

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RAVULIZUMABUM

INDICAȚIE: *Ultomiris este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți cu o greutate corporală de 10 kg sau mai mult, cu HPN:*

- la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) sugestiv(e) pentru activitatea crescută a bolii.*
- la pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu eculizumab cel puțin în ultimele 6 luni.*

Data depunerii dosarului

15.07.2022

Numărul dosarului

10492

PUNCTAJ: 85

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 nou

1.7. Forma farmaceutică: *concentrat pentru soluție perfuzabilă*

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

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

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

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN)

Ultomiris este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți cu o greutate corporală de 10 kg sau mai mult, cu HPN:

- la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) sugestiv(e) pentru activitatea crescută a bolii.
- la pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu eculizumab cel puțin în ultimele 6 luni.

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 ecilizumab la terapia cu ravulizumab, doza de încărcare de ravulizumab trebuie administrată la 2 săptămâni după ultima perfuzie cu ecilizumab, 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.

HPN este o boală cronică și se recomandă continuarea tratamentului cu ravulizumab pe toată durata vieții pacientului, cu excepția cazului în care încetarea tratamentului cu ravulizumab este indicată clinic.

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 concentrate 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 sau MGg 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 sau SHUa 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

Pacienților copii și adolescenți cu HPN și SHUa și greutate corporală ≥ 40 kg li se administrează tratament în conformitate cu recomandările privind dozele la adulți (Tabelul 1). 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 ecilizumab la terapia cu ravulizumab, doza de încărcare de ravulizumab trebuie administrată la 2 săptămâni după ultima perfuzie cu ecilizumab, 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

Datele de susținere a siguranței și eficacității ravulizumabului la pacienții cu greutatea corporală sub 10 kg sunt limitate. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele la pacienții cu greutatea corporală sub 10 kg.

Administrarea ravulizumabului nu a fost studiată la pacienții copii și adolescenți cu HPN care cântăresc mai puțin de 30 kg. Dozele de ravulizumab la pacienții copii și adolescenți cu greutatea corporală sub 30 kg se bazează pe dozele utilizate la pacienții copii și adolescenți cu SHUa, pe baza datelor farmacocinetice/farmacodinamice (FC/FD) disponibile la pacienții cu SHUa și HPN tratați cu ravulizumab.

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 pentru tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți cu o greutate corporală de 10 kg sau mai mult, cu HPN:*

- *la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) sugestiv(e) pentru activitatea crescută a bolii.*
- *la pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu eculizumab cel puțin în ultimele 6 luni”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4 la ordin, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.”*

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) - Generalități

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizată prin hemoliza nonimună, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficiențe de organ și complicații trombotice.

HPN este cauzată de mutații somatice la nivelul genei PIGA (Xp22.1), genă care codifică o proteină implicată în biosinteza glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI). Mutația implică o deficiență totală sau parțială a ansamblului de proteine (CD55 și CD59 în special), proteine care sunt atașate la suprafața membranei celulare prin ancora GPI, și au rol în legarea complementului.

Prima descriere a bolii datează din anul 1882 și a fost redescoperită de Marchiafava în anul 1911. HPN poate să se declanșeze la orice vârstă, dar de obicei debutează în special la adulții tineri, în jurul vârstei de 30 de ani. Diagnosticul este de obicei întârziat cel puțin 1 an, chiar 10 ani în unele cazuri, datorită polimorfismului bolii. Prevalența acesteia este de aproximativ 1/500.000. Aproximativ 35% dintre pacienții cu HPN decedează în primii 5 ani de la diagnostic.

Manifestările clinice sunt variabile și includ anemie hemolitică, tromboze ale vaselor de calibru mare și mediu (vene hepatice, abdominale, creier și piele), precum și un deficit moderat până la sever al hematopoiezei, care poate duce la pancitopenie. În general, anemia se manifestă prin paloare, oboseală și dispnee. Datorită hemolizei intravasculare cronice, se caracterizează prin **hemoglobinurie** care este evidențiată prin producția de urină închisă la

culoare din timpul nopții și dimineața, chiar hemoragică, context în care pacienții pot prezenta și fenomene de insuficiență renală, sindrom icteric. Pacienții prezintă frecvent spasme esofagiene (disfagie) care crează dureri și un disconfort permanent, împiedicând alimentarea și hidratarea, dureri lombare, dispnee ca urmare a sindromului anemic și afectării pulmonare, iar prin creșterea bilirubinei, crize de litiază biliară.

Pentru toate aceste manifestări și complicații, pacienții cu HPN pot necesita intervenții chirurgicale frecvente, repetate, ceea ce le scade și mai mult calitatea vieții. În funcție de localizare, tromboza (care afectează peste 40% dintre pacienți) se poate prezenta prin durere abdominală, ischemie intestinală, hepatomegalie, ascită și cefalee. Pacienții pot prezenta epistaxis sau sângerări gingivale.

HPN este o boală cronică cu crize hemolitice care pot fi induse de anumiți factori, cum ar fi vaccinarea, intervențiile chirurgicale, anumite antibiotice și infecții. Aplazia medulară poate apare în cca 20% din cazuri de HPN.

Diagnosticul se bazează pe demonstrarea prin imunofenotipare prin citometrie în flux (flow-citometrie) a prezenței clonei HPN, consensurile actuale recomandând utilizarea markerilor FLAER, CD157, CD59 pentru evidențierea deficitului pe cel puțin două linii hematopoietice dintre următoarele: eritocitară, granulocitară și monocitară. Analiza moleculară nu este utilizată deoarece mutațiile responsabile de boală nu sunt nici omogene, nici repetitive. Diagnosticul diferențial include toate celelalte forme de anemie (în special anemie hemolitică autoimună), tromboze ale arterei mezenterice, obstrucția de venă portă și tromboza de venă renală.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea ravulizumabului la pacienții adulți cu HPN au fost evaluate în două studii de fază 3, deschise, randomizate, controlate activ:

- un studiu fără expunere anterioară la inhibitorii de complement, efectuat la pacienți adulți cu HPN neexpuși anterior la tratamentul cu inhibitori de complement,
- un studiu cu expunere anterioară la eculizumab, efectuat la pacienți adulți cu HPN care erau stabili din punct de vedere clinic după ce au fost tratați anterior cu eculizumab timp de cel puțin 6 luni.

Ravulizumab a fost administrat conform dozelor recomandate descrise în RCP (4 perfuzii cu ravulizumab într-o perioadă de 26 săptămâni), în timp ce eculizumab a fost administrat conform schemei terapeutice aprobate pentru eculizumab cu administrarea dozei de 600 mg la interval de o săptămână pentru primele 4 săptămâni și, ulterior, administrarea dozei de 900 mg la interval de 2 săptămâni (15 perfuzii în interval de 26 săptămâni).

Pacienții au fost vaccinați împotriva infecției meningococice înainte de sau în momentul inițierii tratamentului cu ravulizumab sau eculizumab sau li s-a administrat tratament profilactic cu antibiotic adecvate în decurs de 2 săptămâni după vaccinare.

În niciunul dintre studiile de fază 3 nu au existat diferențe notabile în ceea ce privește caracteristicile demografice sau inițiale între grupurile de tratament cu ravulizumab și eculizumab. Istoricul transfuzional pe 12 luni a fost similar între grupurile de tratament cu ravulizumab și eculizumab în cadrul fiecăruia dintre studiile de fază 3.

Studiul la pacienți adulți cu HPN neexpuși anterior la inhibitori de complement

Studiul fără expunere anterioară la inhibitori de complement a fost un studiu de fază 3, de 26 săptămâni, multicentric, în regim deschis, randomizat, controlat activ, desfășurat la 246 pacienți neexpuși la tratamentul cu inhibitori de complement anterior intrării în studiu. A fost necesar ca pacienții eligibili pentru participarea la acest studiu să prezinte o activitate crescută a bolii, definită ca valori ale LDH $\geq 1,5 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSN) la selecție, împreună cu unul sau mai multe dintre următoarele semne sau simptome legate de HPN în primele 3 luni după selecție: fatigabilitate, hemoglobinurie, durere abdominală, scurtare a respirației (dispnee), anemie (hemoglobină < 10 g/dl), antecedente de eveniment advers vascular major (inclusiv tromboză), disfagie sau disfuncție erectilă sau antecedente de transfuzie cu concentrat eritrocitar (pRBC) din cauza HPN.

Mai mult de 80% dintre pacienții din ambele grupuri de tratament au avut antecedente de transfuzii în interval de 12 luni de la intrarea în studiu. Majoritatea populației studiului fără expunere anterioară la inhibitori de complement a prezentat activitate hemolitică marcată la momentul inițial; 86,2% dintre pacienții înrolați au prezentat valori crescute ale LDH $\geq 3 \times$ LSN, ceea ce reprezintă o măsurătoare directă a hemolizei intravasculare în contextul HPN.

Tabelul 3 prezintă caracteristicile la momentul inițial ale pacienților cu HPN înrolați în studiul fără expunere anterioară la inhibitori de complement, fără diferențe evidente semnificative clinic observate între brațele de tratament.

Criteriile de evaluare co-principale au fost evitarea necesității transfuziei și hemoliza, măsurată direct prin normalizarea valorilor LDH (valori LDH $\leq 1 \times$ LSN; LSN pentru LDH este 246 U/l). Criteriile de evaluare secundare cheie au inclus modificarea procentuală a valorilor LDH față de valoarea inițială, modificarea calității vieții (FACIT-Fatigabilitate), proporția pacienților cu hemoliză depistată și proporția pacienților cu valori ale hemoglobinei stabilizate.

Ravulizumabul a fost non-inferior față de eculizumab pentru ambele criterii de evaluare co-principale, evitarea necesității transfuziei de concentrat eritrocitar conform îndrumărilor specificate în protocol și normalizarea LDH din ziua 29 până în ziua 183, precum și pentru toate cele 4 criterii de evaluare secundare cheie (Figura 1).

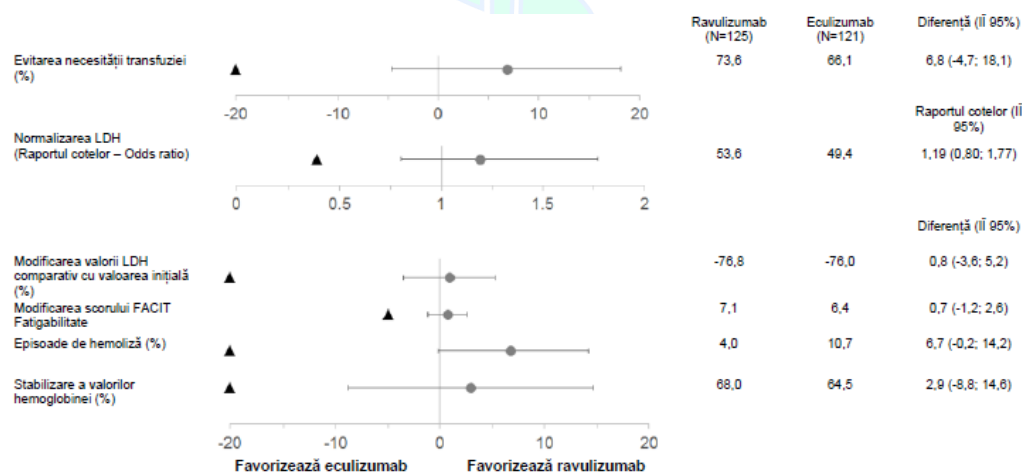
Tabelul 3: Caracteristici la momentul inițial în studiul fără expunere anterioară la inhibitori de complement

Parametru	Date statistice	Ravulizumab (N = 125)	Ecuzumab (N = 121)
Vârstă (ani) la momentul diagnosticului HPN	Medie (AS) Mediană Min., max.	37,9 (14,90) 34,0 15, 81	39,6 (16,65) 36,5 13, 82
Vârstă (ani) la momentul primei perfuzii în cadrul studiului	Medie (AS) Mediană Min., max.	44,8 (15,16) 43,0 18, 83	46,2 (16,24) 45,0 18, 86
Sex (n, %)	Bărbați Femei	65 (52,0) 60 (48,0)	69 (57,0) 52 (43,0)
Valori LDH înainte de tratament	Medie (AS) Mediană	1633,5 (778,75) 1513,5	1578,3 (727,06) 1445,0
Număr de pacienți cu transfuzii de concentrat eritrocitar (pRBC) în interval de 12 luni înainte de prima doză	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Unități de pRBC transfuzate în interval de 12 luni înainte de prima doză	Total Medie (AS) Mediană	925 9,0 (7,74) 6,0	861 8,6 (7,90) 6,0
Dimensiunea totală a clonei eritrocitare HPN	Mediană	33,6	34,2
Valoarea totală a clonei granulocitare HPN	Mediană	93,8	92,4
Pacienți cu orice afecțiuni HPN ^a anterior consimțământului informat	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Anemie		103 (82,4)	105 (86,8)
Hematurie sau hemoglobinurie		81 (64,8)	75 (62,0)
Anemie aplastică		41 (32,8)	38 (31,4)
Insuficiență renală		19 (15,2)	11 (9,1)
Sindrom mielodisplazic		7 (5,6)	6 (5,0)
Complicații legate de sarcină		3 (2,4)	4 (3,3)
Altele ^b		27 (21,6)	13 (10,7)

^a Pe baza istoricului medical.

^b „Altele” conform specificării din formularul de raportare a cazului au inclus trombocitopenie, boală cronică de rinichi și pancitopenie, precum și un număr de alte afecțiuni.

Figura 1: Analiza criteriilor de evaluare co-principale și secundare – set complet de analiză (studiu fără expunere anterioară la inhibitori de complement)



Notă: Triunghiul negru indică marjele de non-inferioritate și punctele gri indică estimările punctuale

Notă: LDH = lactat dehidrogenază, II = interval de încredere. FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (Evaluarea funcțională a tratamentului bolilor cronice).

Studiul la pacienți adulți cu HPN tratați anterior cu eculizumab

Studiul cu expunere anterioară la eculizumab a fost un studiu de fază 3, de 26 săptămâni, multicentric, în regim deschis, randomizat, controlat activ, desfășurat la 195 pacienți cu HPN care erau stabili din punct de vedere clinic ($LDH \leq 1,5 \times LSN$) după ce au fost tratați cu eculizumab cel puțin pe parcursul ultimelor 6 luni. Istoricul medical al HPN a fost similar între grupurile de tratament cu ravulizumab și eculizumab. Istoricul privind transfuziile efectuate în interval de 12 luni a fost similar între grupurile de tratament cu ravulizumab și eculizumab și **peste 87% dintre pacienții din cadrul ambelor grupuri de tratament nu au primit o transfuzie în interval de 12 luni de la intrarea în studiu**. Valoarea medie totală a clonei eritrocitare HPN a fost de 60,05%, valoarea medie totală a clonei granulocitare HPN a fost de 83,30% și valoarea medie totală a clonei monocitare HPN a fost de 85,86%.

Tabelul 4 prezintă caracteristicile la momentul inițial ale pacienților cu HPN înrolați în studiul cu expunere anterioară la eculizumab, fără diferențe evidente semnificative clinic observate între brațele de tratament.

Tabelul nr. 4: Caracteristici la momentul inițial în studiul cu expunere anterioară la eculizumab

Parametru	Date statistice	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)
Vârstă (ani) la momentul diagnosticului HPN	Medie (AS) Mediană Min., max.	34,1 (14,41) 32,0 6, 73	36,8 (14,14) 35,0 11, 74
Vârstă (ani) la momentul primei perfuzii în cadrul studiului	Medie (AS) Mediană Min., max.	46,6 (14,41) 45,0 18, 79	48,8 (13,97) 49,0 23, 77
Sex (n, %)	Bărbați Femei	50 (51,5) 47 (48,5)	48 (49,0) 50 (51,0)
Valori LDH înainte de tratament	Medie (AS) Mediană	228,0 (48,71) 224,0	235,2 (49,71) 234,0
Număr de pacienți cu transfuzii de pRBC/sânge total în interval de 12 luni înainte de prima doză	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Unități de pRBC/sânge total transfuzate în interval de 12 luni înainte de prima doză	Total Medie (AS) Mediană	103 7,9 (8,78) 4,0	50 4,2 (3,83) 2,5
Pacienți cu orice afecțiuni HPN ^a anterior consimțământului informat	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
Anemie		64 (66,0)	67 (68,4)
Hematurie sau hemoglobinurie		47 (48,5)	48 (49,0)
Anemie aplastică		34 (35,1)	39 (39,8)
Insuficiență renală		11 (11,3)	7 (7,1)
Sindrom mielodisplazic		3 (3,1)	6 (6,1)
Complicații legate de sarcină		4 (4,1)	9 (9,2)
Altele ^b		14 (14,4)	14 (14,3)

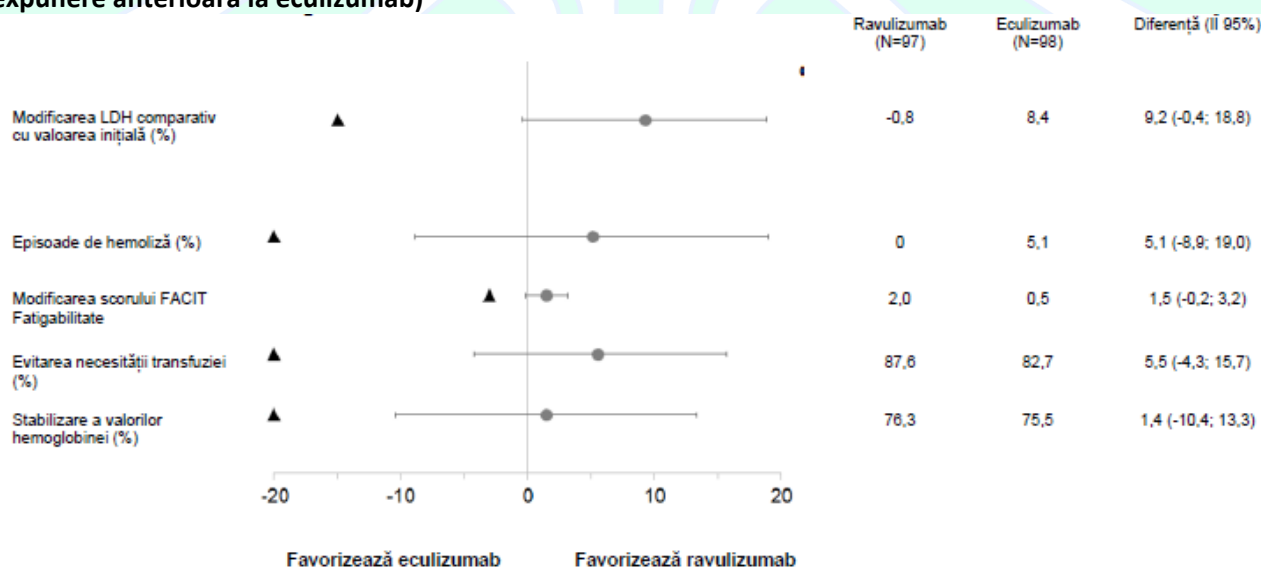
^a Pe baza istoricului medical.

^b Categoria „Altele” a inclus neutropenie, disfuncție renală și trombocitopenie, precum și un număr de alte afecțiuni.

Criteriul de evaluare principal a fost hemoliza măsurată prin modificarea procentuală a LDH față de valoarea inițială. Criteriile de evaluare secundare au inclus proporția de pacienți cu episoade de hemoliză, calitatea vieții (FACIT-Fatigabilitate), evitarea necesității transfuziei (TA) și proporția de pacienți cu valori ale hemoglobinei stabilizate.

Ravulizumabul a fost non-inferior față de eculizumab pentru criteriul de evaluare principal, modificarea procentuală a LDH față de valoarea inițială până la ziua 183 și pentru toate cele 4 criterii de evaluare secundare cheie (Figura 2).

Figura 2: Analiza criteriilor de evaluare principale și secundare – set complet de analiză (studiu cu expunere anterioară la eculizumab)



Notă: Triunghiul negru indică marjele non-inferioritate și punctul gri indică estimările punctuale
 Notă: LDH = lactat dehidrogenază, ÎI = interval de încredere.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Comisia de Transparență prin avizul adoptat la data de 29 iunie 2022 acordă un **beneficiu important** medicamentului cu DC Ultomiris 100 mg/ml, pentru indicația de pa punctul 1.9.

Având în vedere:

- datele clinice foarte limitate la copiii și adolescenții cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) bazate pe rezultatele unui studiu non-comparativ care a inclus 13 pacienți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani și datele de

farmacocinetică și farmacodinamică din acest studiu; însă susținute de rezultatele care sugerează o similitudine a răspunsului clinic la tratamentul cu ravulizumab între populația adultă și cea pediatrică și datele obținute anterior la adulți în HPN și la adulți și copii în SHUa (sindromul hemolitic uremic atipic),

- un profil de toleranță pe termen scurt similar cu cel observat la adulți, dar cu incertitudini cu privire la toleranța pe termen lung,

- nevoia medicală acoperită parțial de eculizumab (SOLIRIS),

- metodele de administrare a medicamentului (frecvență scăzută de administrare cu o perfuzie la fiecare 8 săptămâni),

Comisia pentru transparență consideră că ULTOMIRIS (ravulizumab), oferă o îmbunătățire minoră a beneficiului real (ASMR IV) în comparație cu SOLIRIS (eculizumab) în gestionarea hemoglobinuriei paroxistice nocturne (PNH) la adulți și la copii și adolescenți cu o greutate de 10 kg sau mai mult:

- la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) sugestiv(e) pentru activitatea crescută a bolii.

- la pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu eculizumab cel puțin în ultimele 6 luni.

Locul în strategia terapeutică:

ULTOMIRIS (ravulizumab) este un inhibitor al complementului care a demonstrat o eficacitate non-inferioară lui SOLIRIS (eculizumab) în ceea ce privește controlul hemolizei și cerințele de transfuzie la pacienții adulți care nu au primit inhibitori ai complementului și la pacienții cu eculizumab (SOLIRIS) stabili clinic pe tratament timp de cel puțin 6 luni.

Până în prezent, nu există niciun beneficiu demonstrat al ULTOMIRIS (ravulizumab) comparativ cu SOLIRIS (eculizumab) în ceea ce privește eficacitatea sau siguranța, în special în ceea ce privește riscul de apariție al evenimentelor tromboembolice, o cauză majoră de deces în hemoglobinuria paroxistica nocturnă.

La copii și adolescenți, rezultatele studiului de farmacocinetică și farmacodinamie efectuat la această populație cu ravulizumab sugerează un profil de eficacitate și toleranță comparabil cu cel descris la adulți.

Schema de administrare a ULTOMIRIS (ravulizumab) are avantajul unei frecvențe de administrare distanțate, cu o perfuzie la fiecare 8 săptămâni. Prin urmare, se așteaptă o îmbunătățire a condițiilor de îngrijire a pacienților cu ULTOMIRIS (ravulizumab), deși beneficiul său în îmbunătățirea calității vieții rămâne de confirmat.

Având în vedere aceste elemente, Comisia consideră că ULTOMIRIS (ravulizumab) este un medicament de primă intenție pentru tratamentul pacienților copii și adolescenți cu o greutate de 10 kg sau mai mult cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă:

- naivi la inhibitorii de complement,

- la pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu eculizumab cel puțin în ultimele 6 luni.

Comisia reamintește că ravulizumab (ULTOMIRIS) nu are autorizație de introducere pe piață la pacienții care au prezentat eșec la ecolizumab.

Deoarece ULTOMIRIS (ravulizumab) este un inhibitor al proteinei complementului C5 care crește predispoziția pacientului la infecția meningococică sau septicemie datorită acestui mecanism de acțiune, Comisia reamintește că prescripția trebuie asociată cu vaccinarea împotriva bolii meningococice cu vaccinul tetravalent conjugat ACYW și cu vaccinul împotriva serogrupului B, în conformitate cu recomandările calendarului de vaccinare 2022. În plus, și în ceea ce privește inhibitorul proteic C5 al complementului SOLIRIS (ecolizumab), Comitetul recomandă profilaxia antibiotică pentru toți pacienții tratați cu ULTOMIRIS (ravulizumab).

NICE

Ghidul de evaluare publicat la data de 19 mai 2021 face următoarele recomandări:

Ravulizumab este recomandat, în cadrul autorizației sale de introducere pe piață, ca opțiune pentru tratamentul hemoglobinuriei paroxistice nocturne **la adulți**:

- cu hemoliză cu simptome clinice care sugerează o activitate ridicată a bolii, sau
- a căror boală este stabilă clinic după terapia cu ecolizumab timp de cel puțin 6 luni și
- firma îl asigură conform aranjamentului comercial.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă este tratată în prezent cu perfuzii cu ecolizumab la fiecare 2 săptămâni. Dovezile din studiile clinice arată că ravulizumab este la fel de eficient ca ecolizumab și prezintă o tolerabilitate similară. Ravulizumab se administrează mai rar decât ecolizumab, astfel încât există un anumit beneficiu asupra calității vieții. Ravulizumab este la fel de eficient și are un cost mai mic decât ecolizumab, ca urmare este recomandat ca opțiune pentru tratamentul hemoglobinuriei paroxistice nocturne.

SMC

Conform avizului SMC nr. 2305/15.01.2021, DC Ultomiris este acceptat pentru utilizare **cu restricții** în cadrul NHSScotland, pentru indicația: **tratamentul pacienților adulți** cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HNP):

- La pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) care indică o activitate ridicată a bolii
- La pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu ecolizumab în ultimele 6 luni.

Restricție SMC: conform avizului serviciului național HNP.

În două studii clinice deschise, randomizate, de fază III, ravulizumab nu a fost inferior unui alt inhibitor al complementului într-o serie de rezultate relevante care au evaluat controlul hemolizei.

Această recomandare se aplică numai în contextul unui acord aprobat al NHSScotland Patient Access Scheme (PAS), pe baza rezultatelor de rentabilitate care au stat la baza deciziei, sau un PAS/preț de listă care este echivalent

sau mai mic. Această recomandare ține cont de opiniile prezentate la întâlnirea Patient and Clinician Engagement (PACE).

IQWIG/G-BA

1. Scopul raportului IQWIG finalizat la data de 30.10.2019, l-a reprezentat evaluarea beneficiului suplimentar al ravulizumab comparativ cu eculizumab (ca terapie de comparație adecvată), pentru pacienții:

- Adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) cu hemoliză, cu 1 sau mai multe simptome clinice care indică o activitate crescută a bolii,
- Adulți cu HPN care sunt stabili clinic, după ce au fost tratați cu eculizumab cel puțin în ultimele 6 luni.

Concluziile raportului de evaluare IQWIG sunt prezentate în tabelul nr. 5 de mai jos.

Tabel nr. 5. Ravulizumab - probabilitatea și amplitudinea beneficiului suplimentar

Indicație	Terapia de comparație adecvată	Probabilitatea și amplitudinea beneficiului suplimentar
Pacienți adulți cu HPN		
- cu hemoliză împreună cu unul sau mai multe simptome clinice care indică o activitate ridicată a bolii ^a .	Eculizumab ^b	Beneficiul adițional nu este dovedit.
- care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu eculizumab timp de cel puțin 6 luni ^a .	Eculizumab ^b	Beneficiul adițional nu este dovedit.
^a Au existat date numai pentru pacienții naivi tratați, ce prezentau cu 1 sau mai multe simptome clinice ca indiciu al unei activități crescute a bolii. Rămâne neclar dacă efectele observate poate fi transferate la pacienții cu activitate crescută a bolii, tratați anterior.		
^b Se presupune că vor fi implementate măsuri de susținere atât în brațul de intervenție, cât și în cel de control.		

2. Scopul raportului IQWIG finalizat la data de 21.12.2021, l-a reprezentat evaluarea beneficiului suplimentar al ravulizumab comparativ cu eculizumab ca terapie de comparație adecvată, la pacienții pediatrici cu o greutate corporală de 10 kg și mai mult, cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (PNH):

- cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) sugestiv(e) pentru activitatea crescută a bolii.
- care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu eculizumab cel puțin în ultimele 6 luni.

Concluziile raportului de evaluare IQWIG sunt prezentate în tabelul nr. 6 de mai jos.

Tabel nr. 6. Ravulizumab - probabilitatea și amplitudinea beneficiului suplimentar

Indicație	Terapia de comparație adecvată	Probabilitatea și amplitudinea beneficiului suplimentar
Pacienți pediatrici cu o greutate de 10 kg sau mai mult, cu HNP		

- cu hemoliză împreună cu unul sau mai multe simptome clinice care indică o activitate ridicată a bolii ^a .	Ecuzumab ^b	Beneficiul adițional nu este dovedit.
- care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu ecuzumab timp de cel puțin 6 luni ^a .	Ecuzumab ^b	Beneficiul adițional nu este dovedit.

^a Se presupune că indicația prezentată include doar pacienții cu HPN și simptome clinice de hemoliză care necesită tratament. Pacienții cu insuficiență medulară concomitentă - tot în contextul anemiei aplastice - nu sunt luați în considerare. Pentru prezenta indicație, se presupune, de asemenea, că transplantul de celule stem alogene în momentul terapiei cu ravlizumab nu este indicat.

^b Se presupune că vor fi implementate măsuri de susținere atât în brațul de intervenție, cât și în cel de control. Continuarea unei terapii inadecvate nu reprezintă terapia de comparație adecvată, având în vedere posibilitățile existente de optimizare. Se presupune că în cazul terapiei cu ecuzumab, dacă este necesar, se vor epuiza eventualele ajustări de doză sub forma unei ajustări a intervalului de doze.

1. Decizia G-BA adoptată la data de 6 februarie 2022 referitoare la beneficiul suplimentar al terapiei cu Ultomiris pentru tratamentul **pacienților adulți** cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN):

- cu hemoliză cu unul sau mai multe simptome clinice care indică o activitate crescută a bolii,
- care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu ecuzumab timp de cel puțin 6 luni,

este următoarea:

Beneficiu suplimentar al medicamentului în raport cu terapia de comparație adecvată: ecuzumab

a) Pacienți adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) cu activitate crescută a bolii caracterizată prin simptome clinice de hemoliză: **beneficiul suplimentar nu este dovedit.**

b) Pacienți adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care au primit ecuzumab de ≥ 6 luni și sunt stabili clinic: **beneficiul suplimentar nu este dovedit.**

2. Decizia G-BA adoptată la data de 18 martie 2022 referitoare la beneficiul suplimentar al terapiei cu Ultomiris pentru indicația: Ultomiris este utilizat pentru tratamentul **pacienților copii și adolescenți cu o greutate de 10 kg sau mai mult**, cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN):

- la pacienții cu hemoliză cu unul sau mai multe simptome clinice care indică o activitate crescută a bolii,
- la pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu ecuzumab în ultimele 6 luni,

este următoarea:

Beneficiu suplimentar al medicamentului în raport cu terapia de comparație adecvată: ecuzumab

a) Pacienți pediatrici cu o greutate de 10 kg sau mai mult, cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) cu activitate crescută a bolii, caracterizată prin simptome clinice de hemoliză: **beneficiul suplimentar nu este dovedit.**

b) Pacienți copii cu o greutate de 10 kg sau mai mult, cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care au primit ecuzumab de ≥ 6 luni și sunt stabili clinic: **beneficiul suplimentar nu este dovedit.**

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 **14** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Franța, Germania, Italia, Luxemburg, Spania, Austria, Cehia, Cipru, Danemarca, Finlanda, Grecia, Suedia și Ungaria.

#	Market	Type of reimbursement
1	Austria	Individual patient funding
2	Czech Republic	Individual patient funding
3	Denmark	Individual patient funding
4	France	National reimbursement
5	Finland	Individual patient funding
6	Germany	National reimbursement
7	Greece	Individual patient funding
8	Hungary	Individual patient funding
9	Italy	National reimbursement
10	Luxembourg	National reimbursement
11	Republic of Cyprus	Individual patient funding
12	Sweden	Individual patient funding
13	Spain	National reimbursement
14	UK	National reimbursement

4. COSTURILE TERAPIEI

Ghidurile de tratament ale hemoglobinuriei paroxistice nocturne (HPN) - Rare Disease Advisor (9)

Tratamentele HPN includ îngrijire suportivă, transplant alogen de celule stem hematopoietice (HCT) și inhibitori ai complementului.

Tratamentul suportiv poate include:

- Suplimente orale cu fier, cu recomandări suplimentare pentru acid folic și vitamina B12
- Transfuzie de celule roșii, dacă nivelul hemoglobinei unui pacient scade sub nivelul recomandat
- Tratamentul imediat al infecțiilor bacteriene cu antibiotice pentru prevenirea crizelor hemolitice

- Glucocorticoizi pe termen scurt pentru a reduce durata și severitatea crizelor hemolitice
- Imunosupresie la pacienții care au HPN cu anemie aplastică sau deficit de măduvă osoasă
- Profilaxia anticoagulantă primară pentru prevenirea evenimentelor trombotice la pacientele gravide cu HPN, care nu administrează inhibitori ai complementului, sunt perioperatorii, au niveluri ridicate de dimer D sau au o dimensiune mare a clonei HNP cu alți factori de risc pentru tromboză.

HCT alogenic

Transplantul alogenic de celule stem hematopoietice este un tratament potențial curativ rezervat acelor pacienți cel mai grav afectați de HPN. Aceasta poate include pacienți cu comorbidități semnificative, cei cu risc de mortalitate și pacienți care nu răspund la alte tratamente. Există un risc ridicat de infecție și mortalitate post-transplant, așa că acest lucru trebuie luat în considerare în decizia de tratament.

Inhibitorii complementului

FDA a aprobat 3 inhibitori ai complementului pentru tratamentul HPN: Soliris (eculizumab) în 2007, Ultomiris (ravulizumab) în 2018 și Empaveli (pegcetacoplan) în 2021. Soliris și Ultomiris blochează activarea sistemului complementului prin legarea de C5 și împiedică divizarea acestuia în C5a și C5b, în timp ce Empaveli inhibă fragmentarea proteinei complementului C3 într-o activare C3b. Toate cele trei medicamente reduc afectarea organelor induse HPN datorată hemolizei, insuficienței renale, trombozei și hipertensiunii pulmonare și reduc nevoia de transfuzii.

Comisia Europeană a autorizat până în prezent, pentru tratamentul HPN, 2 inhibitori ai complementului și anume: Soliris (eculizumab) în 2007 și Ultomiris (ravulizumab) în 2019.

Conform OMS 1353/2020 ce modifică și completează OMS 861/2014, Anexa nr.1, art.1, lit.c):

*"c) **comparator** - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum- rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;*

1. **Costul terapiei** - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. **Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat**, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. **Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici.** Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.”

Comparatorul ales de solicitant pentru calculul costurilor terapiei și singurul medicament rambursat în Listă pentru tratamentul hemoglobinuriei paroxistice nocturne este medicamentul cu DC SOLIRIS (DCI ECULIZUMABUM), conform protocolului aprobat în baza OMS 564/499/2021 actualizat.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 294 cod (L04AA25-HPN): DCI ECULIZUMABUM*)

„*) Introdus prin O. Nr. 702/133/2022 de la data de 11 martie 2022.

I. Indicația terapeutică (potrivit recomandărilor din raportul HTA)

Ecilizumab este indicat pentru tratarea adulților cu Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) și aprobat pentru pacienții cu istoric de transfuzii.

Nu se indică tratamentul cu ecilizumab pentru componenta aplastică a anemiei la pacienții cu HPN, în absența criteriilor de hemoliză.

II. Criterii de eligibilitate pentru tratament în hemoglobinuria paroxistica nocturna

1. Criterii de includere

Pacienți cu diagnostic de hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) cu hemoliză intravasculară mediată de defecte ale cascadei complementului dovedită prin (toate cele trei criterii):

- Hemoliză intravasculară semnificativă (scăderea hemoglobinei, a haptoglobinei, creșterea LDH $> 1,5 \times$ nivelul maxim normal, prezența reticulocitozei și a schizocitelor pe frotiul sanguin periferic) cu evidența deficitului de organ (cel puțin un deficit):
 - Anemie semnificativă cu dependență/istoric de transfuzii
 - Tromboză venoasă sau arterială
 - Hipertensiune sau insuficiență pulmonară neexplicată de altă patologie
 - Insuficiență renală neexplicată de altă patologie

- Durere abdominală recurentă sau disfație care necesită spitalizare sau analgezie cu opiacee

• Prezența clonei majore leucocitare HPN $\geq 10\%$ identificată prin imunofenotipare prin citometrie în flux conform ghidurilor internaționale (cel puțin două dintre liniile hematopoietice eritrocitară, granulocitară și monocitară utilizând cel puțin markerii FLAER, CD157 pentru monocite și granulocite (ambii marker obligatoriu), CD59 (pentru eritrocite).

• Excluderea altor cauze de hemoliză intravasculară.

2. Criterii de excludere/contraindicații :

• Infirmarea HPN ca și cauză pentru hemoliza intravasculară

• Lipsa criteriilor de anemie semnificativă cu deficit de organ și/sau istoric de transfuzii

• Clona majoră HPN sub 10% (evaluată prin imunofenotipare prin citometrie în flux conform ghidurilor internaționale menționate la criteriile de includere)

• Hipersensibilitate la Eculizumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienții produsului.

• Refuzul vaccinării împotriva *Neisseria meningitidis*

• Tratamentul cu Eculizumab nu trebuie inițiat la pacienții:

- cu infecție netratată cu *Neisseria meningitidis*.

- nevaccinați recent împotriva *Neisseria meningitidis*, cu excepția cazului în care li se administrează tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare

Mod de administrare. Doze.

Eculizumab trebuie administrat de către personalul medical și sub supravegherea unui medic specializat în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări hematologice, renale, neuromusculare sau neuroinflamatorii.

La pacienții care au prezentat o bună toleranță a perfuziilor la clinică, poate fi luată în considerare administrarea perfuziilor la domiciliu. Administrarea perfuziilor la domiciliu trebuie luată în urma evaluării și recomandării medicului curant. Perfuziile la domiciliu trebuie administrate de către un profesionist calificat din domeniul sănătății.

Doze.

Schema de dozaj pentru HPN pentru pacienții adulți (vârsta ≥ 18 ani) constă dintr-o perioadă de atac cu durata de 4 săptămâni, urmată de o perioadă de întreținere:

• Perioada de atac: 600 mg Eculizumab, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 - 45 minute (35 minute $\pm$ 10 minute), săptămânal, în primele 4 săptămâni;

• Perioada de întreținere: 900 mg Eculizumab, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 - 45 minute (35 minute $\pm$ 10 minute) în a cincea săptămână, urmate de 900 mg Eculizumab administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 - 45 minute (35 minute $\pm$ 10 minute) la intervale de 14 ± 2 zile. Pacienții trebuie monitorizați timp de o oră după administrarea perfuziei. În cazul apariției unui eveniment advers în timpul administrării Eculizumab, rata de perfuzie poate fi scăzută sau întreruptă, la decizia medicului. Dacă rata de perfuzie este scăzută, timpul total de perfuzie nu trebuie să depășească două ore la adulți.

.....”

Precizare DETM

Având în vedere:

- Indicația rambursată a comparatorului conform protocolului terapeutic de mai sus, respectiv:

„Eculizumab este indicat pentru **tratarea adulților** cu Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) și **aprobat pentru pacienții cu istoric de transfuzii**. Nu se indică tratamentul cu eculizumab pentru componenta aplastică a anemiei la pacienții cu HPN, în absența criteriilor de hemoliză”,

- Definiția comparatorului prezentată anterior,

- Faptul că indicația terapeutică a medicamentului cu DC Ultomiris evaluat cuprinde mai multe segmente populaționale, respectiv: *pacienții cu HPN copii și adolescenți cu o greutate corporală de 10 kg sau mai mult, pacienții fără istoric de transfuzii, precum și pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu eculizumab cel puțin în ultimele 6 luni (în cazul cărora tratamentul cu Ultomiris reprezintă terapie de linia a 2-a),*

precizăm faptul că, Soliris poate fi validat ca și comparator, cu limitarea indicației terapeutice a medicamentului evaluat Ultomiris, care să cuprindă același segment populațional din indicația rambursată a comparatorului Soliris, respectiv pacienții adulți cu Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) cu istoric de transfuzii.

Tabel nr.7. Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/amb/UT (lei)	Cost terapie/3 ani (lei)	Costuri față de comparator (%)
Ravulizumabum	Ultomiris 300 mg/3ml	Cutie x 1 fl x 3 ml	17.167,36	3.931.325,44	-2,5
	Ultomiris 1100 mg/11	Cutie x 1 fl x 11 ml	62.946,93	3.776.815,80	-6,33
Eculizumabum	Soliris 300 mg	Cutie cu 1 fl x 30 ml	16.870,18	4.031.973,02	-

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA; UT - unitate terapeutică

Calculul costului terapiei cu DC Ultomiris 300 mg/3ml

Adulți: Pentru calculul costurilor terapiei cu ravulizumab vom lua în considerare doza recomandată ce poate fi administrată unui pacient cu $60 \text{ kg} \leq G < 100 \text{ kg}$.

Doza de atac (Da): 2700 mg, respectiv 9 fl x 17167,36 lei = **154506,24 lei**

Doza de menținere (Dm) – anul 1: 6 administrări x 3300 mg = 19800 mg, resp. 66 fl x 17167,36 lei = **1.133.045,76 lei**

An 1: Da + Dm = **1.287.552 lei**

Dm – anul 2+3: 2 x (7 administrări x 3300 mg) = 154 fl x 17167,36 = **2.643.773,44 lei**

An 1+2+3: **3.931.325,44 lei**

Calculul costului terapiei cu DC Ultomiris 1100 mg/11ml

Da: 2700 mg/1100 mg, respectiv 3fl x 62946,93 lei = **188.840,79 lei**

Dm anul 1: 19800 mg/1100 mg, resp. 18 fl x 62946,93 lei = **1.133.044,74 lei**

An 1: Da + Dm = **1.321.885,53 lei**

Dm – anul 2+3: 2 x (7 administrări x 3300 mg) = 46200 mg/1100 mg, resp. 42 fl x 62946,93 lei = **2.643.771,06 lei**

An 1+2+3: **3.776.815,80 lei**

Calculul costului terapiei cu DC Soliris 300 mg

Adulți: Da: 600 mg x 4 săpt. = 2400 mg, respectiv 8 fl x 16870,18 lei = **134961,44 lei.**

Dm – anul I: 900 mg în S5, apoi la intervale de 14 zile: 25 administrări x 900 mg = 22500 mg, resp. 75 fl x 16870,18 lei = **1.265.263,50 lei**

Dm – anul 2+3: 2 x (26 administrări x 900 mg) = 156 fl x 16870,18 lei = **2.631.748,08 lei**

An 1+2+3: **4.031.973,02 lei**

Din calculul costului terapiei se observă că Ultomiris generează **mai mult de 5% economii** față de comparatorul Soliris, respectiv un impact bugetar negativ.

5. PUNCTAJUL OBTINUT

Punctajul obținut conform Tabelului nr.4 la ordin a fost acordat pentru indicația terapeutică a medicamentului evaluat Ultomiris precizată la Capitolul 4 – Costurile terapiei, respectiv:

“Ultomiris este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu HPN, la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) sugestiv(e) pentru activitatea crescută a bolii, cu istoric de transfuzii”.

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Costurile terapiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	30
TOTAL	85

6. 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 pentru tratamentul pacienților adulți cu HPN, la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) sugestiv(e) pentru activitatea crescută a bolii, cu istoric de transfuzii**”, întrunește punctajul de **includere necondiționată** 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).

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea 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 pentru tratamentul pacienților adulți cu HPN, la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) sugestiv(e) pentru activitatea crescută a bolii, cu istoric de transfuzii**”.

Referințe bibliografice:

1. RCP ULTOMIRIS (Ultomiris, INN-ravulizumab (europa.eu))
2. AVIZ HAS (ULTOMIRIS 100 mg/ml (has-sante.fr))
3. NICE GUIDANCE (Ravulizumab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (nice.org.uk))
4. SMC ADVICE (ravulizumab-ultomiris-final-jan-2021-for-website.pdf (scottishmedicines.org.uk))
5. Raport de evaluare IQWiG (A21-125 - Ravulizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (iqwig.de))
6. Raport de evaluare IQWiG (A19-59 - Ravulizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (iqwig.de))
7. Decizie G-BA 13.04.2022 (Beschluss (g-ba.de))
8. Decizie G-BA 16.03.2020(Beschluss (g-ba.de))
9. <https://www.rarediseaseadvisor.com/disease-info-pages/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-guidelines/>

Raport finalizat în data de: 11.01.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu