. Church, K. V. Godse, C. E H Grattan, M. W. Greaves, M. Hide, D. Kalogeromitros, A. P. Kaplan, Sarbjit S Saini, X. J. Zhu, T. Zuberbier. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy*. 2011 Mar;66(3):317-30. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x. Epub 2010 Nov 17.
2. Hermenio Lima, Melinda Gooderham, Jan Dutz, Charles Lynde, Hugo Chapdelaine, Anne Ellis,⁶Martin, Gilbert, Vincent Ho, Kim Papp, Yves Poulin, and Gordon Sussman, Management of chronic spontaneous urticaria (CSU): a treat to target approach using a patient reported outcom. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017; 13: 38. Published online 2017 Aug 24. doi: 10.1186/s13223-017-0210-0
3. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(4):664–672.



4. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol.* 2007;34(5):294–301.
5. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(3):387–391.
6. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, et al Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy.* 2004;59(8):869–873.
7. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FE, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, Maurer M, European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Global Allergy and Asthma European Network. European Dermatology Forum. World Allergy Organization The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014; 69(7):868–887. doi: 10.1111/all.12313.
8. T. Zuberbier M. Balke M. Worm G. Edenharter M. Maurer. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. 04 November 2010 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2010.03840.x>

Șef DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu