



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RAVULIZUMABUM

INDICAȚIE: tratamentul pacienților adulți și copii și adolescenți cu greutate corporală de 10 kg sau mai mult cu SHUa, care nu au fost tratați anterior cu inhibitori de complement sau au fost tratați cu eculizumab pe o perioadă de cel puțin 3 luni și prezintă dovezi de răspuns la eculizumab

Data depunerii dosarului

19.07.2023

Numărul dosarului

22764

Actualizare protocol terapeutic – adăugare grup populațional



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Ravulizumabum

1.2. DC: Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L04AA43

1.4 Data eliberării APP: 02 iulie 2019

1.5. Deținătorul de APP: Alexion Europe SAS, Franța

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

1.7. Forma farmaceutică: *soluție, mărimea ambalajului*

Forma farmaceutică	<i>concentrat pentru soluție perfuzabilă</i>	
Concentrație	<i>300 mg/3 ml</i>	<i>1100 mg/11 ml</i>
Calea de administrare	<i>perfuzie intravenoasă</i>	
Mărimea ambalajului	<i>flacon cu 3 ml de concentrat steril</i>	<i>flacon cu 11 ml de concentrat steril</i>

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 2408/2023 publicat în M.Of. Nr. 957/23.10.2023:

Mărimea ambalajului	<i>flacon x 3 ml</i>	<i>flacon x 11 ml</i>
Concentrație	<i>300 mg/3 ml (100 mg/ml)</i>	<i>1100 mg/11 ml (100 mg/ml)</i>
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	<i>17.167,36 lei</i>	<i>62.946,93 lei</i>
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	<i>17.167,36 lei</i>	<i>62.946,93 lei</i>

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : Ultomiris este indicat în tratamentul pacienților adulți și copii și adolescenți cu greutate corporală de 10 kg sau mai mult cu SHUa, care nu au fost tratați anterior cu inhibitori de complement sau au fost tratați cu eculizumab pe o perioadă de cel puțin 3 luni și prezintă dovezi de răspuns la eculizumab.

Doze și mod de administrare

Ravulizumab trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății și sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu afecțiuni hematologice, renale sau neuromusculare.

Doze - Pacienți adulți cu HPN, SHUa sau MGq

Schema terapeutică recomandată constă într-o doză de încărcare, urmată de doze de întreținere, administrate sub formă de perfuzie intravenoasă. Dozele administrate se bazează pe greutatea corporală a pacientului, așa cum

se arată în Tabelul 1. Pentru pacienții adulți (vârsta ≥ 18 ani), dozele de întreținere trebuie administrate la intervale de 8 săptămâni, începând de la 2 săptămâni după administrarea dozei de încărcare.

În cadrul schemei terapeutice, este permisă o modificare a momentului administrării cu ± 7 zile față de ziua programată a perfuziei (cu excepția primei doze de întreținere cu ravulizumab), dar doza ulterioară trebuie administrată conform schemei originale.

Pentru pacienții care efectuează conversia de la administrarea de eculizumab la terapia cu ravulizumab, doza de încărcare de ravulizumab trebuie administrată la 2 săptămâni după ultima perfuzie cu eculizumab, iar apoi dozele de întreținere se administrează la intervale de 8 săptămâni, începând de la 2 săptămâni după administrarea dozei de încărcare, așa cum se arată în Tabelul 1.

Tabelul 1: Schema de doze recomandate pentru ravulizumab, dozele fiind bazate pe greutate pentru pacienți adulți cu greutate corporală mai mare sau egală cu 40 kg

Interval greutate corporală (kg)	Doză de încărcare (mg)	Doză de întreținere (mg)*	Interval de dozare
≥ 40 până la < 60	2400	3000	La interval de 8 săptămâni
≥ 60 până la < 100	2700	3300	La interval de 8 săptămâni
≥ 100	3000	3600	La interval de 8 săptămâni

*Prima doză de întreținere este administrată la 2 săptămâni după doza de încărcare

Dozajul suplimentar în urma tratamentului cu schimb de plasmă (SP), plasmafereză (PF) sau imunoglobulină intravenoasă (Ig i.v.)

S-a demonstrat că tratamentul cu schimb de plasmă (SP), plasmafereză (PF) și imunoglobulină intravenoasă (Ig i.v.) scade concentrațiile serice de ravulizumab. Este necesară o doză suplimentară de ravulizumab în cazul tratamentului cu SP, PF sau Ig i.v. (Tabelul 2).

Tabelul 2. Doza suplimentară de ravulizumab după SP, PF sau Ig i.v.

Interval de greutate corporală (kg)	Doza de ravulizumab cea mai recentă (mg)	Doza suplimentară (mg) în urma fiecărei intervenții de SP sau PF	Doza suplimentară (mg) în urma completării unui ciclu de Ig i.v.
≥ 40 până la < 60	2400	1200	600
	3000	1500	
≥ 60 până la < 100	2700	1500	600
	3300	1800	
≥ 100	3000	1500	600
	3600	1800	
Programarea administrării dozei suplimentare de ravulizumab		În decurs de 4 ore după fiecare intervenție de SP sau PF	În decurs de 4 ore în urma terminării unui ciclu de Ig i.v.

Pacienți copii și adolescenți cu HPN sau SHUa

Pacienți copii și adolescenți cu greutatea corporală ≥ 40 kg

Acestor pacienți trebuie să li se administreze tratament în conformitate cu recomandările privind dozele la adulți (vezi Tabelul 1).

Pacienți copii și adolescenți cu greutatea corporală ≥ 10 kg și < 40 kg.

Dozele în funcție de greutate și intervalele de dozare la copii și adolescenți cu greutatea corporală ≥ 10 kg și < 40 kg sunt prezentate în Tabelul 3.

Pentru pacienții care efectuează conversia de la administrarea de eculizumab la terapia cu ravulizumab, doza de încărcare de ravulizumab trebuie administrată la 2 săptămâni după ultima perfuzie cu eculizumab, iar apoi dozele de întreținere trebuie administrate conform schemei terapeutice în funcție de greutate așa cum se arată în Tabelul 3, începând de la 2 săptămâni după administrarea dozei de încărcare.

Tabelul 3: Schema terapeutică pentru ravulizumab, în funcție de greutate, la copii și adolescenți cu HPN sau SHUa cu greutate corporală sub 40 kg

Interval greutate corporală (kg)	Doză de încărcare (mg)	Doză de întreținere (mg)*	Interval de administrare a dozelor
≥ 10 până la < 20	600	600	La interval de 4 săptămâni
≥ 20 până la < 30	900	2100	La interval de 8 săptămâni
≥ 30 până la < 40	1200	2700	La interval de 8 săptămâni

*Prima doză de întreținere este administrată la 2 săptămâni după doza de încărcare

În SHUa, tratamentul cu ravulizumab pentru manifestările din microangiopatia trombotică (MAT) trebuie să dureze minimum 6 luni, după care durata tratamentului trebuie stabilită pentru fiecare pacient în parte. Pacienții care prezintă un risc mai mare de MAT recurentă, stabilit de către medicul curant (sau așa cum este indicat din punct de vedere clinic) pot necesita tratament cronic.

Mod de administrare

Pentru administrare numai prin perfuzie intravenoasă. Acest medicament trebuie administrat prin intermediul unui filtru de 0,2 μ m și nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau în bolus. Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie amestecat cu Ultomiris 300 mg/3 ml sau 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Ultomiris concentrat pentru soluție perfuzabilă se prezintă sub formă de flacoane de 3 ml și 11 ml (100 mg/ml) și trebuie diluat până la o concentrație finală de 50 mg/ml. În urma diluției, Ultomiris trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă cu pompă de tip seringă sau cu pompă de perfuzie pe o perioadă minimă cuprinsă între 0,17 și 1,3 ore (10 și 75 minute), în funcție de greutatea corporală.



Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu HPN, SHUa, MGg sau TSNMO cu vârsta de 65 ani și peste. Nu există dovezi care să indice necesitatea precauțiilor speciale pentru tratamentul pacienților vârstnici – deși experiența privind utilizarea ravulizumab la pacienții vârstnici cu HPN, SHUa sau TSNMO în studiile clinice este limitată.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea ravulizumabului nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică, însă datele farmacocinetice sugerează că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ravulizumabului la copiii cu HPN sau SHUa cu greutatea corporală sub 10 kg nu au fost stabilite.

Precizare DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, Alexion Europe S.A.S., a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Ravulizumabum și DC Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația terapeutică :

„Ultomiris este indicat în tratamentul pacienților adulți și copii și adolescenți cu greutate corporală de 10 kg sau mai mult cu SHUa, care nu au fost tratați anterior cu inhibitori de complement sau au fost tratați cu eculizumab pe o perioadă de cel puțin 3 luni și prezintă dovezi de răspuns la eculizumab”,

în vederea adăugării grupului populațional reprezentat de **pacienții adulți și copii și adolescenți cu greutate corporală de 10 kg sau mai mult cu SHUa care au fost tratați cu eculizumab pe o perioadă de cel puțin 3 luni și prezintă dovezi de răspuns la eculizumab**, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr.1 din OMS nr.861/2014 actualizat, „Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate”.

Compensarea actuală a DCI RAVULIZUMABUM

Ca urmare a solicitării Alexion de reevaluare a medicamentului ULTOMIRIS pentru indicația SHUa, a fost emisă Decizia Președintelui ANM DMR nr.1008/10.11.2023 și erata Deciziei nr.1095/04.12.2023 de **incluere necondiționată** în Listă pentru indicația **„Ultomiris este indicat în tratamentul pacienților adulți și copii și adolescenți cu greutate corporală de 10 kg sau mai mult cu SHUa, care nu au fost tratați anterior cu inhibitori de complement”**.

La data prezentei evaluări DCI RAVULIZUMABUM nu se află inclus în proiectul de HOTĂRÂRE privind modificarea și completarea anexei la Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea *Listei cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, postat pe site-ul oficial al Ministerului Sănătății, în secțiunea „Transparență decizională”, pentru indicația menționată anterior în decizia emisă.

Conform adresei AstraZeneca Pharma SRL înregistrată la ANMDMR cu nr.33591C/26.10.2023, compania a solicitat evaluarea dosarului ETM nr.22764/19.07.2023, după includerea DCI RAVULIZUMABUM în Hotărârea de Guvern nr.720/2008 cu modificările și completările ulterioare și publicarea acesteia în Monitorul Oficial.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul la pacienții adulți cu SHUa (ALXN1210-aHUS-311) – pacienți naivi adolescenți (≥ 12 ani) și adulți cu $G \geq 40$ kg la tratamentul cu inhibitori de complement

Studiul la adulți a fost un studiu de fază 3, multicentric, cu un singur braț, efectuat la pacienți cu diagnostic documentat de SHUa, **fără expunere la tratamentul cu inhibitori de complement înainte de intrarea în studiu** și care prezentau dovezi de microangiopatie trombotică (MAT). Studiul a constat într-o perioadă de evaluare inițială de 26 săptămâni și pacienților li s-a permis intrarea în perioada de extensie cu o durată de până la 4,5 ani.

A fost înrolat un număr total de 58 pacienți cu diagnostic documentat de SHUa. Criteriile de înrolare au exclus pacienții cu MAT ca urmare a purperei trombotice trombocitopenice (PTT) sau sindromului hemolitic uremic asociat cu *Escherichia coli* producătoare de toxină Shiga (SHU ECTS). Doi pacienți au fost excluși din setul de analiză complet ca urmare a confirmării diagnosticului de SHU ECTS. 93% dintre pacienți au prezentat semne extrarenale (cardiovasculare, pulmonare, ale sistemului nervos central, gastrointestinale, cutanate, ale mușchilor scheletici) sau simptome de SHUa la momentul inițial.

Tabelul 4 prezintă caracteristicile demografice și cele de la momentul inițial pentru cei 56 pacienți adulți înrolați în studiul ALXN1210-aHUS-311 care au reprezentat setul de analiză complet.

Tabelul nr.4: Caracteristicile de la momentul inițial în studiul la adulți

Parametru	Date statistice	Ravulizumab (N = 56)
Vârsta la momentul primei perfuzii (ani)	Medie (AS) Min, max	42,2 (14,98) 19,5, 76,6
Sex Masculin	n (%)	19 (33,9)
Rasă ^a Asiatică Albă Alta	n (%)	15 (26,8) 29 (51,8) 12 (21,4)
Istoric de transplant	n (%)	8 (14,3)
Trombocite sanguine ($10^9/l$)	n Mediană (min, max)	56 95,25 (18, 473)
Hemoglobină sanguină (g/l)	n Mediană (min, max)	56 85,00 (60,5, 140)

Parametru	Date statistice	Ravulizumab (N = 56)
LDH seric (U/l)	n Mediană (min, max)	56 508,00 (229,5, 3249)
RFGe (ml/minut/1,73 m ²)	n (%) Mediană (min, max)	55 10,00 (4, 80)
Pacienți cu dializă	N (%)	29 (51,8)
Paciente post-partum	N (%)	8 (14,3)

Notă: Procentele se bazează pe numărul total de pacienți; Abrevieri: SHUa = sindrom hemolitic uremic atipic; RFGe = rata filtrării glomerulare estimată; LDH = lactat dehidrogenază; max = maxim; min = minim

Criteriul de evaluare principal a fost răspunsul complet al MAT în perioada de evaluare inițială de 26 săptămâni, evidențiat prin revenirea la normal a parametrilor hematologici (număr de trombocite $\geq 150 \times 10^9/l$ și LDH ≤ 246 U/l) și îmbunătățirea cu $\geq 25\%$ a creatininei serice față de momentul inițial. Pacienții au trebuit să îndeplinească toate criteriile privind răspunsul complet al MAT în 2 evaluări diferite obținute la interval de cel puțin 4 săptămâni (28 zile) și la oricare dintre măsurătorile intermediare. Răspunsul complet al MAT a fost observat la 30 dintre cei 56 pacienți (53,6%) în timpul perioadei de evaluare inițială de 26 săptămâni, așa cum este prezentat în Tabelul 5.

Tabelul nr.5: Răspunsul complet al MAT și analiza componentelor răspunsului complet al MAT în timpul perioadei de evaluare inițială de 26 săptămâni (ALXN1210-aHUS-311)

	Total	Respondenți	
		n	Procent (Î 95%) ^a
Răspuns complet al MAT	56	30	0,536 (0,396, 0,675)
Componente ale răspunsului complet al MAT			
Normalizarea numărului de trombocite	56	47	0,839 (0,734, 0,944)
Normalizarea valorii LDH	56	43	0,768 (0,648, 0,887)
Îmbunătățire $\geq 25\%$ a creatininei serice față de momentul inițial	56	33	0,589 (0,452, 0,727)
Normalizarea valorilor hematologice	56	41	0,732 (0,607, 0,857)

^a Î 95% pentru procent a fost calculat prin metoda aproximării distribuției gaussiene asimptotice cu corecție de continuitate. Abrevieri: Î = interval de încredere; LDH = lactat dehidrogenază; MAT = microangiopatie trombotică.

Alți patru pacienți au avut un răspuns complet al MAT care a fost confirmat după perioada de evaluare inițială de 26 săptămâni (răspunsul complet al MAT a apărut în zilele 169, 302, 401 și 407), ceea ce a determinat per total un răspuns complet al MAT la 34 din cei 56 pacienți (60,7%; Î 95%: 47,0%, 74,4%). Răspunsul fiecărei componente individuale a crescut la 48 pacienți (85,7%; Î 95%: 75,7%, 95,8%) în ceea ce privește revenirea la normal a numărului de trombocite, 47 pacienți (83,9%; Î 95%: 73,4%, 94,4%) pentru normalizarea LDH și 35 pacienți (62,5%; Î 95%: 48,9%, 76,1%) în ceea ce privește îmbunătățirea funcției renale.

Răspunsul complet al MAT a fost obținut într-o perioadă de timp mediană de 86 zile (între 7 și 169 zile). O creștere a numărului de trombocite mediu a fost observată rapid după începerea tratamentului cu ravulizumab, crescând de la $118,52 \times 10^9/l$ în momentul inițial la $240,34 \times 10^9/L$ în ziua 8 și rămânând la valori peste $227 \times 10^9/l$ la

toate vizitele ulterioare din perioada de evaluare inițială (26 săptămâni). Analog, valoarea medie a LDH a scăzut față de momentul inițial pe parcursul primelor 2 luni de tratament și s-a menținut pe durata perioadei de evaluare inițială (26 săptămâni). Dintre pacienții care au prezentat boală cronică de rinichi (BCR) stadiul 5, 67,6% (23/34) au evidențiat o ameliorare de 1 sau mai multe stadii BCR. Stadiul de boală cronică de rinichi a continuat să se îmbunătățească la mulți pacienți (19/30) după obținerea răspunsului complet al MAT în timpul perioadei de evaluare inițială de 26 săptămâni. 17 dintre cei 29 pacienți care au necesitat dializă la intrarea în studiu au putut înceta dializa până la sfârșitul perioadei de urmărire disponibile, în timp ce 6 din cei 27 pacienți cărora nu li se efectua dializă la momentul inițial au necesitat dializă la ultima urmărire disponibilă. Tabelul 7 rezumă rezultatele secundare de eficacitate pentru Studiul ALXN1210-aHUS-311.

Tabelul nr.7: Rezultate secundare de eficacitate pentru Studiul ALXN1210-aHUS-311

Parametri	Studiul ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
	Valoare observată (n=48)	Modificare față de momentul inițial (n=48)
Parametri hematologici MAT, ziua 183		
Trombocite sanguine ($10^9/l$)		
Medie (AS)	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
Mediană	232,00	125,00
LDH seric (U/l)		
Medie (AS)	194,46 (58,099)	-519,83 (572,467)
Mediană	176,50	-310,75
Creștere a hemoglobinei cu ≥ 20 g/l față de momentul inițial, cu rezultat de confirmare în perioada de evaluare inițială		
m/n		40/56
procent (ÎI 95%)**		0,714 (0,587, 0,842)
Modificare a stadiului BCR față de momentul inițial, ziua 183		
Îmbunătățit ^a		
m/n		32/47
Procent (ÎI 95%)*		0,681 (0,529, 0,809)
Agravat ^b		
m/n		2/13
Procent (ÎI 95%)*		0,154 (0,019, 0,454)
RFGe (ml/minut/ $1,73$ m ²), ziua 183	Valoare observată (n=48)	Modificare față de momentul inițial (n=47)
Medie (AS)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)
Mediană	40,00	29,00

Notă: n: numărul de pacienți cu date disponibile pentru evaluarea specifică la vizita din ziua 183. m: numărul de pacienți care au întrunit criteriul specific. Stadiul de boală cronică de rinichi (BCR) este clasificat pe baza National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage (Stadiul de boală cronică de rinichi conform Fundației naționale pentru studiul rinichiului). Stadiul 5 este considerat categoria cea mai gravă, în timp ce stadiul 1 este considerat categoria cea mai favorabilă. Momentul inițial este derivat pe baza ultimei valori disponibile a RFGe înainte de începerea tratamentului. Îmbunătățit/Agravat: comparativ cu BCR la momentul inițial; * Intervalele de încredere 95% (ÎI 95%) se bazează pe limitele de încredere exacte conform metodei Clopper-Pearson; ^aExclude pacienții cu BCR stadiul 1 la momentul inițial, deoarece stadiul acesta nu poate fi îmbunătățit; ^bExclude pacienții cu stadiul 5 la momentul inițial, deoarece stadiul acesta nu se poate agrava; Abrevieri: RFGe = rata de filtrare glomerulară estimată; LDH = lactat dehidrogenază; MAT = microangiopatie trombotică.



Toleranță

Evenimentul advers (EA) cel mai frecvent raportat a fost durerea de cap (n = 23; 39,7%). Alte reacții adverse raportate la > 20% dintre pacienți au fost diaree (n = 20; 34,5%), greață (n = 17; 29,3%), vărsături (n = 17; 29,3%), artralgie (n = 16; 27,6%), hipertensiune arterială (n = 14; 24,1%), dispnee (n = 12; 20,7%) și febră (n = 12; 20,7%).

EA considerate a fi datorate tratamentului cu ravulizumab (de către investigator) au vizat 21 de pacienți (36,2%). Cele mai frecvente au fost cefaleea și artralgia (n = 3; 5,2%, fiecare). Următoarele reacții adverse au fost raportate de 2 pacienți (3,4%): erupție cutanată, prurit, limfopenie, greață, vărsături, dureri abdominale superioare, creșterea alanin-amino transferazei (ALT), creșterea gamma-GT, reacție legată de perfuzie și durere în extremități.

Treizeci și șase de pacienți (62,1%) au raportat 120 de reacții adverse grave. Majoritatea acestor reacții adverse grave (84) au fost raportate înainte de săptămâna 52 (și deja analizate). Cele mai frecvente reacții adverse grave raportate au fost pneumonia (5 pacienți; 8,6%), hipertensiunea arterială și insuficiența renală cronică în stadiu terminal (3 pacienți; 5,2%). Nu au fost raportate infecții meningococice. Nu au fost raportate decese suplimentare în săptămâna 52 și în săptămâna 104 (cele 4 cazuri raportate în perioada inițială nu au fost considerate datorate tratamentului).

Studiul clinic ALXN1210-aHUS-312 (pacienți copii și adolescenți cu SHUa)

A fost un studiu multicentric de fază 3, cu un singur braț de tratament, non-comparativ, de evaluare a siguranței, eficacității, PK și PD ale ravulizumab administrat prin perfuzie intravenoasă (IV) la copii și adolescenți, de la naștere până la vârsta < 18 ani, cu diagnostic confirmat de SHUa.

Studiul ALXN1210-aHUS-312 a fost realizat la copii și adolescenți, naivi la tratamentul cu inhibitori de complement (cohorta 1, n = 20), sau tratați anterior cu eculizumab și cu dovezi clinice de răspuns la eculizumab (cohorta 2, n = 10), având o perioadă inițială de evaluare de 26 de săptămâni, cu o fază de extindere de 52 de săptămâni.

În acest studiu cu un design similar studiului anterior, ravulizumab a fost administrat în conformitate cu dozele recomandate în RCP și anume: o doză de încărcare în ziua 1 urmată de o doză de întreținere în ziua 15, apoi la fiecare 8 săptămâni (la fiecare 4 săptămâni pentru pacienții cu greutatea ≥ 10 kg până la < 20 kg). Doza a fost determinată în funcție de greutatea pacientului.

În cadrul acestui studiu non-comparativ, evaluarea principală a fost efectuată după 26 de săptămâni de tratament și a avut ca scop evaluarea răspunsului complet în ceea ce privește microangiopatia trombotică (TMA), definită prin:

– normalizarea parametrilor hematologici:

- număr de trombocite ($\geq 150.000/\mu\text{l}$)
- LDH (\leq limita superioară a normalului 250 U/l)

– o reducere $\geq 25\%$ a creatininei serice comparativ cu valoarea inițială, confirmată prin 2 măsurători consecutive la un interval de 4 săptămâni.

Ulterior, pacienții aveau posibilitatea să participe la o fază de extensie non-comparativă pentru a li se administra ravulizumab pentru o perioadă de încă 4,5 ani (sunt disponibile și rezultatele la 52 de săptămâni).

Rezultatele testării genetice

Cohorta 1 (pacienții naivi la inhibitorul de complement): din cei 20 copii incluși în studiu, informațiile genetice au fost disponibile pentru 14 copii (78%). În plus, 3 pacienți au fost identificați ca purtători de variante patogene în genele implicate în patogeneza SHUa (factorul de complement B [CFB], MCP/CD46 și fracțiunea C3 a complementului), obținând un număr total de pacienți purtători de variante patogene de 5 din 14.

Cohorta 2 (pacienți care au răspuns anterior la eculizumab): dintre cei 10 pacienți incluși, 3 pacienți au fost identificați suplimentar ca având o anomalie a complementului (factor de complement B [CFB], MCP/CD46 și fracțiunea C3 a complementului), adică un total de 5 /9 pacienți testați.

Rezultatele de eficacitate

Cohorta 1 (pacienții naivi la inhibitorul de complement, n = 20): după 26 de săptămâni de tratament, 15/20 de pacienți (75,0%; 95% CI = [50,9; 91,3]) au obținut un răspuns complet în ceea ce privește MAT. Timpul mediu de răspuns a fost de 30 de zile. Un pacient care nu a îndeplinit niciunul dintre cele trei criterii pentru un răspuns complet a părăsit studiul.

După 52 de săptămâni de fază de extensie, un răspuns complet în termeni de MAT a fost observat la 18/20 de pacienți (90,0%; 95% CI = [68,8; 98,9]), mai mult cu 3 pacienți, comparativ cu cei 15 care au obținut un răspuns complet în perioada de evaluare inițială. De reținut că din cei 6 pacienți dializați la includere, 4 au putut opri dializa în primele 36 de zile de tratament; ceilalți pacienți au întrerupt dializa în ziua 183.

Numărul de pacienți care au obținut un răspuns (o creștere a hemoglobinei ≥ 20 g/l comparativ cu valoarea inițială) a rămas stabil între săptămâna 52 și săptămâna 104: 19/20 pacienți (95,0%; 95% CI = [75,1; 99,9]).

Cohorta 2 – tratați anterior și care au răspuns la eculizumab (n = 10): parametrii hematologici MAT (numărul de trombocite, nivelul LDH și nivelul hemoglobinei) au rămas stabili pentru pacienții din Cohorta 2 în timpul perioadei de evaluare inițială de 26 de săptămâni și în timpul fazei de extensie de 52 de săptămâni.

La sfârșitul perioadei de evaluare inițială, din cei 10 pacienți analizați, 7 pacienți nu au prezentat nicio modificare a stadiului insuficienței renale, la 2 pacienți stadiul bolii s-a înrăutățit de la stadiul 1 la stadiul 2 și la un pacient starea s-a agravat tranzitoriu de la stadiul 1 la stadiul 3a. După 52 de săptămâni de fază de extensie, niciunul dintre cei 10 pacienți nu a fost sub dializă.

În săptămâna 104, a fost observată o scădere a numărului de trombocite, cu un număr de trombocite de $137,56 (\pm 12,381) \times 10^9 /L$ în medie față de $238,33 (\pm 112,571) \times 10^9 /L$ în săptămâna 52.

Toleranță



Cohorta 1 (pacienții naivi la inhibitorul de complement, n = 20): cel mai frecvent EA raportat a fost febra (13 pacienți, 54,2%), care a fost de gradul 1 sau 2. Alte evenimente raportate de 5 sau mai mulți pacienți (20,8%) au fost durerile abdominale, tuse, hipertensiune arterială, cefalee, diaree, vărsături, constipație, rinofaringită și echimoze.

Doisprezece pacienți (50,0%) au raportat efecte adverse considerate de către investigator a fi datorate tratamentului cu ravulizumab, adică un plus de 2 pacienți comparativ cu săptămâna 52. Cu excepția hipertensiunii arteriale și a febrei, care au apărut fiecare la câte 2 pacienți, nu au apărut efecte adverse considerate a fi datorate ravulizumab la mai mult de 1 pacient.

EA grave au fost raportate la 16 (66,7%) pacienți, adică la 2 pacienți în plus față de săptămâna 52. Cele mai frecvente EA grave raportate au fost febra (4 pacienți, 16,7%), diareea (3 pacienți, 12,5%), gastroenterita virală (2 pacienți, 8,3%) și dureri abdominale (2 pacienți, 8,3%).

Nu au fost raportate infecții meningococice și decese în timpul studiului.

Cohorta 2 – tratați anterior și care au răspuns la eculizumab (n = 10):

Cel mai frecvent EA raportat a fost o infecție a tractului respirator superior (4 pacienți, 40,0%), care a fost de gradul 1 până la 3. Alte EA raportate de 3 sau mai mulți pacienți (30,0%) au fost faringita și durerea orofaringiană.

După săptămâna 52 și până în săptămâna 104, nu au fost raportate reacții adverse considerate a fi datorate tratamentului și nu au fost raportate reacții adverse grave.

Nicio infecție meningococică și niciun deces nu au fost raportate în timpul studiului.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Alexion Europe S.A.S. a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Ravulizumabum, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat individual sau la nivel național în total, în **17** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează:

- Croația, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Slovenia, Slovacia, Spania și Marea Britanie – rambursare națională și
- Austria, Cehia, Cipru, Danemarca, Finlanda, Suedia, Ungaria – rambursare individuală din fonduri publice.

4. PUNCTAJUL OBȚINUT

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 din Ordinul nr. 861/2014 actualizat.

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	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.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	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.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

Luând în considerare următoarele elemente:

- Sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa) este o boală foarte rară, cauzată de defecte genetice sau dobândite, rezultând în 60% din cazuri o lipsă de reglare a căii alternative a complementului. Este o patologie foarte severă care poate duce la complicații grave la nivelul diferitelor organe din cauza microangiopatiei trombotice mediată de complement, în special la nivelul rinichilor, cu progresie spre insuficiență renală terminală. SHUa poate pune viața în pericol pe termen scurt și este responsabil pentru alterarea semnificativă a calității vieții pacienților;
- ULTOMIRIS reprezintă un medicament de primă intenție în managementul SHUa la adulți și copii cu greutatea de 10 kg sau mai mult, naivi la inhibitorii de complement, sau cu semne de răspuns la tratamentul cu eculizumab timp de cel puțin 3 luni. Totuși, datorită lipsei comparației cu eculizumab, locul ravulizumabului nu poate fi specificat în raport cu acesta;
- Existența unui beneficiu potențial asupra calității vieții pacienților, dar nedemonstrat până în prezent, al unui tratament care ar permite administrarea perfuziilor la intervale mai mari comparativ cu eculizumab (la fiecare 8 săptămâni sau la fiecare 4 săptămâni pentru copiii cu greutatea $\geq 10 < 20$ kg, comparativ cu la fiecare 2 săptămâni);
- Au fost obținute răspunsuri clinice cu ravulizumab pentru criteriul final relevant din punct de vedere clinic, respectiv, răspunsul complet în termeni de microangiopatie trombotică (MAT) și menținerea acestor răspunsuri până în săptămâna 104, la pacienții naivi la inhibitorii ai complementului (60% respondenți adulți și 18%/20% respondenți copii/adolescenți);
- Menținerea nivelurilor de LDH și hemoglobină până în săptămâna 104 la copiii/adolescenții tratați cu ravulizumab care au răspuns anterior la cel puțin 3 luni de tratament cu eculizumab;

- Comparativ cu eculizumab care poate fi administrat la copii cu greutatea ≥ 5 kg, ravulizumab poate fi utilizat la copiii cu greutatea ≥ 10 kg și la pacienții cu dovezi de răspuns la tratamentul cu eculizumab timp de cel puțin 3 luni (ravulizumab nu are autorizație de punere pe piață în cazul populației de pacienți cu eșec la eculizumab);
 - Incertitudinile cu privire la eficacitatea și toleranța pe termen lung care persistă,
- concluzionăm că ULTOMIRIS îndeplinește criteriile de adăugare nr.1 și 2 ale Tabelului nr.1 menționat anterior.

5. CONCLUZII

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Ravulizumabum și DC Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația „*Ultomiris este indicat în tratamentul pacienților adulți și copii și adolescenți cu greutate corporală de 10 kg sau mai mult cu SHUa, care nu au fost tratați anterior cu inhibitori de complement sau au fost tratați cu eculizumab pe o perioadă de cel puțin 3 luni și prezintă dovezi de răspuns la eculizumab*”, 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, SUBLISTA C, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6.30: Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa) și hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN).

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI RAVULIZUMABUM și DC ULTOMIRIS 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică:

„Ultomiris este indicat în tratamentul pacienților adulți și copii și adolescenți cu greutate corporală de 10 kg sau mai mult cu SHUa, care nu au fost tratați anterior cu inhibitori de complement sau au fost tratați cu eculizumab pe o perioadă de cel puțin 3 luni și prezintă dovezi de răspuns la eculizumab”,

cu includerea în protocolul terapeutic a grupului populațional reprezentat de:

- **pacienții adulți și copii și adolescenți cu greutate corporală de 10 kg sau mai mult cu SHUa care au fost tratați cu eculizumab pe o perioadă de cel puțin 3 luni și prezintă dovezi de răspuns la eculizumab.**

Conform prevederilor legislative ale OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, recomandăm actualizarea protocolului terapeutic corespunzător DCI RAVULIZUMABUM cu includerea grupului populațional menționat mai sus, **ulterior** includerii în Listă a DCI RAVULIZUMABUM și elaborării și aprobării protocolului terapeutic aferent în OMS/CNAS nr.564/499/2021 actualizat, ca urmare a emiterii Deciziei Președintelui



ANMDMR nr.1008/10.11.2023 și erata Deciziei nr. 1095/04.12.2023 de **incluere necondiționată** în Listă pentru indicația „*Ultomiris este indicat în tratamentul pacienților adulți și copii și adolescenți cu greutate corporală de 10 kg sau mai mult cu SHUa, care nu au fost tratați anterior cu inhibitori de complement*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP ULTOMIRIS (*Ultomiris, INN-ravulizumab (europa.eu)*)
2. EPAR ULTOMIRIS (*Ultomiris, INN-ravulizumab (europa.eu)*)
3. AVIZ HAS (*ULTOMIRIS 300 mg/3 ml et 1100 mg/11 ml, (has-sante.fr)*)

Report finalizat in data de: 14.02.2024

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