

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 261, cod (R03DX05): DCI OMALIZUMABUM

Omalizumab este un anticorp monoclonal umanizat, obținut prin recombinare ADN care se leagă în mod selectiv de imunoglobulina umană E (IgE) și previne legarea IgE de FcεRI (receptor IgE de mare afinitate) de bazofile și mastocite, reducând astfel cantitatea de IgE libere, disponibilă pentru declanșarea cascadei alergice. Anticorpul este o kappa IgG1 care conține regiuni-cadru umane împreună cu regiuni complementare de anticorp sursă murinică care se leagă de IgE. Tratatamentul subiecților atopici cu omalizumab a determinat scăderea numărului receptorilor FcεRI (fenomen de down-regulation) de pe suprafața bazofilelor.

Omalizumab inhibă inflamația mediată de IgE, fapt evidențiat de numărul redus de eozinofile din sânge și țesuturi și de mediatorii inflamatorii diminuați, inclusiv IL-4, IL-5 și IL-13, prin celule care aparțin sau nu sistemului imunitar înăscut și adaptativ.

I. Indicații terapeutice:

1. Adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste)

Omalizumab este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătățirea controlului astmului bronșic la pacienții cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate in vitro la un alergen permanent din aer și care au funcția pulmonară redusă ($FEV_1 < 80\%$), precum și simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruste în timpul nopții și care au avut multiple exacerbări astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi și agoniști beta₂ cu acțiune de lungă durată.

2. Copii (cu vârsta între 6 și <12 ani)

Omalizumab este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătățirea controlului astmului bronșic la pacienții cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate in vitro la un alergen permanent din aer și simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruste în timpul nopții și care au avut multiple exacerbări astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi și agoniști beta₂ cu acțiune de lungă durată.

II. Criterii de includere:

1. adulți, adolescenți și copii de la vârsta de 6 ani
2. diagnostic de astm sever, conform recomandărilor Strategiei Globale pentru Managementul și Prevenirea Astmului (GINA);
3. alergie IgE mediată confirmată prin una din (inclusiv în antecedente):

- a) test cutanat prick pozitiv la minimum un aeroalergen peren;
 - b) IgE specifice prezente la minimum un aeroalergen peren (peste nivelul prag indicat de laborator);
4. management al astmului optimizat de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:
- a) tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză mare, conform recomandărilor GINA (vezi tabel anexa 1), în asociere cu beta₂ agonist cu durată lungă de acțiune timp de minimum 6 luni (tehnică inhalatorie corectă și aderență la tratament confirmată de medicul curant);
 - b) managementul corect al comorbidităților (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau altor condiții (fumatul de țigarete);
5. lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA, definită prin una din:
- a) control redus al simptomelor (scor ACT < 20 sau scor ACQ > 1,5)
 - b) exacerbari frecvente ($\geq 2/\text{an}$) care necesita corticosteroizi orali sau exacerbari severe ($\geq 1/\text{an}$) care necesita spitalizare

III. Criterii de excludere:

Hipersensibilitate / intoleranță la omalizumab sau la unul din excipienți

IV. Tratament:

1. Posologie:

Doza și frecvența administrării adecvate de Omalizumab pentru aceste afecțiuni sunt stabilite în funcție de cantitatea inițială de IgE (UI/ml), determinată înainte de începerea tratamentului și greutatea corporală (kg). Înainte de administrarea dozei inițiale, pacienților trebuie să li se determine concentrația IgE prin orice determinare uzuală a IgE totale serice, pentru stabilirea dozei.

Este puțin probabil ca pacienții cu astm alergic, cu concentrația IgE inițială mai mică de 76 UI/ml să obțină beneficii terapeutice.

Înainte de inițierea terapiei, medicii care prescriu acest medicament trebuie să se asigure că pacienții adulți și adolescenți, cu valori ale concentrației IgE mai mici de 76 UI/ml și copii (cu vârsta de la 6 până la <12ani) cu valori ale concentrației IgE mai mici de 200 UI/ml prezintă reactivitate certă (RAST) in vitro la un alergen permanent.

Pe baza acestor determinări, pentru fiecare administrare pot fi necesare 75 până la 600 mg de Omalizumab, administrate fractionat în 1 până la 4 injectari.

Doza administrată și intervalul în funcție de masa corporală și de nivelul IgE serice totale sunt figurate în tabel (anexa 2).

Omalizumab nu trebuie administrat pacienților care, înainte de începerea tratamentului, prezintă valori ale concentrației plasmatice de IgE sau ale greutății corporale, exprimate în kilograme, în afara limitelor din tabelul de dozare.

Doza maximă recomandată este de 600 mg omalizumab la fiecare două săptămâni

2. Mod de administrare :

Omalizumab se administrează injectabil subcutanat. Omalizumab nu trebuie administrat pe cale intravenoasă sau intramusculară.

omalizumab 300 mg **seringă preumplută** și toate concentrațiile de omalizumab în **stilou injector preumplut** nu sunt indicate utilizării de către pacienții cu vârsta <12 ani. Omalizumab 75 mg seringă preumplută și Omalizumab 150 mg seringă preumplută pot fi utilizate la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani cu astm alergic.

Dacă este nevoie de mai mult de o injecție pentru a obține doza necesară, injecțiile trebuie administrate în două sau mai multe locuri de injectare.

Pacienții fără antecedente cunoscute de anafilaxie își pot autoadministra omalizumab sau medicamentul le poate fi administrat de un apartinător, începând cu doza a patra, dacă un medic stabilește ca acest lucru este adecvat. Pacientul sau apartinătorul trebuie să fi fost instruit anterior cu privire la tehnica corectă de injectare și la recunoașterea primelor semne și simptome ale reacțiilor adverse grave.

3. Durata:

Omalizumab se administrează inițial pe o durată de 16 săptămâni, urmată de o evaluare de către medicul curant pentru a stabili efectul tratamentului asupra controlului astmului (vezi monitorizare). În cazul unui efect favorabil, tratamentul se administrează indefinit, cu reevaluarea anuală a efectului și continuarea tratamentului la cei cu efect favorabil.

4. Reacții adverse posibile :

În timpul studiilor clinice privind astmul alergic la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost cefaleea și reacțiile la locul injectării, incluzând durere la locul injectării, inflamație, eritem și prurit. În studiile clinice la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și < de 12 ani, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au inclus cefalee, pirexie și dureri în regiunea abdominală superioară. Majoritatea acestor reacții au avut o severitate ușoară sau moderată.

Raportarea reacțiilor adverse: profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare (<https://adr.anm.ro>).

V. Atentionari și precautii pentru utilizare

1. Reactii alergice de tip 1

Daca apar alte reacții alergice grave sau o reacție anafilactica, administrarea omalizumab trebuie întrerupta imediat și trebuie inițiat tratament adecvat. Pacientii trebuie informati ca sunt posibile reactii de acest tip și, în cazul aparitiei reactiilor alergice, trebuie solicitata ingrijire medicala prompta.

2. Boala serului

Boala serului și reacții asemănătoare bolii serului, care sunt reactii alergice de tip III întârziate, au fost observate la pacientii tratati cu anticorpi monoclonali umanizati, din care face parte omalizumab. De obicei, debutul a avut loc la 1-5 zile de la administrarea primei injectii sau a injectiilor ulterioare, și dupa un tratament de lunga durata. Simptomele care sugereaza boala serului includ artrita/artralgi, eruptii cutanate (urticarie sau alte forme), febra și limfadenopatie. Antihistaminicele și corticosteroizii pot fi utili pentru prevenirea sau tratarea acestei afectiuni, iar pacientii trebuie sfatuiti sa raporteze orice simptome suspectate.

3. Sindromul Churg-Strauss și sindromul hipereozinofilic

Rar, pacienții cu astm sever pot prezenta sindrom hipereozinofilic sistemic sau vasculita granulomatoasa eozinofilica alergica (Sindrom Churg-Strauss), ambele fiind de obicei tratate cu corticosteroizi cu administrare sistemică.

În cazuri rare, pacientii tratati cu medicamente antiastmatice, inclusiv omalizumab, pot prezenta sau dezvolta eozinofilie sistemică și vasculita. Aceste evenimente sunt frecvent asociate cu reducerea tratamentului cu corticosteroizi administrati oral.

La acești pacienti, medicul trebuie sa fie atent la aparitia eozinofiliei marcate, eruptiilor vasculitice, agravarea simptomelor pulmonare, anomaliiilor sinusurilor paranazale, complicațiilor cardiace și/sau neuropatiei.

În toate cazurile severe ale tulburarilor sistemului imunitar mentionate mai sus trebuie avuta in vedere intreruperea administrarii omalizumab.

4. Infestari parazitare (helminți)

IgE pot fi implicate in raspunsul imunitar in cazul unor infestari helmintice. Este necesara prudenta la pacientii cu risc crescut de infestari helmintice, in special în cazul calatoriilor in zone in care infestarile helmintice sunt endemice.

În cazul in care pacientii nu raspund la tratamentul anti-helmintic recomandat, trebuie avuta în vedere intreruperea tratamentului cu omalizumab.

5. *Omalizumab nu a fost studiat la pacienții cu sindrom hiperimunoglobulinic E sau aspergiloza bronhopulmonară alergică sau pentru profilaxia reacțiilor anafilactice, inclusiv a celor provocate de alergeni alimentari, dermatita atopică sau rinită alergică. Omalizumab nu este indicat pentru tratamentul acestor afecțiuni.*

6. *Tratamentul cu omalizumab nu a fost studiat la pacienții cu tulburări autoimune, condiții mediate de complexe imune sau cu insuficiența renală sau hepatică pre-existente. Se recomandă prudență atunci când omalizumab este administrat la aceste populații de pacienți.*

7. După începerea tratamentului cu omalizumab, nu se recomandă întreruperea bruscă a corticosteroizilor administrați sistemic sau inhalator. Reducerea dozei de corticosteroizi trebuie efectuată sub supravegherea directă a unui medic și poate fi necesar ca aceasta să fie efectuată gradat.

VI. Monitorizarea tratamentului:

Evaluarea pacientului după 16 săptămâni de tratament printr-o evaluare globală a medicului specialist care se bazează pe (și se justifică prin) compararea următorilor parametri cu valorile preexistente tratamentului cu omalizumab:

- controlul astmului printr-un chestionar ACT sau ACQ (anexele 3 și 4);
- frecvența exacerbărilor severe;
- spirometrii minim 3 pe an

Pe baza acestor parametri medicul specialist curant va clasifica răspunsul la tratament ca:

- răspuns favorabil complet (toate criteriile: ameliorarea scorului simptomatic ACT cu minimum 3 pct sau a scorului simptomatic ACQ cu minimum 0.5 pct; ameliorarea sau menținerea funcției pulmonare; lipsa exacerbărilor severe în ultimele 4 luni);
- răspuns parțial favorabil (cel puțin 1 criteriu de răspuns favorabil);
- răspuns nefavorabil sau agravare

Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienții cu răspuns favorabil (complet sau parțial) la 16 săptămâni de administrare de omalizumab.

Pentru pacienții care vor continua tratamentul peste 16 săptămâni evaluarea va fi anuală după aceleași criterii ca mai sus, cu decizia de a continua tratamentul în cazul în care se menține efectul favorabil inițial.

VII. Criterii pentru intreruperea tratamentului

Intreruperea tratamentului cu Omalizumab

- a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Omalizumab, contrar indicației medicale;
- b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Omalizumab în cazul intoleranței la tratament sau efectului insuficient sau absent.

VIII. Prescriptori

Medicamentul poate fi prescris de către medicii din specialitățile pneumologie, pneumologie pediatrică, pediatrie, alergologie și imunologie clinică.

Anexa 1

Dozele zilnice mici, medii și mari de corticosteroizi inhalatori GINA 2024

Adulți și adolescenți (> 12 ani)			
Corticosteroid inhalator	doză zilnică (mcg) (doza masurata)		
	Mica	Medie	Mare
Beclometazonă dipropionat (pMDI,HFA, particule standard)	200-500	500-1000	≥1000
Beclometazonă dipropionat (pMDI HFA, particule ultrafine)	100-200	200-400	≥400
Budesonidă (DPI sau pMDI, HFA particule standard)	200-400	400-800	≥800
Ciclesonidă (pMDI, particule ultrafine HFA)	80-160	>160-320	≥320
Fluticazonă furoat (DPI)	100		200
Fluticazonă propionat (DPI)	100-250	250-500	≥500
Fluticazonă propionat (pMDI, particule standard HFA)	100-250	250-500	≥500
Mometazonă furoat (DPI)	Depinde de produs, Vezi prospectul		
Mometazonă furoat (pMDI, particule standard HFA)	200-400		>400

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani			
Corticosteroid inhalator	doză zilnică (mcg) (doza masurata)		
	Mica	Medie	Mare
Beclometazonă dipropionat (pMDI,HFA, particule standard)	100-200	200-400	≥400
Beclometazonă dipropionat (pMDI HFA, particule ultrafine)	50-100	100-200	≥200
Budesonidă (DPI sau pMDI, HFA particule standard)	100-200	200-400	≥400
Budesonidă (nebulizator)	250-500	500-1000	≥1000
Ciclesonidă (pMDI, particule ultrafine HFA)	80	>80 -160	≥160
Fluticazonă furoat (DPI)	50		N/A
Fluticazonă propionat (DPI)	50-100	100-200	≥200
Fluticazonă propionat (pMDI, particule standard HFA)	50-100	100-200	≥200
Mometazonă furoat (pMDI, particule standard HFA)	100		200

Anexa 2

Doze folosite în funcție de masa corporală și de nivelul IgE serice totale determinate anterior începerii tratamentului:

- caractere normale pe fond alb - doza o dată la 4 săptămâni;
- caractere bold pe fond alb - doza o dată la 2 săptămâni;
- fond închis - nu se administrează.

Concentrație inițială IgE (UI/ml)	Greutate corporală (kg)									
	> 20 - 25	> 25 - 30	> 30 - 40	> 40 - 50	> 50 - 60	> 60 - 70	> 70 - 80	> 80 - 90	> 90 - 125	> 125 - 150
> 30 - 100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
> 100 - 200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
> 200 - 300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	375
> 300 - 400	225	225	300	450	450	450	600	600	450	525
> 400 - 500	225	300	450	450	600	600	375	375	525	600
> 500 - 600	300	300	450	600	600	375	450	450	600	
> 600 - 700	300	225	450	600	375	450	450	525		
> 700 - 800	225	225	300	375	450	450	525	600		
> 800 - 900	225	225	300	375	450	525	600			
> 900 - 1000	225	300	375	450	525	600				
> 1000 - 1100	225	300	375	450	600					
> 1100 - 1200	300	300	450	525	600					
> 1200 - 1300	300	375	450	525						
> 1300 - 1500	300	375	525	600						

Anexa 3

Chestionar privind controlul asupra astmului (ACT™)-adulți și adolescenți

1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceți la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la școală sau acasă?				
Tot timpul	Majoritatea timpului	O parte din timp	Puțin timp	Niciodată
1	2	3	4	5
2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați avut dificultăți de respirație?				
Mai mult de o dată pe zi	O dată pe zi	De 3 - 6 ori pe săptămână	O dată sau de două ori pe săptămână	Deloc
1	2	3	4	5
3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-ați trezit în timpul nopții sau mai devreme decât de obicei dimineața, din cauza simptomelor astmului dvs. (respirație șuierătoare, tuse, respirație dificilă, apăsare sau durere în piept)?				
4 sau mai multe nopți pe săptămână	2-3 nopți pe săptămână	O dată pe săptămână	O dată sau de două ori	Deloc
1	2	3	4	5
4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați utilizat medicația de criză, prin inhalator sau nebulizator?				
De 3 sau mai multe ori pe zi	De 1 sau 2 ori pe zi	De 2 sau 3 ori pe săptămână	O dată pe săptămână sau mai puțin	Deloc
1	2	3	4	5
5. Cum ați evalua controlul pe care l-ați avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni?				
Nu a fost controlat deloc	Slab controlat	Oarecum controlat	Bine controlat	Controlat pe deplin
1	2	3	4	5

Interpretare

25 - astm perfect controlat

20-24 – astm bine controlat

15-20 – astm parțial controlat

<15 – astm necontrolat

Chestionar privind controlul astmului în copilărie pentru copii între 4 și 11 ani. (C-ACT)

1. Cum stai cu astmul azi? Foarte rău Rău Bine Foarte bine     0 1 2 3					
2. Cât de mult te supără când alergi, faci gimnastică sau faci sport? E o mare problemă, nu pot face ceea ce vreau E o problemă și nu îmi place E o mica problemă, dar e în regulă Nu e o problemă     0 1 2 3					
3. Tușești din cauza astmului? Da, tot timpul Da, cea mai mare parte a timpului Da, câteodată Nu, niciodată     0 1 2 3					
4. Te trezești noaptea din cauza astmului? Da, tot timpul Da, cea mai mare parte a timpului Da, câteodată Nu, niciodată     0 1 2 3					
5. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile a avut copilul dumneavoastră simptome de astm în timpul zilei? Niciuna 1-3 zile 4-10 zile 11-18 zile 19-24 zile zilnic 5 4 3 2 1 0					
6. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile a respirat șuierător copilul dumneavoastră în timpul zilei din cauza astmului? Niciuna 1-3 zile 4-10 zile 11-18 zile 19-24 zile zilnic 5 4 3 2 1 0					
7. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile s-a trezit noaptea copilul dumneavoastră din cauza astmului? Niciunul 1-3 zile 4-10 zile 11-18 zile 19-24 zile zilnic 5 4 3 2 1 0					

Interpretare:

25 - astm perfect controlat

20-24 – astm bine controlat

15-20 – astm parțial controlat

<15 – astm necontrolat

Anexa 4

Asthma Control Questionnaire®(ACQ)

1. În ultimele 7 zile, cât de des v-ați trezit , în medie, noaptea, din cauza astmului ?	0 Niciodată 1 Rareori 2 De puține ori 3 De câteva ori 4 De multe ori 5 De foarte multe ori 6 Nu am putut să dorm din cauza astmului
2. În ultimele 7 zile, cât de grave au fost , în medie, simptomele dvs. de astm , când v-ați trezit dimineața?	0 Nu am avut simptome 1 Simptome foarte slabe 2 Simptome slabe 3 Simptome moderate 4 Simptome destul de grave 5 Simptome grave 6 Simptome foarte grave
3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă ați fost, în general, în activitățile dvs. din cauza astmului?	0 Deloc limitat/ă 1 Foarte puțin limitat/ă 2 Puțin limitat/ă 3 Moderat limitat/ă 4 Foarte limitat/ă 5 Extrem de limitat/ă 6 Total limitat/ă
4. În ultimele 7 zile, câtă lipsă de aer ați simțit, în general, din cauza astmului?	0 Deloc 1 Foarte puțină 2 Puțină 3 Moderată 4 Destul de multă 5 Multă 6 Foarte multă
5. În ultimele 7 zile, cât timp ați avut, în general, un hârâit în piept ?	0 Niciodată 1 Rareori 2 Puțin timp 3 O perioadă moderată de timp 4 Mult timp 5 Cea mai mare parte din timp 6 Tot timpul
6. În ultimele 7 zile, câte pufuri/inhalații cu bronhodilatator cu acțiune pe termen scurt (ex. Ventolin/Bricanyl) ați folosit, în medie, în fiecare zi? <i>(Dacă nu sunteți sigur/ă cum să răspundeți la această întrebare, vă rugăm să cereți ajutor)</i>	0 Deloc 1 1-2 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 2 3-4 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 3 5-8 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 4 9-12 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 5 13-16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 6 Mai mult de 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile

Interpretare

0.0 - 0.75 – total controlat

0.75 - 1.5 – parțial controlat

>1.5 – necontrolat”