

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

### **I. Indicații terapeutice:**

Astmul alergic sever refractar insuficient controlat cu doze mari de corticosteroid inhalator în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune, cu nivele de IgE serice totale în intervalul acceptat (30UI/ml-1500UI/ml)

### **II. Criterii de includere:**

1. adulti, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani
2. diagnostic de astm sever, conform recomandarilor 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 beta-2 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) exacerbări frecvente (= 2/an) care necesita corticosteroizi orali sau exacerbări severe (= 1/an) care necesita spitalizare

### **III. Criterii de excludere:**

Hipersensibilitate / intoleranță la omalizumab sau la unul din excipienți

#### IV. Tratament:

Posologie:

Doza și frecvența administrării adecvate de Xolair 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.

Pe baza acestor determinări, pentru fiecare administrare pot fi necesare 75 până la 600 mg de Xolair, administrate fracționat în 1 până la 4 injecții.

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

1. Durată: 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.

2. Mod de administrare

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

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 că acest lucru este adecvat. Pacientul sau apartinătorul trebuie să fi fost instruit anterior cu privire la tehnica corectă de injecție și la recunoașterea primelor semne și simptome ale reacțiilor adverse grave.

3. 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 injecției, incluzând durere la locul injecției, inflamație, eritem și prurit. În studiile clinice la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 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 I

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/artralgiile, 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 sistematica.

În cazuri rare, pacientii tratati cu medicamente antiastmatice, inclusiv omalizumab, pot prezenta sau dezvolta eozinofilia sistematica 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, complicatiilor 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 infestariile helmintice sunt endemice.

In 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 pacientii cu sindrom hiperimunoglobulinic E sau aspergiloza bronhopulmonara alergica sau pentru profilaxia reactiilor anafilactice, inclusiv a celor provocate de alergeni alimentari, dermatita atopica sau rinita alergica. Omalizumab nu este indicat pentru tratamentul acestor afectiuni.

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 prudența 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 întreruperea 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, pediatrie, alergologie și imunologie clinică. ”

## Anexa 1

### Dozele zilnice mici, medii și mari de corticosteroizi inhalatori. GINA 2022

<b>Adulți și adolescenți (&gt; 12 ani)</b>			
<b>Corticosteroid inhalator</b>	<b>doză zilnică (mcg) (doza masurata)</b>		
	<b>Mica</b>	<b>Medie</b>	<b>Mare</b>
Beclometazonă dipropionat (CFC)	<b>200-500</b>	<b>500-1000</b>	<b>≥1000</b>
Beclometazonă dipropionat (HFA)	<b>100-200</b>	<b>200-400</b>	<b>≥400</b>
Budesonidă (DPI)	<b>200-400</b>	<b>400-800</b>	<b>≥800</b>
Ciclesonidă (HFA)	<b>80-160</b>	<b>160-320</b>	<b>≥320</b>
Fluticazonă furoat (DPI)	<b>100</b>	<b>n/a</b>	<b>≥200</b>
Fluticazonă propionat (DPI)	<b>100-250</b>	<b>250-500</b>	<b>≥500</b>
Fluticazonă propionat (HFA)	<b>100-250</b>	<b>250-500</b>	<b>≥500</b>
Mometazonă furoat	<b>110-220</b>	<b>220-440</b>	<b>≥440</b>
Triamcinolon acetomid	<b>400-1000</b>	<b>1000-2000</b>	<b>≥2000</b>

<b>Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani</b>			
<b>Corticosteroid inhalator</b>	<b>doză zilnică (mcg) (doza masurata)</b>		
	<b>Mica</b>	<b>Medie</b>	<b>Mare</b>
Beclometazonă dipropionat (CFC)	<b>100-200</b>	<b>200-400</b>	<b>≥400</b>
Beclometazonă dipropionat (HFA)	<b>50-100</b>	<b>100-200</b>	<b>≥200</b>
Budesonidă (DPI)	<b>100-200</b>	<b>200-400</b>	<b>≥400</b>
Budesonidă (nebulizator)	<b>250-500</b>	<b>500-1000</b>	<b>≥1000</b>
Ciclesonidă (HFA)	<b>80</b>	<b>80 -160</b>	<b>≥160</b>
Fluticazonă furoat (DPI)	<b>50</b>		<b>n/a</b>
Fluticazonă propionat (DPI)	<b>50-100</b>	<b>100-200</b>	<b>≥200</b>
Fluticazonă propionat (HFA)	<b>50-100</b>	<b>100-200</b>	<b>≥200</b>
Mometazonă furoat	<b>100</b>		<b>200</b>

## 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™)-adulti și adolescenți

<b>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?</b>				
Tot timpul	Majoritatea timpului	O parte din timp	Puțin timp	Niciodată
1	2	3	4	5
<b>2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați avut dificultăți de respirație?</b>				
Mai mult de o data 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
<b>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)?</b>				
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
<b>4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați utilizat medicația de criză, prin inhalator sau nebulizator?</b>				
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
<b>5. Cum ați evalua controlul pe care l-ați avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni?</b>				
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



0

Rău



1

Bine



2

Foarte bine



3

### 2. Cât de mult te supără când alergi, faci gimnastică sau faci sport?

E o mare problemă,  
nu pot face ceea ce vreau



0

E o problemă  
și nu îmi place



1

E o mica problemă,  
dar e în regulă



2

Nu e o problemă



3

### 3. Tușești din cauza astmului?

Da, tot timpul



0

Da, cea mai mare parte a timpului



1

Da, câteodată



2

Nu, niciodată



3

### 4. Te trezești noaptea din cauza astmului?

Da, tot timpul



0

Da, cea mai mare parte a timpului



1

Da, câteodată



2

Nu, niciodată



3

### 5. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile a avut copilul dumneavoastră simptome de astm în timpul zilei?

Niciuna

5

1-3 zile

4

4-10 zile

3

11-18 zile

2

19-24 zile

1

zilnic

0

### 6. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile a respirat șuierător copilul dumneavoastră în timpul zilei din cauza astmului?

Niciuna

5

1-3 zile

4

4-10 zile

3

11-18 zile

2

19-24 zile

1

zilnic

0

### 7. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile s-a trezit noaptea copilul dumneavoastră din cauza astmului?

Niciunul

5

1-3 zile

4

4-10 zile

3

11-18 zile

2

19-24 zile

1

zilnic

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

<p>6. În ultimele 7 zile, câte <b>pufuri/inhalații</b> cu bronhodilatator <b>cu acțiune pe termen scurt</b> (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></p>	<p>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</p>
--	--

**Interpretare**

0.0 - 0.75 – total controlat

0.75 - 1.5 – parțial controlat

>1.5 – necontrolat