MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

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***
- ***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***

Data depunerii dosarului	**02.04.2026**
Număr dosar	**24665**

Recomandare: actualizare protocol terapeutic

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

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 cunoscut cu indicație terapeutică nouă

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 OMS nr. 5994/2024, cu modificările și completările ulterioare, inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 930/22.07.2026 Publicat în M.Of. Nr. 611 bis/27.07.2026:

Medicament	Preţul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	Preţul cu amănuntul pe UT (lei)
Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă	50.186,13 lei	50.186,13 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.

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 injectare 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)

[a] Q4W=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.

Doze omise sau întârziate

Dacă întreaga doză planificată sau doar o parte a dozei planificate de Piasky este omisă, doza omisă sau restul dozei planificate trebuie administrată cât mai curând posibil, înainte de ziua în care trebuie utilizată următoarea doză programată. Doza următoare trebuie administrată apoi în ziua programată obișnuită pentru administrare. A nu se utiliza o doză dublă sau a nu se administra o doză mai mare decât cea prescrisă în aceeași zi, pentru a compensa doza uitată.

Modificări ale dozei

Modificarea dozei de întreținere este necesară dacă se modifică greutatea corporală a pacientului cu 10% sau mai mult, pentru a fi în mod consecvent mai mare sau mai mică de 100 kg în timpul tratamentului (vezi Tabelul 1 pentru doza recomandată). În consecință, greutatea corporală a pacientului trebuie monitorizată periodic și permanent, după caz.

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 durata de 60 minute ± 10 minute (1000 mg) sau de 90 minute ± 10 minute (1500 mg). Piasky nu trebuie administrat prin injectare 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, 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 documentaţiei depuse pentru medicamentul Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă, pentru

indicația terapeutică: *"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"*

conform criteriilor de evaluare corespunzătoare *Tabelului nr. 1:* ***„Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate"*** din OMS nr. 861/2014 actualizat.

DCI Crovalimabum este inclus necondiționat în HG nr. 720/2008 *pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate,* în Sublista C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%, SECŢIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, P6.30: Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa) şi hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN)*), poziția nr. 3 și adnotat cu simbolul „**[1]".

Indicația terapeutică evaluată de ANMDMR, pentru care medicamentul Piasky beneficiază de rambursare la data prezentei evaluări, vizează un subgrup restrâns de pacienți din cadrul populației incluse în autorizația de punere pe piață: *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).***

NOTĂ:

Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu **[1] se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii şi pot fi administrate şi în regim de spitalizare de zi.

Protocolul terapeutic aferent medicamentului cu DCI CROVALIMABUM aprobat prin OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat:

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 411, cod (L04AJ07): DCI CROVALIMABUM

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizata prin hemoliza nonimuna, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficiente de organ şi complicaţii trombotice. HPN este cauzată de mutaţii somatice la nivelul genei PIGA (Xp22.1), genă care codifică o proteină implicată în biosinteza glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI). Mutaţia implică o deficienţă totală sau parţială a ansamblului de proteine (CD55 şi CD59 în special), proteine care sunt ataşate la suprafaţa membranei celulare prin ancora GPI, şi au rol în legarea complementului. Diagnosticul se bazează pe demonstrarea prin imunofenotipare prin citometrie în flux (flow-citometrie) a prezenţei clonei HPN, consensurile

actuale recomandând utilizarea markerilor FLAER, CD157, CD59 pentru evidenţierea deficitului pe cel puţin două linii hematopoietice dintre următoarele: eritrocitară, granulocitară şi monocitară.

I. Indicaţii terapeutice

Crovalimabum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 12 ani sau peste, cu o greutate corporală de 40 kg sau mai mult, cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN). Crovalimabum este indicat la pacienţii diagnosticaţi cu HPN cu hemoliză cu simptome clinic sugestive pentru activitatea crescută a bolii, netrataţi anterior cu un inhibitor al componentei complementului 5 (C5).

Nu se indică tratamentul cu Crovalimabum pentru componenta aplastică a anemiei la pacienţii cu HPN, în absenţa criteriilor de hemoliză.

II. Criterii de includere

Pacienţi adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 12 ani sau peste, cu o greutate corporală de 40 kg sau mai mult, cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN):

- netrataţi anterior cu un inhitor C5

- cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) indicative pentru activitatea crescută a bolii, definiţi prin următoarele criterii:

• Hemoliză intravasculară semnificativă (scăderea hemoglobinei, a haptoglobinei, creşterea LDH > 1,5 x nivelul maxim normal, prezenţa reticulocitozei şi a schizocitelor pe frotiul sanguin periferic) cu evidenţa deficitului de organ (cel puţin un deficit):

o Anemie semnificativă cu dependenţă/istoric de transfuzii

o Tromboză venoasă sau arterială

o Hipertensiune sau insuficienţă pulmonară neexplicată de altă patologie

o Insuficienţă renală neexplicată de altă patologie

o Durere abdominală recurentă sau disfagie care necesită spitalizare sau analgezie cu opiacee

- cu prezenţa clonei majore leucocitare HPN ≥ 10% identificată prin imunofenotipare prin citometrie în flux conform ghidurilor internaţionale (cel puţin două dintre liniile hematopoietice eritrocitară, granulocitară şi monocitară utilizând cel puţin markerii FLAER, CD157 pentru monocite şi granulocite (ambii markeri obligatoriu), CD59 (pentru eritrocite).

- cu excluderea altor cauze de hemoliză intravasculară.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;

- Pacienţi cu infecţie neremisă cu Neisseria meningitidis.

- Pacienţi care nu sunt vaccinaţi în prezent împotriva Neisseria meningitidis, cu excepţia cazului în care urmează tratament profilactic cu antibiotice adecvate în decurs de 2 săptămâni după vaccinare;

- Crovalimabum nu este recomandat în timpul sarcinii decât dacă starea clinică a pacientei necesită tratament. Deoarece nu se cunoaşte dacă Crovalimabum se excretă în laptele uman şi nu poate fi exclus un risc pentru sugarul alăptat, trebuie luată în considerare întreruperea alăptării sau întreruperea tratamentului cu Crovalimabum, având în vedere beneficiul alăptării pentru sugar şi beneficiul tratamentului pentru mamă.

- Infirmarea HPN ca şi cauză pentru hemoliza intravasculară

- Lipsa criteriilor de anemie semnificativă cu deficit de organ şi/sau istoric de transfuzii

- Clona majoră HPN sub 10% (evaluată prin imunofenotipare prin citometrie în flux

- conform ghidurilor internaţionale menţionate la criteriile de includere)

IV. Tratament

Obiectivele tratamentului

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

- Prevenirea recăderilor, crizelor de hemoliză, necesarului transfuzional

- Pacientul trebuie sa completeze anexa 1la iniţierea tratamentului cu Crovalimabum

<u>Doze şi mod de administrare</u>

Tratamentul trebuie iniţiat sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul afecţiunilor hematologice.

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 injecţie subcutanată (în zilele 2, 8, 15 şi 22).

Doza de întreţinere se administrează începând cu ziua 29 şi este apoi administrată la interval de 4 săptămâni prin injectare subcutanată.

Dozele administrate se bazează pe greutatea corporală a pacientului, conform "Tabelul 1".

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

Tabelul 1. Schema terapeutică pentru Crovalimabum în funcţie 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 şi 22	*340 mg (subcutanat)*	*340 mg (subcutanat)*
Doză de întreţinere	*Ziua 29 şi Q4Wa ulterior*	*680 mg (subcutanat)*	*1020 mg (subcutanat)*

a Q4W = la interval de 4 săptămâni

Mod de administrare

Crovalimabum se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă (prima doză) şi sub formă de injecţie subcutanată (dozele ulterioare).

Administrarea intravenoasă: Crovalimabum trebuie preparat pentru administrare intravenoasă utilizând o tehnică aseptică adecvată. Crovalimabum trebuie diluat şi administrat de către un profesionist din domeniul sănătăţii sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 60 minute ± 10-minute (1000 mg) sau de 90 minute ± 10 minute (1500 mg). Crovalimabum nu trebuie administrat prin injectare intravenoasă rapidă sau în bolus. Perfuzia cu Crovalimabum poate fi încetinită sau întreruptă dacă pacientul dezvoltă o reacţie asociată perfuziei. Perfuzia trebuie oprită imediat dacă pacientul prezintă o reacţie de hipersensibilitate gravă.

Administrarea subcutanată: Crovalimabum trebuie utilizat nediluat şi trebuie preparat utilizând o tehnică aseptică adecvată. Se recomandă injectarea Crovalimabum la nivelul abdomenului. În zona abdomenului, locurile de injectare trebuie alternate la fiecare injecţie. Injecţiile nu trebuie niciodată administrate în aluniţe, cicatrici sau zone în care pielea este sensibilă, cu echimoze, eritematoasă, indurată sau nu este intactă.

Administrarea de către pacient şi/sau persoana care îl îngrijeşte: După instruirea corespunzătoare asupra tehnicii de injectare subcutanată, pacientul îşi poate autoadministra Crovalimabum sau persoana care îl îngrijeşte poate administra Crovalimabum fără supravegherea unui profesionist din domeniul sănătăţii (PDS), dacă medicul curant stabileşte că acest lucru este adecvat.

Durata tratamentului

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

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

Dacă întreaga doză planificată sau doar o parte a dozei planificate de Crovalimabum este omisă, doza omisă sau restul dozei planificate trebuie administrată cât mai curând posibil, înainte de ziua în care trebuie utilizată următoarea doză programată. Doza următoare trebuie administrată apoi în ziua programată obişnuită pentru administrare. A nu se utiliza o doză dublă sau a nu se administra o doză mai mare decât cea prescrisă în aceeaşi zi, pentru a compensa doza uitată.

Modificarea dozei

Modificarea dozei de întreţinere este necesară dacă se modifică greutatea corporală a pacientului cu 10% sau mai mult, pentru a fi în mod consecvent mai mare sau mai mică de 100 kg în timpul tratamentului (vezi Tabelul 1 pentru doza recomandată). În consecinţă, greutatea corporală a pacientului trebuie monitorizată periodic şi permanent, după caz.

- Nu este necesară ajustarea dozei de Crovalimabum la pacienţii copii şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani sau peste şi greutate corporală ≥ 40 kg. Siguranţa şi eficacitatea Crovalimabumului la copii cu vârsta sub 12 ani şi la copii cu greutatea corporală < 40 kg nu au fost încă stabilite.

- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani, deşi experienţa privind utilizarea Crovalimabumului la pacienţii vârstnici în studiile clinice este limitată

Precauţii speciale

Reacţiile adverse sunt prezentate în "Tabelul 2" în funcţie de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe. Categoria corespunzătoare de frecvenţă pentru fiecare reacţie adversă se bazează pe următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1 000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10 000 şi < 1/1 000), foarte rare (< 1/10 000). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tabelul 2: Reacţii adverse la pacienţii trataţi cu Piasky

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe	***Reacţii adverse (MedDRA)***	***Categorie frecvenţă***
Infecţii şi infestări	***Infecţie a căilor respiratorii superioare***	***Foarte frecvente***
	Pneumonie	***Frecvente***
	Infecţie a căilor respiratorii	
	Infecţie de tract urinar	
	Rinofaringită	

	Sepsis	***Mai puţin frecvente***
	Şoc septic	
	Bacteriemie	
	Pielonefrită	
Tulburări ale sistemului imunitar	***Reacţii de tip III mediate de complexe imune***	***Foarte frecvente***
	Hipersensibilitate	***Frecvente***
Tulburări ale sistemului nervos	***Cefalee***	***Foarte frecvente***
Tulburări gastro-intestinale	***Durere abdominală***	***Frecvente***
	Diaree	
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	***Erupţii cutanate***	***Frecvente***
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	***Artralgie***	***Frecvente***
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	***Pirexie***	***Foarte frecvente***
	Astenie	***Frecvente***
	Fatigabilitate	
	Reacţie la locul injecţiei	***Mai puţin frecvente***
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate	***Reacţie asociată perfuziei***	***Foarte frecvente***
	Reacţie asociată injecţiei	***Frecvente***

V. Întreruperea tratamentului

HPN este o boală cronică şi se recomandă continuarea tratamentului cu Crovalimabum pe parcursul vieţii pacientului. Dacă pacienţii cu HPN trebuie să întrerupă tratamentul cu Crovalimabum, aceştia ar trebui să fie monitorizaţi atent pentru semne şi simptome de hemoliză, identificate prin creşterea LDH, scăderea bruscă a hemoglobinei, sau reapariţia simptomelor cum ar fi oboseala, hemoglobinuria, durerile abdominale, dificultăţi de respiraţie (dispnee), evenimente vasculare adverse majore (inclusiv tromboză), disfagie sau disfuncţie erectilă. Monitorizaţi orice pacient care trebuie să întrerupă Crovalimabum timp de cel puţin 16 săptămâni pentru a detecta hemoliza şi alte reacţii. Dacă apar semne şi simptome de hemoliză după întreruperea tratamentului, inclusiv LDH crescut, luaţi în considerare reluarea tratamentului cu Crovalimabum.

- Reacţii de hipersensibilitate severe.
- Reacţii severe legate de locul perfuzie sau injectare
- Infecţii severe sau agravarea unei infecţii sistemice;
- Pierderea eficacităţii (ex. hemoliză intravasculară persistentă)
- Decizia pacientului.

VI. Prescriptori

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau pediatrie.

Compania Roche România SRL solicită evaluarea în vederea includerii unui nou grup populațional, reprezentat de pacienții tratați anterior cu un inhibitor C5, astfel încât rambursarea medicamentului Piasky să acopere toate categoriile de pacienți prevăzute în autorizația de punere pe piață. Conform autorizației de punere pe piață, *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.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca *includerea în cadrul aceleași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui* ***segment populațional nou****, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale[…]*

Criteriile pentru adăudarea unui DCI compensat sunt redate în Tabelul nr. 1 din OMS 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	***Criterii***	***Detalii***
1.	***Crearea adresabilităţii pentru pacienţi***	***Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianţa la tratament a unor categorii de pacienţi, segmente populaţionale sau stadii de boală.***
2.	***Dovada compensării în ţările UE şi Marea Britanie***	***Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puţin trei state membre ale Uniunii Europene şi Marea Britanie şi menţinerea unei abordări unitare.***
3.	*Analiza de impact financiar*	*Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.*

Notă:

1. „Pentru situaţiile de adăugare pentru o altă concentraţie sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiaşi indicaţii cu concentraţia sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situaţiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentraţia sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”

2. „În vederea emiterii deciziei de ***adăugare*** *în Listă de către ANMDMR, pentru un* ***segment sau grup populaţional nou****/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată,* ***trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 şi 2 din tabelul nr. 1,*** *iar pentru situaţia descrisa la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”*

2.1 Crearea adresabilității pentru pacienți

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN)

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o afecțiune hematologică rară, dobândită, cronică și care poate pune viața în pericol, caracterizată prin anemie secundară hemolizei. Boala este determinată, în majoritatea cazurilor, de o mutație somatică a genei PIGA la nivelul celulelor stem hematopoietice. Debutul este adesea insidios. Deși au fost descrise cazuri de remisiune spontană, evoluția bolii este, în general, cronică și progresivă.

Hemoliza poate determina numeroase consecințe debilitante, precum oboseala severă, dureri toracice și dependență de transfuzii, toate acestea contribuind la deteriorarea calității vieții. În absența tratamentului, HPN poate conduce la complicații severe, potențial letale. Evenimentele trombotice reprezintă principala cauză a complicațiilor severe și a mortalității la pacienții cu HPN.

HPN necesită tratament pe tot parcursul vieții. Obiectivul terapiei este controlul hemolizei mediate de sistemul complementului și, implicit, ameliorarea anemiei.

Epidemiologie

HPN poate afecta în egală măsură bărbații și femeile, deși poate exista o ușoară predominanță în rândul femeilor. HPN nu prezintă o predispoziție clară în funcție de rasă sau etnie.

Incidența anuală a HPN este estimată la până la 0,6 cazuri la 100.000 de persoane. Totuși, această valoare poate fi mai mare, deoarece boala rămâne nediagnosticată la persoanele cu simptomatologie redusă sau atunci când diagnosticul este mascat de afecțiuni concomitente.

Prevalența HPN este estimată la 1-2 cazuri la 100.000 de persoane în populația generală. Se estimează că, în total, în Statele Unite, Europa și Japonia, există aproximativ 10.000 de pacienți cu această boală.

Deși HPN poate apărea la orice vârstă, vârsta tipică de debut este între 30 și 40 de ani. Copiii pot dezvolta, de asemenea, HPN, însă aceasta este rară, boala afectând predominant adolescenții. Potrivit unei analize din 2017 care a inclus 4.948 de pacienți înscriși în Registrul Internațional HPN, vârsta mediană la diagnostic a fost de 36 de ani (interval: 24-53 de ani). În plus, doar 4,2% dintre pacienții din acest registru aveau vârsta sub 18 ani, iar vârsta mediană la înscriere pentru pacienții pediatrici a fost de 14 ani (minim: 1 an; maxim: 17 ani).

Caracteristici biologice, etiologie și patogeneză

Evoluția naturală a pacienților cu HPN este foarte variabilă. Boala poate apărea de novo sau se poate dezvolta pe fondul unei anemii aplastice (AA) dobândite. Nu există o schemă de clasificare universal acceptată, însă Grupul Internațional de Interes pentru HPN (IPIG) a propus clasificarea bolii în trei categorii:

- HPN clasică, în care pacienții prezintă manifestări clinice de hemoliză sau tromboză;
- HPN asociată afecțiunilor primare ale măduvei osoase, cum ar fi anemia aplastică sau sindroamele mielodisplazice;
- HPN subclinică, în care pacienții prezintă o proporție redusă de clone HPN, dar fără dovezi clinice sau de laborator de hemoliză ori tromboză.

Pacienții cu HPN hemolitică tind să prezinte valori aproape fiziologice ale trombocitelor și neutrofilelor, niveluri ale lactat-dehidrogenazei (LDH) de peste două ori limita superioară a valorilor normale (indicative pentru hemoliza intravasculară [IVH]), o măduvă osoasă normocelulară, un număr crescut de reticulocite și o populație relativ mare (de regulă >50%) de granulocite HPN. În schimb, pacienții cu HPN asociată anemiei aplastice (AA dobândită cu o proporție mică până la moderată de clone HPN) prezintă pancitopenie severă. Aceștia au de regulă

măduvă osoasă hipocelulară, valori relativ scăzute ale numărului absolut de reticulocite (ARC) și un procent redus de granulocite HPN.

HPN este o afecțiune dobândită, determinată de mutații genetice în gena PIGA (*Phosphatidylinositol N-acetylglucosaminyl-transferase subunit A*), care codifică o glicoproteină esențială pentru ancorarea la membrana celulară a anumitor proteine de suprafață. La pacienții cu HPN, celulele sanguine sunt deficitare în proteine ancorate prin glicozilfosfatidilinozitol (GPI), inclusiv CD55 și CD59, care au rol de reglare a sistemului complementului. Deficitul acestor proteine determină hemoliză ca urmare a activării necontrolate a complementului împotriva celulelor sanguine.

Fiziopatologia HPN implică activarea necontrolată a sistemului complementului, care determină atât hemoliză intravasculară (IVH), cât și hemoliză extravasculară (EVH). Activarea necontrolată a complementului conduce la IVH prin intermediul complexului de atac membranar dependent de componenta C5 și la EVH prin acumularea fragmentelor C3 pe suprafața eritrocitelor.

Tablou clinic, diagnostic

Pacienții cu HPN prezintă o morbiditate semnificativă, incluzând evenimente vasculare majore, precum tromboembolismul, boala cronică de rinichi, hipertensiunea pulmonară, fatigabilitatea, disfagia, durerea abdominală, dispneea, durerea toracică și disfuncția erectilă.

Pacienții cu HPN prezintă grade variabile de hemoliză, în funcție de severitatea insuficienței măduvei osoase, dimensiunea clonei HPN și gradul de activare a sistemului complementului, toți acești factori putând varia în timp la același pacient. Analize retrospective au arătat că, în ciuda celui mai bun tratament suportiv disponibil, rata de supraviețuire la 10 ani a pacienților cu HPN a variat de la aproximativ 50% pentru pacienții diagnosticați la mijlocul secolului al XX-lea la peste 70% în perioade mai recente.

Tromboembolismul reprezintă principala cauză de mortalitate la pacienții cu HPN, fiind responsabil pentru până la 67% dintre decesele cu cauză cunoscută.

Există date limitate privind afecțiunile asociate la pacienții cu HPN. Un studiu realizat în Regatul Unit, care a inclus 774 de pacienți cu HPN, a raportat următoarele comorbidități și prevalența acestora: anemie aplastică (44%), sindroame mielodisplazice (24%), citopenii (7%), leucemie acută (4%), neoplasme mieloproliferative (2%) și tromboză asociată cu citopenie (2%).

Management

Opțiunile terapeutice disponibile pentru pacienții cu HPN diferă semnificativ în funcție de țară sau regiune geografică. Principalele clase de tratament sunt inhibitorii complementului care țintesc componenta C5, precum eculizumab și ravulizumab.

Au fost autorizate noi medicamente, precum:

- 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 alogenic de celule stem hematopoietice (HSCT) reprezintă o opțiune cu potențial curativ disponibilă în anumite țări, însă este asociat cu riscuri semnificative. În țările în care intervențiile terapeutice menționate anterior nu sunt disponibile, managementul pacienților se bazează în principal pe tratamentul suportiv.

Tratamentul HPN este simptomatic și suportiv atunci când alte opțiuni terapeutice nu sunt disponibile sau nu sunt recomandate, în funcție de vârsta pacientului, starea generală de sănătate, prezența afecțiunilor asociate, severitatea HPN și gradul insuficienței medulare. Măsurile de tratament suportiv pot include administrarea de glucocorticoizi pentru reducerea hemolizei, transfuzii de sânge și suplimente cu fier pentru tratamentul anemiei și/sau anticoagulante pentru prevenirea episoadelor trombotice.

În plus, la pacienții cu HPN și diferite grade de afectare a măduvei osoase pot fi administrate terapii imunosupresoare, androgeni sau factori de creștere hematopoietici. Aceste abordări de tratament suportiv nu modifică fiziopatologia bolii și sunt asociate cu riscuri importante în cazul utilizării cronice. Administrarea pe termen lung a glucocorticoizilor este asociată cu complicații infecțioase și reacții adverse multisistemice dependente de doză și durata tratamentului, iar alte terapii imunosupresoare sunt, de asemenea, asociate cu un risc crescut de infecții. În plus, comparativ cu tratamentul cu inhibitori ai C5, tratamentul suportiv nu este de așteptat să îmbunătățească supraviețuirea pacienților cu HPN.

Prin Decizia de punere în aplicare a Comisiei nr. C(2024)6047 (final) /22.08.2024, de acordare a autorizaţiei de introducere pe piaţă 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.*

Cererea de autorizare a punerii pe piață pentru crovalimab pentru tratamentul pacienților adulți și pediatrici cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) s-a bazat în principal pe rezultatele primare ale studiului pivot de fază III BO42162 (COMMODORE 2), efectuat la pacienți cu HPN care nu au fost tratați anterior cu inhibitori ai complementului.

Datele de susținere au provenit din alte 3 studii suplimentare:

- **Studiul YO42311 (COMMODORE 3)** – studiu de fază III, cu un singur braț de tratament, efectuat la pacienți care nu au fost tratați anterior cu inhibitori ai complementului, desfășurat exclusiv în China.
- **Studiul BO42161 (COMMODORE 1)** – studiu de fază III, randomizat, controlat activ, efectuat la pacienți aflați deja în tratament cu **eculizumab**. **Au fost incluse, de asemenea, cohorte suplimentare mici de pacienți tratați anterior cu ravulizumab, în brațul C necontrolat.**
- **Studiul BP39144 (COMPOSER)** – studiu de fază I/II de evaluare a dozelor, efectuat la pacienți fără tratament anterior cu inhibitori ai complementului și la pacienți aflați deja în tratament cu eculizumab. Acest studiu a fost un studiu în 4 părți, care a evaluat tolerabilitatea crovalimabului la voluntari sănătoși și a permis stabilirea schemei de administrare utilizate ulterior în cele 3 studii de fază III menționate anterior.

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 (COMMODORE 2, BO42162) și susținute de dovezi clinice din două studii suplimentare de fază III (COMMODORE 3, YO42311 și COMMODORE 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. Pacienții eligibili au prezentat o activitate crescută a bolii la selecție, demonstrată de valoare a LDH ≥2 × 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 eritrocitară (pRBC) din cauza HPN.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de cea mai recentă valoare a LDH (≥ 2 până la ≤ 4 × LSN sau >4 × 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)**	**Eculizumab (N = 69)**
Vârsta (ani) la diagnosticarea HPN		
Medie (AS) Mediană (interval)	35,8 (15,5) 31,0 (11,5 – 74,7)	37,4 (16,4) 32,1 (11,2 - 76,8)
Vârsta (ani) la prima administrare a tratamentului de studiu*		
Medie (AS) Mediană (interval)	40,5 (15,2) 36,0 (18 – 76)	41,9 (16,0) 38,0 (17 – 78)
< 18 ani (n, %) 18 – 64 ani (n, %) ≥ 65 ani (n, %)	0 122 (90,4%) 13 (9,6%)	2 (2,9%) 58 (84,1%) 9 (13,0%)
Greutate		
40 < 100 kg (n, %) ≥ 100 kg (n, %)	131 (97,0%) 4 (3,0%)	66 (95,7%) 3 (4,3%)
Sex		
Bărbați, n (%) Femei, n (%)	77 (57,0%) 58 (43,0%)	35 (50,7%) 34 (49,3%)
Valorile LDH la momentul inițial (x LSN)		

Mediană (interval)		
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, %) Tratament imunosupresor (n, %)	 35 (25,9%) 46 (34,1%) 23 (17,0%)	 17 (24,6%) 25 (36,2%) 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.

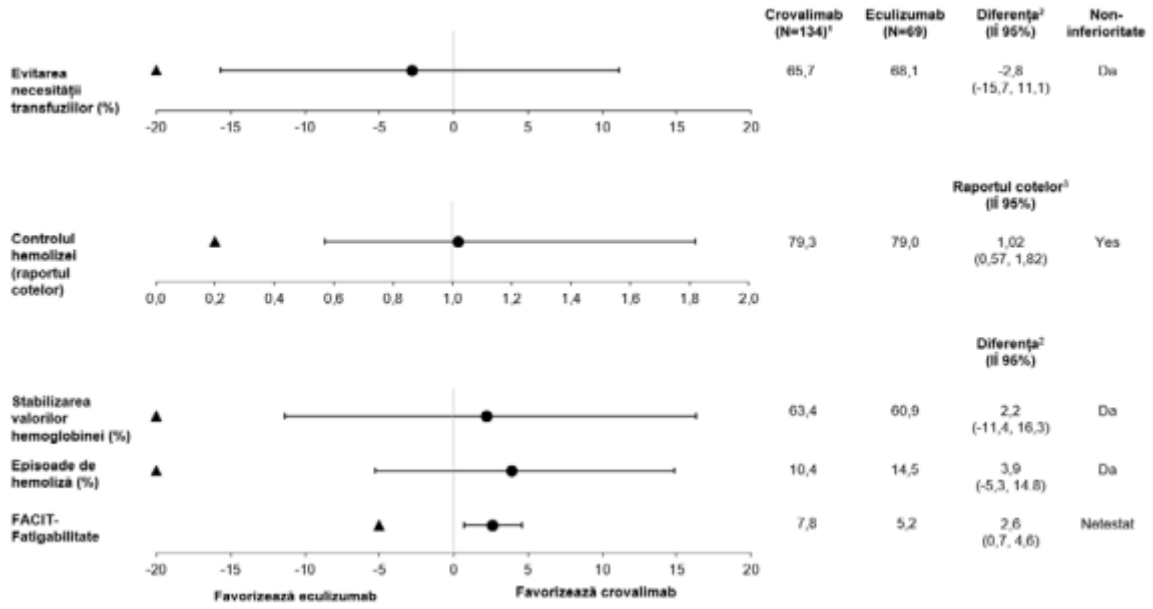
* Doi pacienți adolescenți (ambii cu vârsta de 17 ani) au fost randomizați în brațul de tratament cu eculizumab înainte de deschiderea brațului descriptiv separat pentru copii și adolescenți. Ambii pacienți au trecut la crovalimab în perioada de extensie, după încheierea perioadei de tratament primar;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

** 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

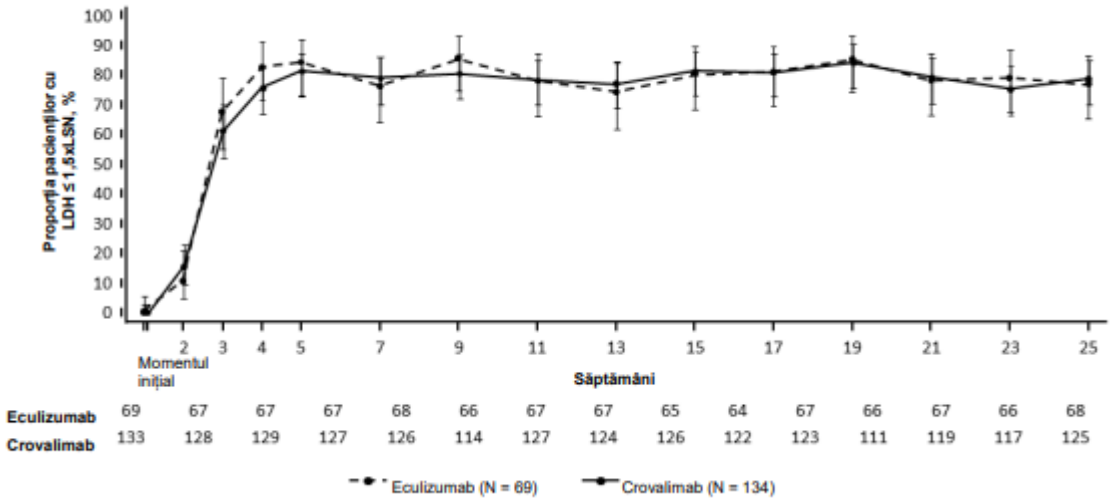
proporția medie de pacienți cu valori ale LDH ≤ 1,5 x LSN din săptămâna 5 până în săptămâna 25; și proporția de pacienți la care s-a evitat transfuzia, definiți ca pacienți fără transfuzii de pRBC, de la momentul inițial până în săptămâna 25. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus 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 ≤ 1,5 x 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. IÎ = 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: Proporția de pacienți cu valori ale LDH ≤ 1,5 × LSN de la momentul inițial până în săptămâna 25, cu IÎ 95 % (COMMODORE 2, populația pentru analiză primară)



<u>Studii la pacienții cu HPN tratați anterior cu terapie cu inhibitori ai complementului C5</u>

COMMODORE 1 (Studiul BO42161) – pacienți randomizați care trec de 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 ≤ 1,5 × 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 × LSN (interval: 0,6-1,7) pentru crovalimab și de 0,96 × 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% [IÎ 95%: 86,6-96,4] pentru pacienții randomizați la tratamentul cu crovalimab și de 93,7% [IÎ 95%: 87,3-97,0] pentru pacienții randomizați la tratamentul cu eculizumab. Evitarea necesității transfuziei a fost observată la 79,5% [IÎ 95%: 63,1-90,1] dintre pacienții randomizați la tratamentul cu crovalimab și la 78,4% [IÎ 95%: 61,3-89,6] dintre pacienții randomizați la tratamentul cu eculizumab.

COMMODORE I (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 ≤ 1,5 × 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% [IÎ 95%: 96,2, 99,5] și respectiv 95,3% [IÎ 95%: 89,5, 97,9]. Evitarea necesității transfuziei a fost observată la 80,0% [IÎ 95%: 58,70, 92,39] și la 86,2% [IÎ 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% [IÎ 95%: 89,11, 98,43] s-a menținut controlul hemolizei și la 57,9% [IÎ 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 ≤ 1,5 x 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.

NOTA

Studiul COMMODORE 1 a avut și un braț C, nerandomizat, unde subiecții au primit crovalimab timp de 24 de săptămâni.

Brațul C a fost o cohortă descriptivă, care a inclus:

- pacienți pediatrici (n=1);
- pacienți tratați anterior cu ravulizumab (n= 21);
- pacienți tratați cu eculizumab la doze mai mari decât cele aprobate (n=10);
- pacienți cu polimorfisme ale C5 și control deficitar al hemolizei sub eculizumab sau ravulizumab (n=6).

Pacienții din cohortele brațului C trebuiau să aibă un nivel al LDH ≤2×LSN la screening, cu excepția pacienților cu polimorfism C5, pentru care era necesar un control deficitar al hemolizei sub tratament cu eculizumab sau ravulizumab, conform evaluării investigatorului.

Pacienții care au trecut de la ravulizumab au prezentat o eficacitate aparent similară cu cea observată la pacienții care au trecut de la eculizumab în brațul B de tip switch al studiului pivot și în brațul A al studiului BO42161. La pacienții care au trecut de la doze mai mari de eculizumab, s-au observat estimări punctuale mai reduse ale eficacității (posibil indicând o boală dificil de tratat).

Un beneficiu clinic a fost observat, de asemenea, la pacienții cu polimorfism C5, ceea ce este încurajator având în vedere că acești pacienți ar fi putut avea un control deficitar al hemolizei în timpul tratamentului cu eculizumab sau ravulizumab.

Cu toate acestea, numărul pacienților din fiecare cohortă a fost foarte redus, iar datele prezentate sunt considerate doar descriptive.

Deși indicația terapeutică autorizată nu exclude în mod explicit pacienții cu răspuns insuficient sau cu pierderea răspunsului terapeutic la eculizumab sau ravulizumab, programul de dezvoltare clinică al crovalimabului nu a furnizat dovezi clinice robuste care să susțină eficacitatea acestuia la această subpopulație. Pacienții cu boală

activă în pofida tratamentului cu inhibitori ai componentei complementului 5 (C5) nu au fost incluși în mod reprezentativ în studiile pivotale, cu excepția unei cohorte nerandomizate, de dimensiuni foarte reduse (n=6), alcătuită din pacienți cu polimorfism C5 și control deficitar al hemolizei, ale cărei rezultate au fost considerate de CHMP ca având caracter exploratoriu și descriptiv. În consecință, dovezile disponibile sunt insuficiente pentru a demonstra un beneficiu clinic al crovalimabului la pacienții care nu răspund sau care își pierd răspunsul terapeutic la tratamentul cu eculizumab sau ravulizumab.

2.2 Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul Piasky este rambursat pentru indicaţia 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 8 țări: state membre ale Uniunii Europene: Belgia, Croația, Danemarca, Germania, Italia, Polonia, Spania și în Marea Britanie.

Costul terapiei prezentat în scop informativ

Calculul costului terapiei cu Piasky 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 injectare 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 Piasky trebuie administrată intravenos în momentul următoarei administrări programate a inhibitorului de complement.

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)

[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 Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă.

Cost tratament cu prima doză de încărcare, administrată intravenos: 3 fl. x PAM/UT (lei)= 3 x 50.186,13 lei = 150.558,39 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 50.186,13 lei= 200.744,52 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 50.186,13 lei= 1.304.839,38 lei.

Cost total terapie cu Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă, în primul an de tratament, pentru pacienții cu greutatea ≥ 40 kg până la <100 kg: 150.558,39 lei + 200.744,52 2 lei + 1.304.839,38 lei= 1.656.142,29 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 terapie cu Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă/ an, începând cu anul 2 de tratament, pentru pacienții cu greutatea ≥ 40 kg până la <100 kg: 26 fl. x PAM/UT (lei)= 26 x 50.186,13 lei= 1.304.839,38 lei.

Pentru pacienți cu greutatea ≥ 100 kg

Pentru prima doză 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 50.186,13 = 250.930,65 lei.

Pentru cele 4 doze de încărcare administrate subcutabat 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 50.186,13 lei= 200.744,52 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 50.186,13 lei= 1.957.259,07 lei.

Cost total terapie cu Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă, în primul an de tratament, pentru pacienții cu greutatea ≥ 100 kg: = 250.930,65 lei + 200.744,52 lei + 1.957.259,07 lei = 2.408.934,24 lei.

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

Cost terapie cu Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă/an, începând cu anul 2 de tratament pentru pacienții cu greutatea ≥ 100 kg: 39 fl x PAM/UT (lei)= 39 x 50.186,13 lei= 1.957.259,07 lei.

Compania a estimat că în România există o populație teoretică de aproximativ 190-380 pacienți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă la nivel național și aproximativ 20-30 cazuri noi diagnosticate anual. Doar o parte dintre acești pacienți dezvoltă forme clinice caracterizate prin hemoliză semnificativă și necesită tratament cu inhibitori ai complementului C5. Compania precizează că în România, doar 12 pacienți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) primesc tratament prin Programul Național de Boli Rare (morbiditate diagnosticată). Acest număr este mult mai mic decât cel al persoanelor care ar suferi, teoretic, de această boală conform statisticilor medicale(morbiditate reală).

3. CONCLUZIE

- În hemoglobinuria paroxistică nocturnă, controlul hemolizei și prevenirea complicațiilor trombotice impun inhibarea continuă a componentei C5 a sistemului complement.
- Comparativ cu inhibitorii C5 administrați intravenos (eculizumab și ravulizumab), crovalimab oferă avantajul administrării subcutanate în volum redus, cu posibilitatea autoadministrării după instruirea pacientului sau a aparținătorului. Acest mod de administrare poate reduce necesitatea prezentării periodice în unități medicale pentru efectuarea perfuziilor intravenoase, diminuând povara tratamentului și crescând flexibilitatea terapeutică. Comparativ cu eculizumab, crovalimabul necesită administrare mai rară (la fiecare 4 săptămâni versus la fiecare 2 săptămâni). În raport cu ravulizumab, avantajul constă în calea de administrare subcutanată și posibilitatea autoadministrării, deși ravulizumab are un interval de administrare mai lung (la fiecare 8 săptămâni).
- **Deși indicația terapeutică autorizată nu exclude în mod explicit pacienții cu răspuns insuficient sau cu pierderea răspunsului terapeutic la eculizumab sau ravulizumab, dovezile disponibile sunt insuficiente pentru a demonstra un beneficiu clinic al crovalimabului la pacienții care nu răspund sau care își pierd răspunsul terapeutic la tratamentul cu eculizumab sau ravulizumab.**

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.*
- *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***",**

întrunește criteriile de adăugare în *Lista* *care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate,* în Sublista C, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, P6.30: *Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa) şi hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN).*

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea 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.*
- *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.*

Referințe bibliografice:

1. RCP Piasky, INN-Crovalimab
2. Epar Piasky, INN-Crovalimab
3. Decizia dec 163392 ro.pdf
4. HG nr. 720/2008
5. OMS/CNAS 564/499/2021

Raport finalizat în data de: 03.08.2026

Șef Serviciu SETS
Farm. Sp. Octavian Matei