

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI:CROVALIMABUM

INDICAȚIE: *în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani sau peste, cu o greutate corporală de 40 kg sau mai mult, cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN):*

- la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) indicative pentru activitatea crescută a bolii, netratați anterior cu un inhibitor al componentei complementului 5 (C5)*

Data depunerii dosarului

27.08.2025

Număr dosar

59549

PUNCTAJ 85

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: CROVALIMABUM

1.2. DC: Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă

1.3. Cod ATC: L04AJ07

1.4. Data eliberării APP: 22 august 2024

1.5. Deținătorul de APP: Roche Registration GmbH, Germania

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	soluție injectabilă/perfuzabilă
Concentrația	170 mg/ml
Calea de administrare	perfuzie intravenoasă (prima doză) și sub formă de injecție subcutanată (dozele ulterioare)
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. din sticla de 2 ml contine 340 mg crovalimab

1.8. Preț conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății nr. AR 20162/11.12.2024, actualizat la cota TVA de 11%.

Medicament	Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	Prețul cu amănuntul pe UT (lei)
Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă	43.049,80 lei	43.049,80 lei

1.9. Indicații terapeutice și dozele de administrare **conform RCP**:

Piasky în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani sau peste, cu o greutate corporală de 40 kg sau mai mult, cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN):

- La pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) indicative pentru activitatea crescută a bolii.
- La pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu un inhibitor al componentei complementului 5 (C5) cel puțin în decursul ultimelor 6 luni.

Precizare SETS

Compania Roche România SRL a solicitat evaluarea documentației depuse pentru medicamentul Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă, pentru o indicație terapeutică restrânsă față de indicația autorizată în RCP, enunțată anterior, astfel încât aceasta să fie în concordanță cu studiul clinic derulat pe teritoriul României A Phase III, Randomized, Open-label, Active-controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Crovalimab

Versus Eculizumab in Adult and Adolescent Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Not Previously Treated With Complement Inhibitors" (Protocol nr. BO42162, versiunea 4/16.07.2021, EudraCT Nr. 2019-004931-21, NCT04434092). **Astfel, indicația pentru care compania Roche România SRL a solicitat evaluarea medicamentului Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă, este: *Piasky în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani sau peste, cu o greutate corporală de 40 kg sau mai mult, cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN), la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) indicative pentru activitatea crescută a bolii, netratați anterior cu un inhibitor al componentei complementului 5 (C5).***

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor hematologice.

Doze

Schema terapeutică recomandată constă într-o doză de încărcare administrată sub formă de perfuzie intravenoasă (în ziua 1), urmată de patru doze de încărcare suplimentare, administrate săptămânal prin injecție subcutanată (în zilele 2, 8, 15 și 22). Doza de întreținere se administrează începând cu ziua 29 și este apoi administrată la interval de 4 săptămâni prin injecție subcutanată. Dozele administrate se bazează pe greutatea corporală a pacientului, așa cum se arată în Tabelul 1.

Pentru pacienții care efectuează conversia de la tratamentul cu un alt inhibitor al complementului, prima doză de încărcare de Piasky trebuie administrată intravenos în momentul următoarei administrări programate a inhibitorului de complement. Administrarea subcutanată suplimentară a dozelor de încărcare și a dozelor de întreținere de Piasky va urma schema prezentată în Tabelul 1.

Tabelul 1: Schema terapeutică pentru Piasky în funcție de greutatea corporală

Greutate corporală	≥ 40 kg până la <100 kg	≥ 100 kg
Doză de încărcare		
Ziua 1	1000 mg (intravenos)	1500 mg (intravenos)
Ziua 2, 8, 15 și 22	340 mg (subcutanat)	340 mg (subcutanat)
Doză de întreținere		
Ziua 29 și Q4W ^a ulterior	680 mg (subcutanat)	1020 mg (subcutanat)

^aQ4W=la interval de 4 săptămâni

În cadrul schemei terapeutice este permisă o modificare a momentului administrării cu 2 zile față de ziua de administrare programată (cu excepția zilei 1 și 2). Dacă se întâmplă acest lucru, doza ulterioară trebuie administrată conform schemei obișnuite.

Durata tratamentului

Piasky este destinat tratamentului pe termen lung, cu excepția cazului în care întreruperea administrării acestui medicament este indicată clinic.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani, deși experiența privind utilizarea crovalimabului la pacienții vârstnici în studiile clinice este limitată.

Insuficiență renală.

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Crovalimab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă și nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Copii și adolescenți

Nu este necesară ajustarea dozei de crovalimab la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste și greutate corporală ≥ 40 kg. Siguranța și eficacitatea crovalimabului la copii cu vârsta sub 12 ani și la copii cu greutatea corporală < 40 kg nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Piasky se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă (prima doză) și sub formă de injecție subcutanată (dozele ulterioare).

Administrarea intravenoasă

Piasky trebuie preparat pentru administrare intravenoasă utilizând o tehnică aseptică adecvată. Piasky trebuie diluat și administrat de către un profesionist din domeniul sănătății sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 60 minute ± 10 minute (1000 mg) sau de 90 minute ± 10 minute (1500 mg). Piasky nu trebuie administrat prin injecție intravenoasă rapidă sau în bolus. Perfuzia cu crovalimab poate fi încetinită sau întreruptă dacă pacientul dezvoltă o reacție asociată perfuziei. Perfuzia trebuie oprită imediat dacă pacientul prezintă o reacție de hipersensibilitate gravă.

Administrarea subcutanată

Piasky trebuie utilizat nediluat și trebuie preparat utilizând o tehnică aseptică adecvată. Se recomandă injectarea Piasky la nivelul abdomenului. În zona abdomenului, locurile de injectare trebuie alternate la fiecare injecție. Injecțiile nu trebuie niciodată administrate în alunițe, cicatrici sau zone în care pielea este sensibilă, cu echimoze, eritematoasă, indurată sau nu este intactă. Administrarea de către pacient și/sau persoana care îl îngrijește După instruirea corespunzătoare asupra tehnicii de injectare subcutanată, pacientul își poate autoadministra Piasky sau persoana care îl îngrijește poate administra Piasky fără supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății (PDS), dacă medicul curant stabilește că acest lucru este adecvat

PRECIZĂRI SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, compania Roche România SRL, a solicitat evaluarea documentației depuse pentru medicamentul Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă, pentru indicația terapeutică restrânsă față de indicația autorizată în RCP: ***Piasky în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani sau peste, cu o greutate corporală de 40 kg sau mai mult, cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN), la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) indicative pentru activitatea crescută a bolii, netratați anterior cu un inhibitor al componentei complementului 5 (C5),***

conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 4: „**Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi**” din OMS nr. 861/2014 actualizat.

În cadrul documentației, compania Roche România SRL a depus autorizația pentru desfășurarea în România și raportul intermediar a studiului clinic COMMODORE 2, aflat în derulare: “*A Phase III, Randomized, Open-label, Active-controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Crovalimab Versus Eculizumab in Adult and Adolescent Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Not Previously Treated With Complement Inhibitors*” (Protocol nr. BO42162, versiunea 4/16.07.2021, EudraCT Nr. 2019-004931-21, NCT04434092).

Studiul se desfășoară în 7 centre din țară: Spitalul Clinic Municipal Filantropia, Craiova, Spitalul Clinic Colțea, București, Spitalul Clinic Municipal “Dr. Gavril Curteanu”, Oradea, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș, Institutul Clinic Fundeni, București, Spitalul Universitar de Urgență, București, Institutul Oncologic “Prof. Dr. Ion Chiricuța”, Cluj-Napoca.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN)

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o tulburare sanguină rară, dobândită, cronică și care poate pune viața în pericol, aceasta fiind asociată cu anemie cauzată de hemoliză. Cel mai frecvent, aceasta este provocată de o mutație somatică în gena PIGA a celulelor stem hematopoietice. Debutul bolii este adesea insidios. Deși au fost raportate cazuri de remisie spontană, evoluția bolii este în general cronic progresivă. Hemoliza poate duce la o serie de consecințe debilitante, cum ar fi oboseala severă, durerea toracică și dependența de transfuzii, toate contribuind la o calitate scăzută a vieții. Netratată, HPN poate provoca complicații severe și potențial fatale pentru pacienți. Evenimentele trombotice sunt principala cauză de complicații severe și deces în HPN. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă necesită tratament pe tot parcursul vieții. Terapia are ca scop controlul hemolizei mediate de complement și, prin urmare, contracararea anemiei.

Epidemiologie

HPN poate afecta în mod egal bărbații și femeile, deși există o ușoară predominanță în rândul femeilor. HPN nu prezintă o predispoziție clară pentru o anumită rasă sau etnie. Incidența anuală a HPN este de până la 0,6 cazuri la 100.000 de persoane. Totuși, această cifră ar putea fi mai mare, deoarece boala rămâne nediagnosticată la indivizi cu

simptomatologie redusă sau la cei la care diagnosticul este mascat de comorbidități preexistente. Prevalența HPN este estimată la 1–2 cazuri la 100.000 de persoane în populația generală. Se estimează că, în total, în SUA, Europa și Japonia există aproximativ 10.000 de pacienți cu această boală. Deși pacienții pot dezvolta HPN la orice vârstă, vârsta tipică de debut este între 30 și 40 de ani. Copiii pot fi, de asemenea, afectați, însă cazurile sunt rare, HPN afectând predominant adolescenții. Conform unei analize din 2017 a 4948 de pacienți înscrși în Registrul Internațional HPN, vârsta mediană la diagnostic a fost de 36 de ani (interval: 24–53 ani). În plus, doar 4,2% dintre pacienți erau mai tineri de 18 ani, cu o vârstă mediană de 14 ani (minim: 1 an; maxim: 17 ani) la momentul înscrierii pacienților pediatrici.

Caracteristici biologice, etiologie și patogeneză

Evoluția naturală a pacienților cu HPN este foarte variabilă. Boala poate apărea de novo sau se poate dezvolta dintr-o anemie aplastică dobândită (AA). Nu există o schemă de clasificare universal acceptată, însă Grupul Internațional de Interes pentru HPN (IPIG) a propus trei categorii:

- HPN clasică, în care pacienții prezintă manifestări clinice de hemoliză sau tromboză;
- HPN în contextul afecțiunilor primare ale măduvei osoase, cum ar fi anemia aplastică sau sindroamele mielodisplazice;
- HPN subclinică, în care pacienții prezintă proporții mici de clone HPN, dar fără dovezi clinice sau de laborator ale hemolizei sau trombozei.

Pacienții cu HPN hemolitică tind să aibă un număr aproape fiziologic de trombocite și neutrofile, niveluri de lactat dehidrogenază (LDH) de peste 2 ori limita fiziologică superioară (indicând o hemoliză intravasculară (IVH), măduva osoasă normocelulară, un număr crescut de reticulocite și o populație relativ mare (de obicei >50%) de granulocite HPN. Pacienții cu anemie aplastică HPN (AA dobândită cu o proporție mică până la moderată de clonă HPN) sunt sever pancitopenici. Aceștia tind să aibă măduvă osoasă hipocelulară, un număr absolut de reticulocite (ARC) relativ scăzut și procente scăzute de granulocite HPN. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă se dobândește prin mutații genetice în gena subunității A a fosfatidilinozitolului N-acetilglucozaminil-transferază, care codifică o glicoproteină necesară pentru ancorarea anumitor proteine ale membranei de suprafață celulară. Pacienții cu HPN au celule sanguine deficitare în proteine ancorate în glicozil fosfatidilinozitol, inclusiv CD55 și CD59, care sunt regulatori ai complementului, ceea ce duce la hemoliză din cauza activării necontrolate a complementului împotriva celulelor sanguine. Fiziopatologia HPN implică activarea necontrolată a complementului, rezultând hemoliză intravasculară (IVH) și hemoliză extravasculară (EVH). Activarea necontrolată a complementului este cea care duce la IVH mediată de complexul de atac membranar dependent de C5 și EVH mediată de acumularea de fragmente C3 pe suprafața eritrocitelor.

Tablou clinic, diagnostic

Pacienții cu HPN suferă de morbidități severe, precum evenimente vasculare adverse majore, tromboembolism, boală renală cronică, hipertensiune pulmonară, oboseală, disfagie, durere abdominală, dispnee, durere toracică și disfuncție erectilă. Pacienții cu HPN au grade variabile de hemoliză în funcție de gradul de insuficiență a măduvei osoase, dimensiunea clonei și gradul de activare a complementului, toate acestea putând varia în timp la același pacient. Analizele retrospective au raportat că, în ciuda celor mai bune îngrijiri de susținere, rata de supraviețuire la 10 ani la pacienții cu HPN a variat de la 50% pentru pacienții diagnosticați la mijlocul secolului al XX-lea la peste 70% recent. Tromboembolismul este principala cauză de mortalitate în rândul pacienților cu HPN, reprezentând până la 67% din decesele cu cauze cunoscute. Există dovezi limitate privind comorbiditățile la pacienții cu HPN. Un studiu realizat în Marea Britanie pe un lot de 774 pacienți cu HPN a raportat următoarele comorbidități: anemie aplastică (44%), sindrom mielodisplazic (24%), citopenie (7%), leucemie acută (4%), neoplasme mieloproliferative (2%) și tromboză cu citopenie (2%).

Management

Opțiunile de tratament disponibile pentru pacienții cu HPN diferă semnificativ între țări sau regiuni geografice. Principalele clase terapeutice sunt inhibitorii complementului care **vizează componenta C5, cum ar fi eculizumab și ravulizumab.**

Recent, au fost autorizate noi medicamente, printre care:

- Aspaveli (pegcetacoplan) - se leagă de proteina complement C3 și fragmentul său de activare C3b și exercită o inhibare amplă a cascadei complementului,
- Fabhalta (iptacopan) - inhibitor proximal al complementului care vizează Factorul B (FB) pentru a inhiba selectiv calea alternativă,
- Voydeya (danicopan) - o moleculă mică administrată oral, care se leagă reversibil de factorul D (FD) al complementului și acționează ca un inhibitor selectiv al funcției FD. Prin inhibarea FD, danicopan blochează selectiv activarea căii alternative a complementului.

Transplantul alogen de celule stem hematopoietice reprezintă o opțiune curativă disponibilă în anumite țări, însă implică riscuri semnificative. În țările unde intervențiile medicale de mai sus nu sunt disponibile, managementul pacienților se bazează în principal pe îngrijire de susținere.

Tratamentul pentru HPN este simptomatic și de susținere, acolo unde alte opțiuni de tratament fie nu sunt disponibile, fie nu sunt recomandate, în funcție de vârsta pacientului, starea generală de sănătate, prezența tulburărilor asociate, severitatea HPN și gradul de insuficiență a măduvei osoase subiacente. Următoarele îngrijiri de susținere pot fi necesare sau recomandate: glucocorticoizi pentru ameliorarea hemolizei, transfuzii și suplimente de fier ca tratament de susținere pentru anemie și/sau anticoagulate pentru prevenirea episoadelor trombotice. În plus, terapia imunosupresoare, androgenii sau factorii de creștere hematopoietici pot fi administrați pacienților cu HPN și diferite grade de afectare a măduvei osoase. Aceste abordări de îngrijire de susținere nu modifică fiziologia

bolii și prezintă riscuri semnificative asociate cu utilizarea cronică. Utilizarea pe termen lung a glucocorticoizilor este asociată cu complicații infecțioase și efecte adverse multisistemice care sunt dependente de doză și durată; alte tratamente imunosupresoare sunt, de asemenea, asociate cu complicații infecțioase. În plus, comparativ cu tratamentul cu inhibitori C5, nu se așteaptă ca tratamentul de susținere să îmbunătățească mortalitatea la pacienții cu HPN.

Prin Decizia de punere în aplicare a comisiei nr. C(2024)6047 (final) /22.08.2024, de acordare a autorizației de introducere pe piață pentru "Piasky - crovalimab", medicament de uz uman, acesta a fost aprobat pentru indicația *Piasky în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani sau peste, cu o greutate corporală de 40 kg sau mai mult, cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN):*

- *la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) indicative pentru activitatea crescută a bolii*
- *la pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu un inhibitor al componentei complementului 5 (C5) cel puțin în decursul ultimelor 6 luni,*

pe baza rezultatelor următoarelor studii clinice:

- studiul COMMODE 2 (BO42162), studiu pivotal de fază III, randomizat, controlat cu eculizumab, realizat la pacienți care nu au fost anterior tratați cu inhibitori ai complementului;
- studiul de fază I/II COMPOSER - destinat evaluării siguranței, eficacității, farmacocineticii și farmacodinamiei crovalimabului la voluntari sănătoși și pacienți cu HPN;
- studiul de fază III COMMODE 1 (BO42161) - un studiu de susținere, controlat cu eculizumab, efectuat la pacienți care au făcut tranziția de la un alt tratament;
- studiul de fază III COMMODE 3 (YO42311) - un studiu de susținere efectuat la pacienți din China, netratați anterior cu inhibitori ai complementului.

Crovalimab este un anticorp monoclonal umanizat recombinant, pe bază de imunoglobulină G1 (IgG1), care se leagă cu afinitate mare de componenta 5 (C5) a sistemului complement, inhibând scindarea acesteia în C5a și C5b și prevenind astfel formarea complexului de atac membranar (CAM). Crovalimab determină inhibarea activității complementului terminal. La pacienții cu HPN, crovalimabul inhibă hemoliza intravasculară mediată de complementul terminal.

Siguranța și eficacitatea crovalimabului la pacienții cu HPN

Siguranța și eficacitatea crovalimabului la pacienții cu HPN au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază III de non-inferioritate (COMMODE 2, BO42162) și susținute de dovezi clinice din două studii suplimentare de fază III (COMMODE 3, YO42311 și COMMODE 1, BO42161). În toate studiile de fază III, pacienții trebuiau să fie vaccinați împotriva *Neisseria meningitidis*, fie în decurs de 3 ani înainte de începerea tratamentului, fie în decurs de 7 zile după începerea tratamentului cu crovalimab. Pacienților vaccinați în decurs de 2 săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu crovalimab sau după începerea tratamentului de studiu li s-au administrat profilactic antibiotice

adecvate, din momentul în care au început tratamentul cu Piasky și până la cel puțin 2 săptămâni după vaccinare. Au fost excluși pacienții cu antecedente de infecție cu *Neisseria meningitidis* în ultimele 6 luni anterioare selecției și până la prima administrare a medicamentului de studiu.

Pacienții au fost, de asemenea, excluși dacă aveau antecedente de transplant alogen de măduvă osoasă.

Dozele de urgență de 340 mg de crovalimab administrate intravenos au fost permise pe baza opiniei investigatorilor în cazul în care un pacient a prezentat semne și simptome legate de HPN; totuși, aceste studii nu au fost concepute pentru a evalua impactul administrării dozelor de urgență asupra eficacității crovalimabului. Eculizumab a fost administrat conform informațiilor locale de prescriere, sau într-o țară în care eculizumab nu este comercializat (COMMODORE 2), doza de eculizumab 600 mg a fost administrată intravenos o dată pe săptămână în primele 4 săptămâni, urmată de administrarea dozei de 900 mg la interval de 2 săptămâni, ulterior. În studiu nu a fost permisă utilizarea de doze de urgență de eculizumab.

Studiile de fază III au constat într-o perioadă de tratament primar de 24 de săptămâni, după care pacienții au avut opțiunea de a continua/trece la tratamentul cu crovalimab în perioada de extensie.

Studiu la pacienți cu HPN netratați anterior cu inhibitori ai complementului

COMMODORE 2 (Studiul BO42162)

COMMODORE 2 a fost un studiu clinic de fază III, randomizat, în regim deschis, controlat cu comparator activ, multicentric, conceput pentru a evalua eficacitatea și siguranța crovalimab, comparativ cu eculizumab, la pacienții cu HPN care nu au fost tratați anterior cu un inhibitor al complementului. 204 pacienți (greutate corporală ≥ 40 kg) au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra fie crovalimab ($n = 135$), fie eculizumab ($n = 69$). În plus, studiul a înrolat 6 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta < 18 ani și cu greutatea corporală ≥ 40 kg) într-un braț descriptiv pentru a li se administra crovalimab (vezi pct. 5.1). Pacienții eligibili au prezentat o activitate crescută a bolii la selecție, demonstrată de valoare a LDH $\geq 2 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSN) și de prezența unuia sau mai multor semne sau simptome legate de HPN în ultimele 3 luni: fatigabilitate, hemoglobinurie, durere abdominală, dificultăți respiratorii (dispnee), anemie (hemoglobină < 10 g/dl), antecedente de eveniment advers vascular major (inclusiv tromboză), disfagie sau disfuncție erectilă sau antecedente de transfuzie cu masă eritocitară (pRBC) din cauza HPN.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de cea mai recentă valoare a LDH (≥ 2 până la $\leq 4 \times$ LSN sau $> 4 \times$ LSN) și de istoricul transfuziilor (0, > 0 până la ≤ 6 sau > 6 unități de pRBC administrate în decurs de 6 luni înainte de randomizare); categoriile de stratificare respective au fost echilibrate între brațele de tratament.

Caracteristicile demografice și inițiale ale populației de studiu randomizate au fost în general echilibrate între brațele de tratament și sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Date demografice și caracteristici inițiale în studiul COMMODORE 2 (populație randomizată)

Parametri	Crovalimab (N = 135)	Ecilizumab (N = 69)
Vârsta (ani) la diagnosticarea HPN		
Medie (AS)	35,8 (15,5)	37,4 (16,4)
Mediană (interval)	31,0 (11,5 – 74,7)	32,1 (11,2 - 76,8)
Vârsta (ani) la prima administrare a tratamentului de studiu*		
Medie (AS)	40,5 (15,2)	41,9 (16,0)
Mediană (interval)	36,0 (18 – 76)	38,0 (17 – 78)
< 18 ani (n, %) 18 – 64 ani (n, %)	0	2 (2,9%)
≥ 65 ani (n, %)	122 (90,4%)	58 (84,1%)
	13 (9,6%)	9 (13,0%)
Greutate		
40 < 100 kg (n, %)	131 (97,0%)	66 (95,7%)
≥ 100 kg (n, %)	4 (3,0%)	3 (4,3%)
Sex		
Bărbați, n (%)	77 (57,0%)	35 (50,7%)
Femei, n (%)	58 (43,0%)	34 (49,3%)
Valorile LDH la momentul inițial (x LSN)		
Mediană (interval)	7,0 (2,0 - 16,3)	7,7 (2,0 - 20,3)
Antecedente de transfuzii de pRBC în interval de 12 luni înainte de selecție		
Da (n, %)	103 (77,4%)	50 (73,5%)
Unități de pRBC transfuzate în interval de 12 luni înainte de selecție		
Mediană (interval)	3,8 (0 - 43,5)	3,0 (0 - 41,0)
Dimensiunea totală a clonei granulocitare HPN (%) Mediană (interval)	91,4 (5,8 - 100)	93,6 (6,8 - 99,9)
Dimensiunea totală a clonei monocitare HPN (%) Mediană (interval)	90,9 (42,5 - 99,9)	95,1 (41,5 - 99,9)
Dimensiunea totală a clonei eritrocitare HPN (%) Mediană (interval)	25,3 (3,5 - 96,0)	44,6 (0,1 – 88,9)
Valorile hemoglobinei la momentul inițial (g/l) Mediană (IQR)	85,0 (77,0 - 93,0)	87,0 (81,0 - 97,0)
Antecedente de anemie aplastică		
Da (n, %)	53 (39,3%)	26 (37,7%)
Antecedente de sindrom mielodisplazic		
Da (n, %)	6 (4,4%)	6 (8,7%)
Antecedente de evenimente adverse vasculare majore (EACM)		
Da (n, %)	21 (15,6%)	10 (14,5%)
Medicamente la momentul inițial**		
Anticoagulante (n, %) Steroizi (n, %)	35 (25,9%)	17 (24,6%)
Tratament imunosupresor (n, %)	46 (34,1%)	25 (36,2%)
	23 (17,0%)	13 (18,8%)
Semne sau simptome asociate HPN în decurs de 3 luni înainte de screening		
Durere abdominală	21 (15,6%)	11 (15,9%)

Anemie	109 (80,7%)	57 (82,6%)
Disfagie	8 (5,9%)	2 (2,9%)
Disfuncție erectilă	13 (9,6%)	4 (5,8%)
Fatigabilitate	113 (83,7%)	63 (91,3%)
Hemoglobinurie	79 (58,5%)	45 (65,2%)
MAVE (inclusiv tromboză)	9 (6,7%)	5 (7,2%)
Tulburări respiratorii (dispnee)	29 (21,5%)	14 (20,3%)

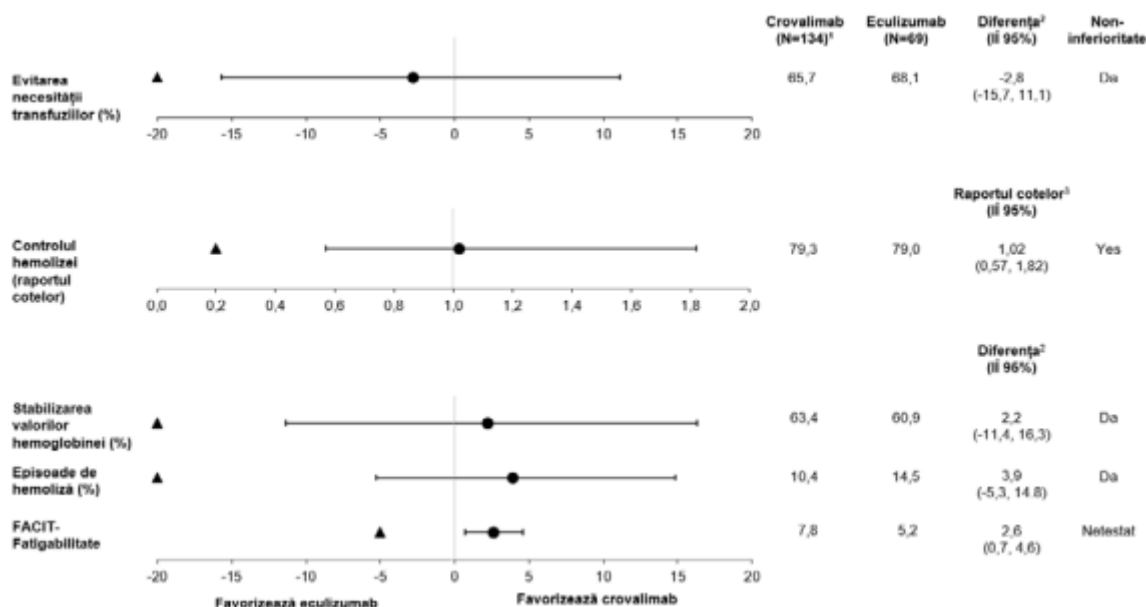
Notă: IQR = interval intercuartilic.

* Doi pacienți adolescenți (ambii cu vârsta de 17 ani) au fost randomizați în brațul de tratament cu eculizumab înainte de deschiderea brațului descriptiv separat pentru copii și adolescenți. Ambii pacienți au trecut la crovalimab în perioada de extensie, după încheierea perioadei de tratament primar; un pacient nu avea încă vârsta de 18 ani, în timp ce celălalt pacient împlinise 18 ani la momentul primului tratament cu crovalimab. Vezi mai jos „Copii și adolescenți”

** Include medicamente a căror administrare a fost începută înainte de inițierea tratamentului de studiu și a fost fie întreruptă înainte, fie era în curs de desfășurare la momentul inițierii tratamentului de studiu.

Obiectivul principal al studiului a fost evaluarea eficacității crovalimab comparativ cu eculizumab, pe baza evaluării non-inferiorității (NI), pentru următoarele criterii co-principale de evaluare: controlul hemolizei, măsurat prin proporția medie de pacienți cu valori ale LDH $\leq 1,5 \times$ LSN din săptămâna 5 până în săptămâna 25; și proporția de pacienți la care s-a evitat transfuzia, definiți ca pacienți fără transfuzii de pRBC, de la momentul inițial până în săptămâna 25. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus proporția de pacienți cu episoade de hemoliză, proporția de pacienți cu valori stabilizate ale hemoglobinei și modificarea fatigabilității (măsurată pe scala FACIT [Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (Evaluarea funcțională a tratamentului bolilor cronice)]-Fatigabilitate) de la momentul inițial până în săptămâna 25. Crovalimab a fost non-inferior față de eculizumab atât în ceea ce privește criteriile principale de evaluare a controlului hemolizei și evitării necesității transfuziei, cât și pentru criteriile secundare de evaluare a stabilizării valorilor hemoglobinei și a episoadelor de hemoliză (Figura 1). Figura 2 prezintă proporția de pacienți cu valori ale LDH $\leq 1,5 \times$ LSN de la momentul inițial până în săptămâna 25.

Figura 1: Rezultatele criteriilor de evaluare co-principale și secundare în studiul (COMMODORE 2, populația de analiză primară)



Notă:

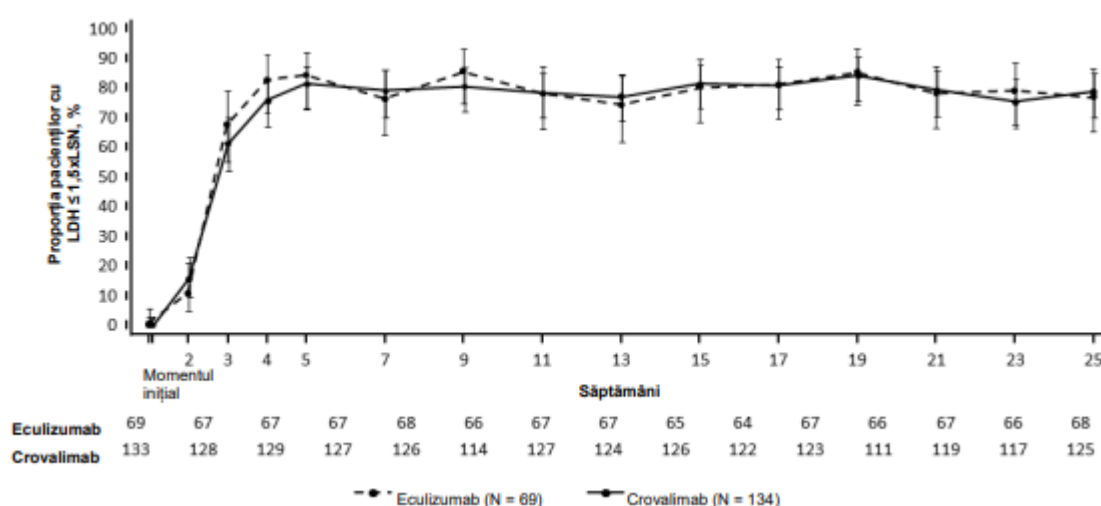
Triunghiurile indică marjele de non-inferioritate, iar cercurile indică estimările punctuale. ÎI = interval de încredere;

¹ Un pacient randomizat pentru a i se administra crovalimab nu a avut determinări ale valorilor LDH după momentul inițial și nu a fost inclus în analiza primară a eficacității.

² Diferența calculată ca crovalimab minus eculizumab

³ Raportul cotelor calculat ca probabilitatea pentru crovalimab împărțit la probabilitatea pentru eculizumab

Figura 2: Proportia de pacienți cu valori ale LDH $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ de la momentul inițial până în săptămâna 25, cu ÎI 95 % (COMMODORE 2, populația pentru analiză primară)



Studii la pacienții cu HPN tratați anterior cu terapie cu inhibitori ai complementului C5

COMMODORE 1 (Studiul BO42161) – pacienți randomizați care trec la eculizumab

COMMODORE 1 a fost un studiu clinic de fază III, randomizat, deschis, controlat cu comparator activ, multicentric, care a evaluat siguranța, farmacodinamia, farmacocinetica și eficacitatea exploratorie a crovalimabului la pacienții care au trecut de la un alt tratament cu un inhibitor al complementului C5. Obiectivul principal al acestui studiu a fost evaluarea siguranței. 89 pacienți au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra crovalimab (n = 45) sau eculizumab (n = 44). Pacienții au fost eligibili pentru înrolarea în brațele randomizate dacă au trecut de la dozele aprobate de eculizumab și au avut control al hemolizei la selecție, definit ca valoare a LDH $\leq 1,5 \times$ LSN. Pacienții au fost excluși dacă au avut un eveniment advers vascular major (MAVE) cu 6 luni înainte de prima administrare a medicamentului de studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de istoricul transfuziilor pacientului (dacă pacientului i s-a administrat o transfuzie de pRBC cu 12 luni înainte de randomizare).

Caracteristicile demografice și inițiale ale populației de studiu randomizate au fost echilibrate între brațele de tratament. Valoarea mediană a LDH la momentul inițial a fost de $1,01 \times$ LSN (interval: 0,6-1,7) pentru crovalimab și de $0,96 \times$ LSN (interval: 0,7-1,9) pentru eculizumab. Proporția de pacienți cu antecedente de transfuzii în cele 12 luni anterioare selecției a fost de 22,7% în brațul de tratament cu crovalimab și de 25% în brațul de tratament cu eculizumab, cu o medie (AS) de 1,6 (3,7) unități de pRBC transfuzate în brațul de tratament cu crovalimab și 2,3 (5,4) unități în brațul de tratament cu eculizumab. Dimensiunile clonei HPN mediane (interval) la momentul inițial pentru numărul total de eritrocite, monocite și granulocite pentru brațul cu crovalimab comparativ cu brațele cu eculizumab sunt următoarele: 44,6% (2,6 - 100) comparativ cu 54,2% (1,3 - 100), 88,6% (13,8 - 100) comparativ cu 96,4% (7,6 - 99,9) și 88,1% (5,2 - 100) comparativ cu, respectiv 95,7% (7,9 - 99,9).

Dintre cei 89 pacienți randomizați, eficacitatea a fost evaluată în mod exploratoriu la 76 pacienți (n = 39 pentru crovalimab și n = 37 pentru eculizumab) care au fost înrolați cu cel puțin 24 săptămâni înainte de data limită pentru analiza primară. În general, rezultatele criteriilor exploratorii de evaluare privind eficacitatea au arătat că la pacienții care au trecut la tratamentul cu crovalimab de la tratamentul cu eculizumab s-a menținut controlul bolii. Proporția medie de pacienți la care s-a menținut controlul hemolizei de la momentul inițial până în săptămâna 25 a fost de 92,9% [Îl 95%: 86,6-96,4] pentru pacienții randomizați la tratamentul cu crovalimab și de 93,7% [Îl 95%: 87,3-97,0] pentru pacienții randomizați la tratamentul cu eculizumab. Evitarea necesității transfuziei a fost observată la 79,5% [Îl 95%: 63,1-90,1] dintre pacienții randomizați la tratamentul cu crovalimab și la 78,4% [Îl 95%: 61,3-89,6] dintre pacienții randomizați la tratamentul cu eculizumab.

COMMODORE 1 (Studiul BO42161) și COMMODORE 2 (Studiul BO42162) - pacienți stabili clinic la schimbarea tratamentului

Au fost raportate date justificative de la pacienții stabili clinic la schimbarea tratamentului cu eculizumab, de către pacienții din studiul COMMODORE 1 (25 pacienți care pot fi evaluați din punct de vedere al eficacității) și studiul COMMODORE 2 (29 pacienți care pot fi evaluați din punct de vedere al eficacității), care au fost tratați cu eculizumab

timp de cel puțin 24 de săptămâni în perioada primară de tratament și care au prezentat valori ale LDH $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ la momentul inițial al trecerii la crovalimab.

Eficacitatea a fost evaluată la pacienții care au fost expuși cel puțin 24 de săptămâni la crovalimab (sau care au întrerupt tratamentul în alt mod, înainte de a fi încheiat 24 de săptămâni de tratament). Proporția medie de pacienți stabili clinic la schimbarea tratamentului la care s-a menținut controlul hemolizei de la momentul inițial al schimbării tratamentului până la schimbarea din săptămâna 25 în COMMODORE 1 și COMMODORE 2 a fost de 98,7% [Î 95%: 96,2, 99,5] și respectiv 95,3% [Î 95%: 89,5, 97,9]. Evitarea necesității transfuziei a fost observată la 80,0% [Î 95%: 58,70, 92,39] și la 86,2% [Î 95%: 67,43, 95,49] dintre pacienții stabili clinic la schimbarea tratamentului. Aceste rezultate la pacienții stabili clinic la schimbarea tratamentului cu eculizumab au fost în conformitate cu rezultatele pacienților randomizați la schimbarea tratamentului cu eculizumab în timpul perioadei de tratament primar din COMMODORE 1.

În plus, în brațul nerandomizat al COMMODORE 1, dintre cei 19 pacienți stabili clinic la schimbarea tratamentului cu ravulizumab, la 95,8% [Î 95%: 89,11, 98,43] s-a menținut controlul hemolizei și la 57,9% [Î 95%: 33,97, 78,88] pacienți s-au evitat transfuziile de la momentul inițial până în săptămâna 25.

Copii și adolescenți

Zece pacienți adolescenți (cu greutatea corporală ≥ 40 kg) tratați cu crovalimab în COMMODORE 2 (n = 7; 13 - 17 ani) și COMMODORE 3 (n = 3; 15 - 17 ani) au fost evaluabili pentru analiza eficacității

Nouă pacienți nu mai fuseseră tratați anterior și un pacient a trecut de la tratamentul cu eculizumab la cel cu crovalimab în perioada de extensie. La toți pacienții adolescenți s-a administrat aceeași doză ca la pacienții adulți, în funcție de greutatea corporală. Toți cei 9 pacienți netratați anterior au atins un nivel de control al hemolizei (definită ca valori ale LDH $\leq 1,5 \times \text{LSN}$) până în săptămâna 4, iar acesta a fost menținut la 7 pacienți la fiecare vizită, de la momentul inițial până în săptămâna 25; în perioada de extensie, la pacientul care a trecut de la tratamentul cu eculizumab la cel cu crovalimab s-a menținut controlul hemolizei pe parcursul a 24 săptămâni de tratament. La șapte dintre cei 10 pacienți adolescenți s-a atins evitarea necesității transfuziilor și stabilizarea valorilor hemoglobinei și niciun pacient nu a prezentat un episod de hemoliză în timpul perioadei de tratament de 24 săptămâni.

În general, efectul tratamentului cu crovalimab la pacienții copii și adolescenți cu HPN a fost similar cu cel observat la pacienții adulți cu HPN.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Piasky la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți pentru indicația HPN.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS-Haute Autorité de Santé

La data de 28 Mai 2025, Comisia de Transparență, a acordat un aviz nefavorabil pentru rambursare pentru medicamentul Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă, pentru *indicația Piasky în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani sau peste, cu o greutate corporală de 40 kg sau mai mult, cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN):*

- *La pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) indicative pentru activitatea crescută a bolii.*
- *La pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu un inhibitor al componentei complementului 5 (C5) cel puțin în decursul ultimelor 6 luni.*

Pe baza datelor clinice disponibile, nu se poate exclude ca medicamentul PIASKY (crovalimab) să ofere rezultate mai slabe, atât în ceea ce privește eficacitatea, cât și tolerabilitatea, comparativ cu ceilalți inhibitori ai C5 - eculizumab și ravulizumab - care sunt tratamentele de referință pentru formele hemolitice de HPN și ale căror efecte sunt bine cunoscute datorită experienței îndelungate de utilizare. Deși medicamentul PIASKY are avantajul administrării subcutanate și al posibilității de auto-administrare, nu s-a demonstrat că ar îmbunătăți calitatea vieții pacienților. În concluzie, Comisia consideră că medicamentul PIASKY, deși este un nou inhibitor al complementului C5, nu își găsește utilitatea în strategia actuală de tratament al HPN - nici pentru pacienții netratați anterior cu inhibitori ai complementului, nici ca opțiune de continuare la pacienții deja stabiliizați după cel puțin șase luni de tratament cu inhibitorii C5 existenți și acordă un beneficiu terapeutic insuficient.

SMC - The Scottish Medicines Consortium

Conform raportului de evaluare nr. SMC2728/06.12.2024, medicamentul Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă, pentru *indicația Piasky în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani sau peste, cu o greutate corporală de 40 kg sau mai mult, cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN):*

- *La pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) indicative pentru activitatea crescută a bolii.*
- *La pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu un inhibitor al componentei complementului 5 (C5) cel puțin în decursul ultimelor 6 luni,*

este recomandat pentru utilizare cu restricții în cadrul NHS Scotland. Restricția se referă la faptul că medicamentul Piasky poate fi utilizat numai conform recomandărilor serviciului național pentru HPN. Această recomandare nu reprezintă o restricție comparativ cu RCP.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

Conform raportului de evaluare nr. TA1019 publicat la data de 20 Noiembrie 2024, crovalimab este recomandat, în cadrul autorizației sale de comercializare, ca opțiune pentru tratarea hemoglobinuriei paroxistice nocturne la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste care cântăresc 40 kg sau mai mult, conform indicației *Piasky în*

monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani sau peste, cu o greutate corporală de 40 kg sau mai mult, cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN):

- *La pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) indicative pentru activitatea crescută a bolii.*

La pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu un inhibitor al componentei complementului 5 (C5) cel puțin în decursul ultimelor 6 luni, cu respectarea acordului comercial.

Tratamentul standard pentru hemoglobinuria paroxistică nocturnă este reprezentat de eculizumab și ravulizumab. Există și medicamente biosimilare pentru eculizumab, însă experiența clinică cu acestea este foarte redusă, motiv pentru care nu au fost considerate comparatoare relevante.

Crovalimab acționează în mod similar cu eculizumab și ravulizumab și este destinat aceleiași categorii de pacienți. Datele din studiile clinice arată că eficacitatea crovalimab este comparabilă cu cea a eculizumabului. Deși nu există un studiu care să compare direct crovalimab cu ravulizumab, analizele indirecte sugerează de asemenea o eficiență similară.

În timpul trecerii de la eculizumab sau ravulizumab la crovalimab, pot apărea uneori reacții adverse numite reacții de tip III prin complexe imune. Totuși, acestea sunt în general de scurtă durată, motiv pentru care nu au fost incluse în modelul economic. O analiză a costurilor a arătat că tratamentul cu crovalimab este mai puțin costisitor decât cel cu eculizumab sau ravulizumab și în concluzie, NICE recomandă crovalimab ca opțiune de tratament pentru indicația *Piasky în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani sau peste, cu o greutate corporală de 40 kg sau mai mult, cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN):*

- *La pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) indicative pentru activitatea crescută a bolii.*
- *La pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu un inhibitor al componentei complementului 5 (C5) cel puțin în decursul ultimelor 6 luni.*

IQWIG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Concluzia raportului de evaluare nr. A24-94/12.12.2024 a fost că beneficiul adițional al terapiei cu crovalimab, pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani sau peste, cu o greutate corporală de 40 kg sau mai mult, cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN), cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) indicative pentru activitatea crescută a bolii, față de terapia de comparație adecvată, nu este dovedit. În cazul pacienților adulți care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu un inhibitor al componentei complementului 5 (C5) cel puțin în decursul ultimelor 6 luni, beneficiul adițional adițional al terapiei cu crovalimab față de terapia de comparație adecvată este mai mic, iar în cazul pacienților pediatrici, beneficiul adițional nu a fost dovedit. Terapia de comparație adecvată este reprezentată, pentru toate cazurile prezentate anterior, de terapia cu eculizumab sau ravulizumab.

G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss

Conform deciziei din 6 Martie 2025, beneficiul adițional al terapiei cu crovalimab față de terapia de comparație adecvată, pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani sau peste, cu o

greutate corporală de 40 kg sau mai mult, cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) indicative pentru activitatea crescută a bolii, nu este dovedit. De asemenea, nu a fost demonstrat un beneficiu adițional al terapiei cu crovalimab, pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani sau peste, cu o greutate corporală de 40 kg sau mai mult, care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu un inhibitor al componentei complementului 5 (C5) cel puțin în decursul ultimelor 6 luni, față de terapia de comparație adecvată, reprezentată în ambele cazuri de terapie cu eulizumab sau ravulizumab.

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

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul Piasky este rambursat pentru indicația terapeutică aprobată conform RCP: *Piasky în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani sau peste, cu o greutate corporală de 40 kg sau mai mult, cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN):*

- *La pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) indicative pentru activitatea crescută a bolii.*
- *La pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu un inhibitor al componentei complementului 5 (C5) cel puțin în decursul ultimelor 6 luni,*

În **5 state membre** ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Belgia, Croația, Danemarca, Germania, Marea Britanie. Menționăm că populația de pacienți inclusă în indicația terapeutică restrânsă, pentru care compania a solicitat evaluarea medicamentului Piasky, este inclusă în populația de pacienți căreia i se adresează indicația completă, autorizată conform RCP.

4. COSTURILE TERAPIEI

Comparatorul propus de compania Roche România SRL pentru calculul costurilor terapiei este reprezentat de DCI RAVULIZUMABUM (DC Ultomiris), inclus necondiționat în HG 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, în SUBLISTA C DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, 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)*).**

DCI RAVULIZUMABUM este inclus în OMS/CNAS nr.564/499/2021, pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute 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, actualizat:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 360 cod (L04AA43-HPN): DCI RAVULIZUMABUM^{*)}

^{*)} Introdus prin O. nr. 2.497/560/2024 de la data de 14 mai 2024.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizată prin hemoliză 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.

Ravulizumabul este un anticorp monoclonal umanizat, de tipul IgG2/4κ (t -MAB), ce conține o regiune de complementaritate murină inclusă într-un cadru format din lanțuri grele și ușoare umane. Ravulizumabul este un inhibitor al cascadei complementului prin legarea cu o afinitate crescută pentru proteina C5, blocarea clivării acesteia în C5a și C5b și prevenirea formării complexului de atac al membranei (MAC).

I. Indicații

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

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere

RAVULIZUMAB este indicat pentru tratarea adulților cu Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN).

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

Pacienții cu indicație de tratament sunt definiți ca **adulți, copii și adolescenți cu o greutate corporală de 10 kg sau mai mare**, cu diagnostic de hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) cu hemoliză intravasculară mediată de defecte ale cascadei complementului dovedită prin toate cele trei criterii:

a) Hemoliză intravasculară semnificativă (creșterea LDH > 1,5 x nivelul maxim normal, scăderea hemoglobinei, scăderea haptoglobinei, prezența reticulocitozei) cu evidențierea a cel puțin unuia din următoarele criterii:

- Anemie hemolitică semnificativă cu sau fără dependență sau 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 disfagie care necesită spitalizare sau analgezie cu opiacee.

b) Prezența clonei majore leucocitare HPN ≥ 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 markeri obligatoriu), CD59 (pentru eritrocite) cu recomandarea de gate conform ghidurilor.

c) Excluderea altor cauze de hemoliză intravasculară.

2. Criterii de excludere/contraindicații :

- Infirmarea HPN ca și cauză pentru hemoliză 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 ravulizumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienții produsului.
- Refuzul vaccinării împotriva *Neisseria meningitidis*
- Tratamentul cu Ravulizumab 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

III. Tratament

Obiectivele tratamentului

a. Normalizarea parametrilor hematologici (normalizarea LDH/haptoglobinei, normalizarea trombocitelor, corectarea hemoglobinei).

b. Prevenirea recăderilor, crizelor de hemoliză, necesarului transfuzional

La inițierea tratamentului consimțământul informat al pacientului (anexa nr 1) este obligatoriu.

Doze și Mod de administrare.

Doze

Ravulizumab 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.

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. Ravulizumab 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie amestecat cu Ravulizumab 300 mg/3 ml sau 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă.

Schema terapeutică recomandată constă într-o doză de încărcare, urmată de doze de întreținere, administrată 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.

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)

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

Instrucțiunile privind începerea tratamentului la pacienții cărora nu li s-a administrat tratament cu inhibitor al complementului sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Instrucțiuni privind începerea tratamentului cu ravulizumab

Grupă de pacienți	Doza de încărcare de ravulizumab intravenos, bazată pe greutate	Interval până la prima doză de întreținere de ravulizumab intravenos, bazată pe greutate
În prezent, nu urmează tratament cu ravulizumab sau eculizumab	La începutul tratamentului	2 săptămâni după doza de încărcare de ravulizumab intravenos

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 3).

Tabelul 3: Doza suplimentară de ravulizumab după SP, PF sau Ig i.v.

Interval de greutate corporală (kg)a	Doza de ravulizumab cea mai recentă (mg)	Doza suplimentară (mg) în urma fiecărei intervenții 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.
Abrevieri: Ig i.v. = imunoglobulină intravenoasă, kg = kilogram, SP = schimb de plasmă, PF = plasmafereză			

Mod de administrare.

Ravulizumab 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. După diluare, Ravulizumab trebuie administrat intravenos 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 (vezi Tabelul 4 de mai jos).

Tabelul 4: Rata de administrare a dozei în cazul Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă				
Interval de greutate corporală (kg) ^{a)}	Doza de încărcare (mg)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)	Doza de întreținere (mg)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)
≥ 10 până la < 20 ^{b)}	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
≥ 20 până la < 30 ^{b)}	900	35 (0,6)	2100	75 (1,3)
≥ 30 până la < 40 ^{b)}	1200	31 (0,5)	2700	65 (1,1)
≥ 40 până la < 60	2400	45 (0,8)	3000	55 (0,9)
≥ 60 până la < 100	2700	35 (0,6)	3300	40 (0,7)
≥ 100	3000	25 (0,4)	3600	30 (0,5)
^{a)} Greutatea corporală la momentul tratamentului				
^{b)} Numai pentru indicațiile HPN și SHUa.				

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.

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu HPN 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 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.

Infecție meningococică gravă

Din cauza mecanismului său de acțiune, utilizarea ravulizumabului crește susceptibilitatea pacientului la infecție meningococică/sepsis cu meningococ (*Neisseria meningitidis*). Poate să apară boală meningococică cauzată de orice serogrup. Pentru a reduce acest risc de infecție, toți pacienții trebuie vaccinați împotriva infecțiilor meningococice cu cel puțin două săptămâni înainte de începerea tratamentului cu ravulizumab, cu excepția cazului în care riscul de întârziere a terapiei cu ravulizumab depășește riscul de dezvoltare a unei infecții meningococice. Pacienții care încep tratamentul cu ravulizumab mai devreme de 2 săptămâni după administrarea unui vaccin meningococic trebuie să urmeze tratament profilactic antibiotic adecvat în decurs de 2 săptămâni după vaccinare. Vaccinurile împotriva serogrupurilor A, C, Y, W135 și B, dacă sunt disponibile, sunt recomandate pentru prevenirea infecțiilor cu cele mai frecvente serogrupuri meningococice patogene. Pacienții trebuie vaccinați sau revaccinați conform ghidurilor naționale actuale privind vaccinarea. Dacă un pacient trece de la tratamentul cu ecilizumab, medicii trebuie să verifice dacă vaccinarea meningococică este la zi, conform ghidurilor naționale privind vaccinarea.

Vaccinarea poate să nu fie suficientă pentru prevenirea infecției meningococice. Trebuie să se ia în considerare îndrumările oficiale cu privire la utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antibacteriene. Au fost raportate cazuri grave sau letale de infecții meningococice/sepsis meningococic la pacienții tratați cu ravulizumab și la pacienții tratați cu alți inhibitori ai complementului terminal. Toți pacienții trebuie să fie monitorizați pentru semne precoce ale infecției meningococice și sepsisului cu meningococ, evaluați imediat ce infecția este suspectată și tratați cu antibiotice adecvate. Pacienții trebuie informați cu privire la aceste semne și simptome și trebuie luate măsuri pentru solicitarea imediată a asistenței medicale. Medicii trebuie să furnizeze pacienților o broșură de informare a pacientului și un card pentru pacient.

Imunizare

Înainte de începerea tratamentului cu ravulizumab, este recomandat ca pacienții să înceapă imunizările în conformitate cu ghidurile actuale privind imunizarea.

Vaccinarea poate activa suplimentar complementul. Ca rezultat, pacienții cu boli mediate de complement pot manifesta o accentuare a semnelor și simptomelor bolii de fond. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru simptome ale bolii după vaccinarea recomandată.

Pacienții cu vârsta sub 18 ani trebuie vaccinați împotriva infecțiilor cu *Haemophilus influenzae* și pneumococi și trebuie să respecte strict recomandările naționale privind vaccinarea pentru această grupă de vârstă.

Alte infecții sistemice

Tratamentul cu ravulizumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu infecții sistemice active.

Ravulizumabul blochează activarea complementului terminal; prin urmare, pacienții pot avea o susceptibilitate crescută la infecții cauzate de specia *Neisseria* și de bacteriile încapsulate. Au fost raportate infecții grave cu specia *Neisseria* (exceptând *Neisseria meningitidis*), inclusiv infecții gonococice diseminate.

Pacienților trebuie să le fie furnizate informațiile din Prospect pentru a le spori gradul de conștientizare privind posibilele infecții grave și semnele și simptomele acestora. Medicii trebuie să sfătuiască pacienții cu privire la prevenirea gonoreei.

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul și până la 8 luni după tratament.

Sarcina

Datele clinice provenite din utilizarea ravulizumabului la femeile gravide sunt inexistente.

Nu s-au efectuat studii non-clinice cu ravulizumab privind toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Au fost desfășurate studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șoareci, utilizând molecula surogat murină BB5.1, care au evaluat efectul blocadei C5 asupra aparatului reproducător.

În aceste studii nu au fost identificate toxicități asupra funcției de reproducere specifice în asociere cu nicio substanță testată. Este cunoscut faptul că IgG umane traversează bariera placentară umană și, astfel, este posibil ca ravulizumab să cauzeze inhibarea complementului terminal la nivelul circulației fetale.

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere.

La femeile gravide, utilizarea ravulizumabului poate fi luată în considerare după evaluarea riscurilor și beneficiilor.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ravulizumab se excretă în laptele uman. Studiile non-clinice privind toxicitatea asupra funcției de reproducere desfășurate la șoareci cu molecula surogat murină BB5.1 nu au identificat nicio reacție adversă pentru pui, ca urmare a consumării laptelui provenit de la femelele tratate.

Nu se poate exclude un risc pentru sugari.

Întrucât multe medicamente și imunoglobuline se excretă în laptele uman și din cauza posibilității apariției reacțiilor adverse grave la sugarii alăptați, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ravulizumab și timp de până la 8 luni după tratament.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii non-clinice specifice cu ravulizumab privind fertilitatea.

Studiile non-clinice privind toxicitatea asupra funcției de reproducere desfășurate la șoareci cu molecula surogat murină (BB5.1) nu au identificat nicio reacție adversă asupra fertilității femelelor sau masculilor tratați.

V. Monitorizarea tratamentului

Se recomandă continuarea tratamentului cu Ravulizumab pe toată durata vieții pacientului, cu excepția cazului în care condițiile clinice impun întreruperea tratamentului cu Ravulizumab. Pacienții cu HPN trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor hemolizei intravasculare, inclusiv prin valorile serice de lactat dehidrogenază (LDH). În cazul unei doze omise, reluați programul regulat cât mai curând posibil. Programul de dozare poate varia ocazional cu ± 7 zile față de ziua programată pentru infuzie (cu excepția primei doze de întreținere a Ravulizumab), dar doza ulterioară ar trebui administrată conform programului original.

Înainte de inițierea tratamentului necesită screening viral pt VHB, VHC, HIV

Înainte de fiecare administrare a tratamentului este necesară evaluarea hemoleucogramei serice, nivelul Reticulocitelor, CRP, LDH, haptoglobina serică, Test Coombs direct și indirect, funcția hepatică, funcția renală, bilirubina Totală și bilirubina indirectă.

VI. Indicații de întrerupere a tratamentului

PNH este o boală cronică și se recomandă continuarea tratamentului cu Ravulizumab pe parcursul vieții pacientului. Dacă pacienții cu PNH trebuie să întrerupă tratamentul cu Ravulizumab, aceștia ar trebui să fie monitorizați atent pentru semne și simptome de hemoliză, identificate prin creșterea LDH, scăderea bruscă a hemoglobinei, sau reapariția simptomelor cum ar fi oboseala, hemoglobinuria, durerile abdominale, dificultăți de respirație (dispnee), evenimente vasculare adverse majore (inclusiv tromboză), disfagie sau disfuncție erectilă. Monitorizați orice pacient care trebuie să întrerupă Ravulizumab timp de cel puțin 16 săptămâni pentru a detecta hemoliza și alte reacții. Dacă apar semne și simptome de hemoliză după întreruperea tratamentului, inclusiv LDH crescut, luați în considerare reluarea tratamentului cu Ravulizumab.

- Lipsa de complianță la tratament sau la evaluarea periodică;
- Reacții adverse severe la medicament (complicații infecțioase)
- Comorbidități amenințătoare de viață, cu prognostic rezervat;
- Decizia medicului curant, împreună cu pacientul, de a opri terapia
- Decizia unilaterală a pacientului de a opri terapia
- Deși nu există criterii clare de oprire a tratamentului cu ravulizumab, indicația poate fi personalizată în cazul fiecărui pacient în funcție de riscul de recădere, numărul de recăderi anterioare, răspunsul la tratament.

Atenționări legate de întreruperea tratamentului:

- Dacă pacienții cu HPN întrerup tratamentul cu Ravulizumab, aceștia trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și simptomelor hemolizei intravasculare grave. Hemoliza gravă se identifică prin valori serice de LDH mai mari decât valorile anterioare tratamentului, asociate cu oricare dintre următoarele elemente: o scădere absolută mai mare de 25% a mării clonei de HPN (în absența diluției datorate transfuziei) în interval de o săptămână sau mai scurt; o valoare a hemoglobinei de <5 g/dl sau o scădere de >4 g/dl în interval de o săptămână sau mai scurt; angină; modificări ale stării mintale; o creștere de 50% a creatininei; sau tromboză.

- Pacienții care întrerup tratamentul cu Ravulizumab trebuie monitorizați timp de minimum 8 săptămâni pentru a se detecta hemoliza gravă sau alte reacții.

- În cazul în care se produce o hemoliză gravă ca urmare a întreruperii tratamentului cu Ravulizumab, se vor avea în vedere următoarele proceduri/tratamente: transfuzie (masă eritrocitară) sau exsanguinotransfuzie dacă eritrocitele HPN reprezintă >50% din totalul eritrocitelor măsurate prin citometrie în flux; tratament anticoagulant; corticosteroizi; sau reluarea tratamentului cu Ravulizumab.

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea hematologie și pediatrie.

Conform Anexa Nr. 1, Art. 1, lit. c) din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare,

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;

Conform Metodologiei de evaluare, Art.23:

“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 sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății 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 asocieri 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.”

Luând în considerare elementele prezentate anterior, terapia cu ravuzilumab pentru tratamentul HPN poate fi validată ca și comparator, pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani sau peste, cu o greutate corporală de 40 kg sau mai mult, cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN), cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) indicative pentru activitatea crescută a bolii, netratați anterior cu un inhibitor al componentei complementului 5 (C5).

Tabelul nr. 3 Costurile terapiei

Medicament	Mărime ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)	Cost terapie/3 ani pentru pacienții cu greutatea corporală $\geq$ 40 până la < 60 kg (lei)	Cost terapie/3 ani pentru pacienții cu greutatea corporală $\geq$ 60 până la < 100 kg (lei)	Cost terapie/3 ani pentru pacienții cu greutatea corporală $\geq$ 100 kg (lei)
Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă	cutie cu 1 flac. de 2 ml contine 340 mg crovalimab	43049.80 lei	43049.80 lei	3.659.233 lei	3.659.233 lei	5.424.274,8 lei

Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă	flacon cu 3 ml de concentrat steril	22627,00 lei	22627,00 lei	4.706.416 lei	5.181.583 lei	5.656.750 lei
Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă	flacon cu 11 ml concentrat steril	82772,30 lei	82772,30 lei	5.214.654,9 lei	5.214.654,9 lei	6.870.100,9 lei

PAM-preț cu amănuntul maximal cu TVA conform O.M.S. nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 1.159/15.12.2025 pentru medicamentul Ultomiris și conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății nr. AR 20162/11.12.2024, actualizat la cota TVA de 11% pentru medicamentul Piaskey; UT-unitate terapeutică

Calculul costului terapiei cu Piaskey 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă

Conform RCP: Schema terapeutică recomandată constă într-o doză de încărcare administrată sub formă de perfuzie intravenoasă (în ziua 1), urmată de patru doze de încărcare suplimentare, administrate săptămânal prin injecție subcutanată (în zilele 2, 8, 15 și 22). Doza de întreținere se administrează începând cu ziua 29 și este apoi administrată la interval de 4 săptămâni prin injecție subcutanată. Dozele administrate se bazează pe greutatea corporală a pacientului, așa cum se arată în următorul tabel.

Pentru pacienții care efectuează conversia de la tratamentul cu un alt inhibitor al complementului, prima doză de încărcare de Piaskey trebuie administrată intravenos în momentul următoarei administrări programate a inhibitorului de complement.

Schema terapeutică pentru Piaskey în funcție de greutatea corporală:

Greutate corporală	≥ 40 kg până la <100 kg	≥ 100 kg
Doză de încărcare		
Ziua 1	1000 mg (intravenos)	1500 mg (intravenos)
Ziua 2, 8, 15 și 22	340 mg (subcutanat)	340 mg (subcutanat)
Doză de întreținere		
Ziua 29 și Q4W ^a ulterior	680 mg (subcutanat)	1020 mg (subcutanat)

^a Q4W=la interval de 4 săptămâni

Pentru pacienți cu greutatea ≥ 40 kg până la <100 kg:

Pentru prima doză de încărcare de 1000 mg administrată intravenos, sunt necesare 3 flacoane Piaskey 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă.

Cost tratament cu prima doză de încărcare, administrată intravenos: 3 fl. x PAM/UT (lei)= 3 x 43.049,80 lei = 129.149,4 lei.

Pentru cele 4 doze de încărcare administrate subcutanat sunt necesare 4 flacoane Piaskey 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă.

Cost tratament cu dozele de încărcare administrate subcutanat: 4 fl. x PAM/UT (lei)= 4 x 43.049,80 lei= 172.199,2 lei.

Pentru doza de întreținere de 680 mg (subcutanat), în primul an de tratament sunt necesare 13 administrări Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă a 2 flacoane (în total 26 flacoane).

Cost tratament cu dozele de întreținere, în primul an: 26 fl. x PAM/UT (lei)= 26 x 43.049,80 lei= 1.119.294,8 lei.

Total cost teapaie cu Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă, în primul an de tratament, pentru pacienții cu greutatea ≥ 40 kg până la <100 kg: 129.149,4 lei + 172.199,2 lei + 1.119.294,8 lei= 1.420.643,4 lei.

Începând cu anul 2 de tratament sunt necesare 13 administrări/an cu doza de 680 mg, la interval de 4 săptămâni (în total 26 flacoane).

Cost teapaie cu Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă, în anul 2 de tratament pentru pacienții cu greutatea ≥ 40 kg până la <100 kg: 26 fl. x PAM/UT (lei)= 26 x 43.049,80 lei= 1.119.294,8 lei.

Cost teapaie cu Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă, în anul 3 de tratament, pentru pacienții cu greutatea ≥ 40 kg până la <100 kg: 26 fl. PAM/UT (lei)= 26 x 43.049,80 lei= 1.119.294,8 lei.

Costul terapiei/3 ani cu cu Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă, pentru **pacienții cu greutatea ≥ 40 kg până la <100 kg**: = 1.420.643,4 lei + 1.119.294,8 lei + 1.119.294,8 lei= **3.659.233 lei.**

Pentru pacienți cu greutatea ≥ 100 kg

Pentru prima doza de încărcare de 1500 mg administrată intravenos, sunt necesare 5 flacoane Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă.

Cost tratament cu prima doză de încărcare, administrată intravenos: 5 fl. x PAM/UT (lei)= 5 x 43.049,80 lei= 215.249 lei.

Pentru cele 4 doze de încărcare administrate subcutanat sunt necesare 4 flacoane Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă.

Cost tratament cu dozele de încărcare administrate subcutanat: : 4 fl. x PAM/UT (lei)= 4 x 43.049,80 lei= 172.199,2 lei.

Pentru doza de întreținere de 1020 mg (subcutanat), în primul an de tratament sunt necesare 13 administrări Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă a 3 flacoane (în total 39 flacoane).

Cost tratament cu dozele de întreținere, în primul an: 39 fl. x PAM/UT (lei)= 39 x 43.049,80 lei= 1.678.942,2 lei.

Total cost teapaie cu Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă, în primul an de tratament, pentru pacienții cu greutatea ≥ 100 kg: 215.249 lei + 172.199,2 lei + 1.678.942,2 lei = 2.066.390,4 lei

Începând cu anul 2 de tratament sunt necesare 13 administrări/an cu doza de 1020 mg, la interval de 4 săptămâni (39 flacoane).

Cost teapaie cu Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă, în anul 2 de tratament pentru pacienții cu greutatea ≥ 100 kg: 39 fl x PAM/UT (lei)= 39 x 43.049,80 lei= 1.678.942,2 lei.

Cost teapaie cu Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă, în anul 3 de tratament, pentru pacienți cu greutatea ≥ 100 kg: 39 fl x PAM/UT (lei)= 39 x 43.049,80 lei= 1.678.942,2 lei.

Costul terapiei/3 ani cu Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă, pentru **pacienți cu greutatea ≥ 100 kg:** = 2.066.390,4 lei + 1.678.942,2 lei + 1.678.942,2 lei = **5.424.274,8 lei.**

Calculul costului terapiei cu Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă și Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Conform RCP Ultomiris:

Doze Pacienți adulți cu HPN

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 următor. 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.

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.

Schema de doze recomandate pentru ravulizumab, dozele fiind bazate pe greutate pentru pacienți <u>adulți</u> cu greutate corporală mai mare sau egală cu 40 kg Interval greutate corporală (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			

Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Pacienți cu greutatea corporală ≥ 40 până la < 60 kg:

Pentru doza de încărcare de 2400 mg sunt necesare 8 flacoane Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, având un cost de: 8 fl. x PAM/UT (lei)= 8 x 22.627,00 lei= 181.016,00 lei.

Pentru doza de menținere de 3000 mg sunt necesare, în primul an de tratament, 7 administrări a 10 flacoane (în total 70 flacoane) Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, având un cost de: 70 fl. x PAM/UT (lei)= 70 x 22.627,00 lei= 1.583.890,00 lei.

Pentru anul 2 și anul 3 de tratament sunt necesare în total 13 administrări a 10 flacoane (în total 130 flacoane) Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, având un cost de: 130 fl. x PAM/UT (lei)= 130 x 22.627,00 lei= 2.941.510,00 lei.

Costul terapiei pe 3 ani cu Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru pacienții cu greutatea corporală ≥ 40 până la < 60 kg: 181.016,00 lei + 1.583.890,00 lei + 2.941.510,00 lei= 4.706.416,00 lei.

Pacienți cu greutatea corporală ≥ 60 până la < 100 kg:

Pentru doza de încărcare de 2700 mg sunt necesare 9 flacoane Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, având un cost de: 9 fl. x PAM/UT (lei)= 9 x 22.627,00 lei= 203.643,00 lei.

Pentru doza de menținere de 3300 mg sunt necesare, în primul an de tratament, 7 administrări a 11 flacoane (77 flacoane) Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, având un cost de: 77 fl. x PAM/UT (lei)= 77 x 22.627,00 lei= 1.742.279, 00 lei.

Pentru anul 2 și anul 3 de tratament sunt necesare în total 13 administrări a 11 flacoane (în total 143 flacoane) Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, având un cost de: 143 fl. x PAM/UT (lei)= 143 x 22.627,00 lei= 3.235.661,00 lei.

Costul terapiei pe 3 ani cu Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru pacienții cu greutatea corporală ≥ 60 până la < 100 kg: 203.643,00 lei + 1.742.279,00 lei + 3.235.661,00 lei= 5.181.583,00 lei.

Pacienți cu greutatea corporală ≥ 100 kg:

Pentru doza de încărcare de 3000 mg sunt necesare 10 flacoane Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, având un cost de: 10 fl. x PAM/UT (lei)= 10 x 22.627,00 lei= 226.270,00 lei.

Pentru doza de menținere de 3600 mg sunt necesare, în primul an de tratament, 7 administrări a 12 flacone (în total 84 flacoane) Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, având un cost de: 84 fl. x PAM/UT (lei)= 84 x 22.627,00 lei= 1.900.668,00 lei.

Pentru anul 2 și anul 3 de tratament sunt necesare în total 13 administrări a 12 flacoane (în total 156 flacoane) Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, având un cost de: 156 fl. x PAM/UT (lei)= 156 x 22.627,00 lei= 3.529.812,00 lei.

Costul terapiei pe 3 ani cu Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru pacienții cu greutatea corporală ≥ 100 kg: 226.270,00 lei + 1.900.668,00 lei + 3.529.812,00 lei= 5.656.750,00 lei.

Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Pacienți cu greutatea corporală ≥ 40 până la < 60 kg:

Pentru doza de încărcare de 2400 mg sunt necesare 3 flacoane Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, având un cost de: 3 fl. x PAM/UT (lei)= 3 x 82.772,30 lei= 248.316,90 lei.

Pentru doza de menținere de 3000 mg sunt necesare, în primul an de tratament, 7 administrări a 3 flacoane (în total 21 flacoane) Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, având un cost de: 21 fl. x PAM/UT (lei)= 21 x 82.772,30 lei= 1.738.218,30 lei.

Pentru anul 2 și anul 3 de tratament sunt necesare în total 13 administrări a 3 flacoane (în total 39 flacoane) Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, având un cost de: 39 fl. x PAM/UT (lei)= 39 x 82.772,30 lei= 3.228.119,70 lei.

Costul terapiei pe 3 ani cu Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru pacienții cu greutatea corporală ≥ 40 până la < 60 kg: 248.316,90 lei + 1.738.218,30 lei + 3.228.119,70 lei= 5.214.654,90 lei.

Pacienți cu greutatea corporală ≥ 60 până la < 100 kg:

Pentru doza de încărcare de 2700 mg sunt necesare 3 flacoane Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, având un cost de: 3 fl. x PAM/UT (lei)= 3 x 82.772,30 lei= 248.316,90 lei.

Pentru doza de menținere de 3300 mg sunt necesare, în primul an de tratament, 7 administrări a 3 flacoane (21 flacoane) Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, având un cost de: 21 fl. x PAM/UT (lei)= 21 x 82.772,30 lei= 1.738.218,30 lei.

Pentru anul 2 și anul 3 de tratament sunt necesare în total 13 administrări a 3 flacoane (în total 39 flacoane) Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, având un cost de: 39 fl. x PAM/UT (lei)= 39 x 82.772,30 lei= 3.228.119,70 lei.

Costul terapiei pe 3 ani cu Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru pacienții cu greutatea corporală ≥ 60 până la < 100 kg 248.316,90 lei + 1.738.218,30 lei + 3.228.119,70 lei= 5.214.654,90 lei.

Pacienți cu greutatea corporală ≥ 100 kg

Pentru doza de încărcare de 3000 mg sunt necesare 3 flacoane Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, având un cost de: 3 fl. x PAM/UT (lei)= 3 x 82.772,30 lei= 248.316,90 lei.

Pentru doza de menținere de 3600 mg sunt necesare, în primul an de tratament, 7 administrări a 4 flacoane (în total 28 flacoane) Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, având un cost de: 28 fl. x PAM/UT (lei)= 28 x 82.772,30 lei= 2.317.624,4 lei.

Pentru anul 2 și anul 3 de tratament sunt necesare în total 13 administrări a 4 flacoane (în total 52 flacoane) Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, având un cost de: 52 fl. x PAM/UT (lei)= 52 x 82.772,30 lei= 4.304.159,60 lei.

Costul terapiei pe 3 ani cu Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru pacienții cu greutatea corporală ≥ 100 kg: 248.316,90 lei + 2.317.624,40 lei + 4.304.159,60 lei= 6.870.100,90 lei.

Tabelul nr. 4 Impactul bugetar Piasky vs. Ultomiris

	Impactul bugetar al costului/3 ani al terapiei cu Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă vs. Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă	Impactul bugetar al costului/3 ani al terapiei cu Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă vs. Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Pacienți cu greutatea corporală ≥ 40 până la < 60 kg:	-22,25 %	- 29,82 %
Pacienți cu greutatea corporală $\geq$	- 29,38 %	-29,82 %

60 până la < 100 kg:		
Pacienți cu greutatea corporală ≥ 100 kg:	- 4,10 %	-21, 04 %

Utilizarea terapiei cu **Piasky 340 mg** soluție injectabilă/perfuzabilă vs. **Ultomiris 300 mg/3 ml** sau **Ultomiris 1100 mg/11 ml** concentrat pentru soluție perfuzabilă, pe o perioadă de 3 ani, generează mai mult de 5% economii cu excepția unui singur caz reprezentat de pacienții cu greutatea corporală ≥ 100 kg, unde costul tratamentului pe 3 ani cu **Piasky 340 mg** soluție injectabilă/perfuzabilă vs. **Ultomiris 300 mg/3 ml** concentrat pentru soluție perfuzabilă generează o economie <5%, respectiv de 4.10%.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

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

Criterii de evaluare	Punctaj
3.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 3 - 7 state membre ale UE și Marea Britanie	10
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: <i>(i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> <i>(ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> <i>(iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.</i>	45
4. Costurile terapie	
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

NOTĂ: Cele 45 de puncte acordate la pct. 3.5 substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) describe la punctele 1 și 2 ale tabelului nr. 4.

6. CONCLUZIE

Conform OMS nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI CROVALIMABUM** și **DC Piasky 340 mg** soluție injectabilă/perfuzabilă, pentru indicația **“Piasky în monoterapie este indicat pentru**

tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani sau peste, cu o greutate corporală de 40 kg sau mai mult, cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN), la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) indicative pentru activitatea crescută a bolii, netratați anterior cu un inhibitor al componentei complementului 5 (C5)", 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, în 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 CROVALIMABUM și DC Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă, pentru indicația: *Piasky în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani sau peste, cu o greutate corporală de 40 kg sau mai mult, cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN), la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) indicative pentru activitatea crescută a bolii, netratați anterior cu un inhibitor al componentei complementului 5 (C5).*

Referințe bibliografice:

1. RCP Piasky, INN-Crovalimab
2. Epar Piasky, INN-Crovalimab
3. Decizia dec 163392 ro.pdf
4. HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21161_PIASKY_PIC_INS_AvisDef_CT21161.pdf
5. SMC crovalimab-piasky-abb-final-dec-2024-for-website.pdf
6. NICE Crovalimab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in people 12 years and over
7. IQWIG A24-94 - Crovalimab - Extract of dossier assessment - Version 1.0
8. G-BA Beschluss

Raport finalizat în data de: 17.12.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Dr. Mihaela Popescu, Medic Sp.