



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: AVACOPAN

INDICAȚIA: *în asociere cu o schemă terapeutică cu rituximab sau ciclofosamidă, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu granulomatoză severă, cu poliangeită activă (PAG) sau poliangeită microscopică (PAM)*

Data depunerii dosarului

28.03.2024

Număr dosar

10297

PUNCTAJ: 70

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: AVACOPAN

1.2. DC: Tavneos 10 mg capsule tari

1.3. Cod ATC: L04AJ05

1.4. Data eliberării APP: 11.01.2022

1.5. Deținătorul de APP: Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma, France

1.6. Tip DCI: orfană

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

Forma farmaceutică	capsule tari
Concentrație	10 mg
Calea de administrare	orală
Marime ambalaj	cutie cu un flacon DIN peid x 180 capsule

1.8. Preț conform avizului Ministerului Sănătății nr. AR5791/28.03.2024, pentru Tavneos:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	30081,06 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	167,117 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Tavneos (1):

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tavneos, în asociere cu o schemă terapeutică cu rituximab sau ciclofosamidă, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu granulomatoză severă, cu poliangeită activă(PAG) sau poliangeită microscopică (PAM)	<p><i>Doza recomandată</i> este de 30 mg de Tavneos (3 capsule tari a câte 10 mg fiecare) administrate pe cale orală de două ori pe zi, dimineața și seara, împreună cu alimente.</p> <p>Tavneos trebuie administrat în asociere cu rituximab sau ciclofosamidă, după cum urmează:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab timp de 4 săptămâni, doze administrate intravenos sau, • Ciclofosamidă cu administrare intravenoasă sau orală timp de 13 sau 14 săptămâni, urmată de administrarea orală de azatioprină sau micofenolat mofetil și • Glucocorticoizi administrați conform indicațiilor clinice 	N.A.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Avacopanul nu a fost studiat la subiecți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C) și, prin urmare, nu este recomandat pentru utilizare la aceste grupuri de pacienți.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pe baza funcției renale.

Avacopanul nu a fost studiat la pacienți cu vasculită asociată anticorpilor citoplasmatici antineutrofilici (ANCA) cu o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) mai mică de 15 ml/min/1,73 m² care fac dializă sau care au nevoie de dializă ori schimb de plasmă.

Boala severă manifestată ca hemoragie alveolară

Avacopan nu a fost studiat la pacienții cu boală severă manifestată ca hemoragie alveolară.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea avacopanului la adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani) nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8 și pct. 5.1, conform RCP-ului, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele. Siguranța și eficacitatea avacopanului la copii cu vârsta mai mică de 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

2. GENERALITĂȚI CU PRIVIRE LA GRANULOMATOZA SEVERA, POLIANGEITA ACTIVA(PAG), ȘI POLIANGEITA MICROSCOPICA (PAM)

Vasculita asociată cu autoanticorpul citoplasmatic antineutrofil (ANCA) (AAV) reprezintă un grup de tulburări inflamatorii care afectează în principal vasele de sânge de dimensiuni mici până la mijlocii, care includ granulomatoza cu poliangeită (PAG), poliangeita microscopică (PAM) și alte vasculite.

Granulomatoza cu poliangeită (PAG) este o vasculită sistemică necrozantă, care afectează vasele de sânge de dimensiuni mici și mijlocii și este adesea asociată cu ANCA citoplasmatică. Din anul 1937, când granulomatoza cu poliangeită (PAG), care a fost cunoscută anterior cu denumirea de granulomatoză Wegener, a fost descrisă pentru prima dată de către Friedrich Wegener, iar începând cu 1980 când au fost identificați anticorpii citoplasmatici antineutrofili (ANCA), s-au făcut progrese considerabile în ceea ce privește diagnosticul, fiziopatologia acestei și tratamentul bolii. La unii pacienți, combinația de caracteristici clinice sugestive și prezența colorației citoplasmatică ANCA și/sau anti-PR3 pot fi suficiente pentru a face diagnosticul de PAG și inițierea tratamentului.

Colegiului American de Reumatologie (ACR; 1990), PAG este definită prin prezența a cel puțin 2 dintre urmând 4 criterii:

- 1) afectarea sinusurilor;
- 2) radiografia pulmonară noduli, un infiltrat pulmonar fix sau cavități;
- 3) sediment urinar cu hematurie sau ghips de celule roșii;
- 4) granuloame histologice în interior o arteră sau în zona perivasculară a unei artere sau arteriole.



PAG se caracterizează prin leziuni inflamatorii granulomatoase și necrozante localizate în principal în căile respiratorii superioare și inferioare și este adesea asociată cu glomerulonefrita pauci-imună, care poate fi rapid progresivă.

Incidența sa anuală este raportată a fi între 5 și 10 cazuri/1.000.000 de populație și rar întâlnită la copii și adulți tineri. Remisiunea apare la 85–90% dintre pacienții tratați. Rata de recădere în 5 ani este de 50%. Riscul de mortalitate este secundar stenozei subglotice, glomerulonefritei cu progresie rapidă sau afectării sistemului respirator.

Deși etiologia sa rămâne în mare parte necunoscută, au fost sugerate câteva teorii legate de predispoziția genetică, factorii de mediu declanșatori sau implicarea agenților infecțioși.

Patologia se caracterizează prin dezvoltarea unei vasculite sistemice generale, necrozante și a unui model de inflamație granulomatoasă în peretele vasului și spațiul subendotelial. De obicei afectează tractul respirator și rinichii; din acest motiv se utilizează în mod clasic acronimul ELK (E—ear, nose and throat implication; L—pulmon implication; K—kidney involvement).

În Europa, PAG pare să fie mai frecventă în țările nordice. În nordul Europei incidența anuală este de aproximativ 10 cazuri la un milion de locuitori. PAG apare la pacienții cu vârsta cuprinsă între 45 și 60 de ani cu frecvență similară la ambele sexe.

Goldman și Churg au propus în 1954 un criteriu util pentru diagnosticarea afecțiunii: (1) prezența granulomului în căile aeriene superioare; (2) vasculită necrozantă; (3) glomerulonefrita.

PAG este considerată în mod tradițional o boală cu predilecție pentru afectarea renală și pulmonară.

Clinic, pacientul se plânge de un spectru larg de manifestări. Pot prezenta forme limitate, care implică una sau două zone ELK, sau o formă severă, generalizată, datorată afecțiunii mai multor sisteme de organe (febră, durere acută, stare de rău severă, slăbiciune) dacă nu sunt tratate. Afectarea renală poate fi suspectată dacă pacientul are hematurie, proteinurie sau un polimorfism celular pe citologia urinară și se poate manifesta ca leziune renală acută, leziune renală cronică sau insuficiență renală.

Granulomatoza cu poliangeită poate avea și manifestări pulmonare, renale, cutanate, cardiovasculare și neurologice. PAG poate afecta orice parte a ochiului, iar implicarea orbitală poate fi primul și singurul semn al bolii. Simptomatologia oftalmologică este, de asemenea, nespecifică, dar de obicei sunt implicate segmentul anterior al ochiului și orbita, constând din episclerită, sclerită, conjunctivită, orbire și obstrucție nazolacrimonială. Potrivit lui Pakrou et al., implicarea oftalmică poate duce la morbiditate semnificativă și chiar orbire. O asociere remarcabilă între obstrucția nazolacrimonială și stenoza subglotică a fost raportată în literatură de Robinson și colab.

Conform criteriilor Chapel Hill revizuite în 2012, PAG este definită ca o *"inflamație granulomatoasă necrozantă a căilor respiratorii superioare și inferioare, cu vasculită necrozantă a vaselor de dimensiuni mici și*



mijlocii, adică a capilarelor, venelor, arteriolelor și arterelor". Glomerulonefrita necrozantă este frecventă, dar nu este esențială pentru clasificare. Această clasificare specifică faptul că inflamația granulomatoasă nu trebuie neapărat dovedită histologic și poate fi prezisă prin studii non-invasive. La unii pacienți, combinația de caracteristici clinice sugestive și prezența colorației citoplasmice ANCA și/sau anti-PR3 pot fi suficiente pentru a face diagnosticul de PAG și inițierea tratamentului. Este de preferat să aibă histologic dovezi totuși, mai ales că histologia renală este un factor de prognostic care determină abordarea terapeutică, în special pentru administrarea schimbului de plasmă.

Principalele caracteristici clinice implică tractul respirator superior și/sau inferior și rinichii. Manifestările urechilor, nasului și gâtului cu sinuzită recurentă și rinoree cu cruste sunt de obicei severe. Se văd frecvent noduli pulmonari, uneori excavați. Afectarea renală se caracterizează prin glomerulonefrită necrozantă rapid progresivă cu semilune extracapilare. Formele limitate de PAG afectează predominant tractul respirator superior, în timp ce formele generalizate de PAG includ manifestări renale și/sau hemoragie alveolară și/sau implicarea organelor vitale cu o stare generală alterată.

Recidivele în timpul PAG apar frecvent. Este de reținut faptul că la un sfert dintre pacienți afecțiunea recidivează în decurs de 2 ani de la diagnostic iar la peste jumătate recidivarea apare la 5 ani. Toate formele de PAG pot recidiva. Manifestările clinice iar organele implicate în recidivă pot diferi de cele prezente în momentul diagnosticării inițiale. Formele localizate la nivelul sferei ORL și/sau cu manifestări granulomatoase (pseudotumora orbitală, nodul pulmonar) recidivează mai frecvent decât formele sistemice cu afectare renală.

Combi-nația de medicamente imunosupresoare și corticosteroizi a transformat această boală de obicei fatală într-una în care 80% dintre pacienți obțin remisie. Cu toate acestea, în ciuda progresului terapeutic considerabil din ultimele decenii, recăderile rămân frecvente (50% la 5 ani), iar tratamentul de întreținere este acum principala provocare terapeutică.

PAG este o boală gravă, cu un rezultat aproape întotdeauna fatal în absența tratamentului. Din fericire, cu abordări terapeutice care au devenit din ce în ce mai standardizate și apariția de noi bioterapii, 90% dintre pacienți intră în remisie, iar rata de supraviețuire este de aproximativ 80% la 10 ani.

Tratamentul PAG se bazează pe o combinație de corticosteroizi și ciclofosamidă sau rituximab, care permite obținerea remisiunii în mai mult de 80% din cazuri. Azatioprina a fost cel mai utilizat tratament de întreținere, dar perfuziile de întreținere semianuale cu doze mici de rituximab scad și mai mult recidivele cu o siguranță acceptabilă. Cu toate acestea, recidivele apar în mai mult de 50% din cazuri. Una dintre cele mai mari provocări ale tratamentului este apariția reacțiilor adverse, a căror severitate și frecvență sunt adesea legate de cursul prelungit de tratament, care este greu de evitat.



3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Comisia Europeană la data de 19.11.2014, a desemnat ca produsul medicamentos "*(4-metil-3-trifluoro-metil-fenil) amida acidului piperidin 3- carboxilic{(2R,3S)-2-(4-ciclopentil-aminofenil)-1-(2-fluoro-6-metil-benzoil)}*" pentru indicația: "*Tratamentul poliangeitei microscopice*" și a fost înregistrată în registrul comunitar al medicamentelor cu nr. EU/3/14/1372.

Conform deciziei de punere în aplicare a comisiei C(2019)1620/21.2.2019 desemnarea produsului medicamentos "*(4-metil-3-trifluoro-metil-fenil) amida acidului piperidin 3-carboxilic{(2R,3S)-2-(4-ciclopentil-aminofenil)-1-(2-fluoro-6-metil-benzoil)}*" ca medicament orfan, înregistrată în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu nr. EU/3/14/1372 și deținută de ChemoCentryx Limited a fost transferată către Chemocentryx Ireland Limited.

Prin decizia de punere în aplicare a comisiei C(2020)7088/09.10.2020 desemnarea produsului medicamentos "*(4-metil-3-trifluoro-metil-fenil) amida acidului piperidin 3-carboxilic{(2R,3S)-2-(4-ciclopentil-aminofenil)-1-(2-fluoro-6-metil-benzoil)}*" ca medicament orfan, înregistrată în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu nr. EU/3/14/1372 și deținută de Chemocentryx Ireland Limited a fost transferată către Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France.

La data de 19.11.2014, a fost acordată de Comisia Europeană desemnarea de medicament orfan C(2014)8869 produsului medicamentos "*(4-metil-3-trifluoro-metil-fenil) amida acidului piperidin 3- carboxilic{(2R,3S)-2-(4-ciclopentil-aminofenil)-1-(2-fluoro-6-metil-benzoil)}*" este desemnat ca medicament orfan pentru indicația: "*Tratamentul granulomatozei cu poliangeită*". Acesta a fost înregistrată în registrul comunitar al medicamentelor cu nr. EU/3/14/1373.

Conform deciziilor de punere în aplicare a comisiei C(2019)1619/21.2.2019 și C(2020)7089/9.10.2020 desemnarea produsului medicamentos "*(4-metil-3-trifluoro-metil-fenil) amida acidului piperidin 3- carboxilic{(2R,3S)-2-(4-ciclopentil-aminofenil)-1-(2-fluoro-6-metil-benzoil)}*" ca medicament orfan, deținută de ChemoCentryx Limited au fost transferate pe rând către Chemocentryx Ireland Limited, apoi, respectiv către Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France.

4. LOCUL TAVNEOS ÎN STRATEGIA TERAPEUTICĂ PENTRU GRANULOMATOZA SEVERA, POLIANGEITA ACTIVA(PAG), RESPECTIV POLIANGEITA MICROSCOPICA (PAM)

Avacopanul este un antagonist selectiv al receptorului complementului 5a (C5aR1 sau CD88) și inhibă în mod competitiv interacțiunea dintre C5aR1 și anafilatoxina C5a. Blocarea specifică și selectivă a C5aR1 de către avacopan reduce efectele proinflamatorii ale C5a, care modifica activarea și migrarea neutrofilelor, scade aderarea la locurile de inflamație a vaselor mici de sânge și retragerea celulelor endoteliale vasculare cu creșterea permeabilității vasculare.

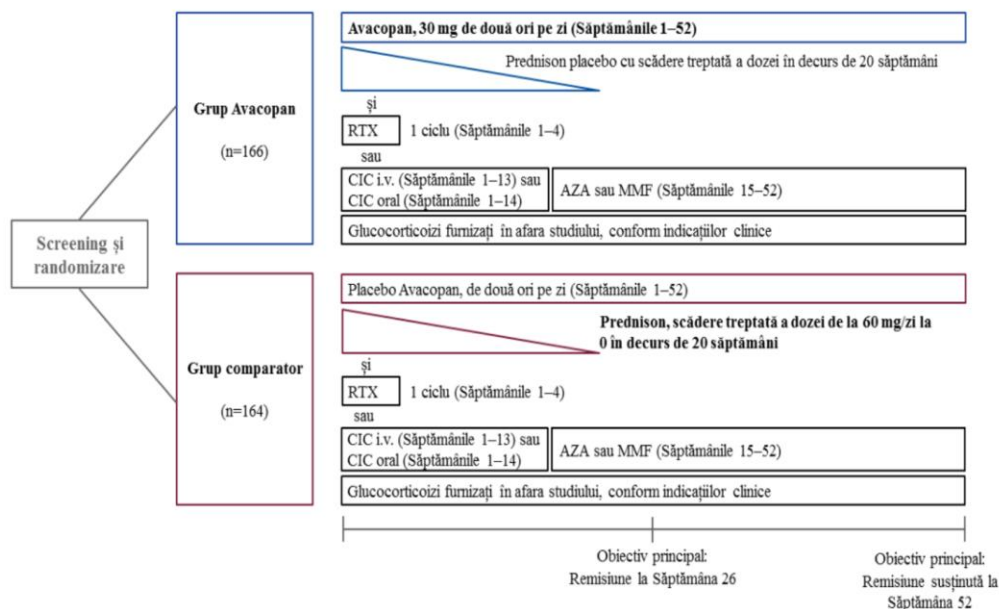
Managementul standard actual al AAV severă constă în continuare în terapia de inducere a remisiunii cu glucocorticoizi combinați cu rituximab sau, mai rar în prezent, ciclofosamidă. Mai multe studii au arătat că regimurile cu doze reduse de glucocorticoizi nu sunt inferioare cu regimurile mai grele utilizate anterior. Utilizarea Avacopan poate duce chiar la noi abordări terapeutice fără steroizi, cel puțin pentru unii pacienți selectați. Mai multe studii au arătat superioritatea rituximabului față de azatioprină sau metotrexat ca terapie de întreținere.

Nevoia medicală este în prezent acoperită parțial în managementul PAG, PAM severă și activă de tratanebele disponibile (corticosteroizi și imunosupresoare sau imunomodulatoare). Cu toate acestea, există o alternativă terapeutică eficientă și bine tolerate care permit consolidarea remisiunii, limitarea riscului de recidivă și obținerea de economii (reducerea dozelor) de corticosteroizi.

Eficacitate și siguranța clinică

Studiul ADVOCATE Un total de 330 de pacienți în vârstă de 13 ani sau mai mult cu granulomatoză cu poliangieită (PAG) (54,8%) sau poliangieită microscopică (PAM) (45,2%) au fost tratați în cadrul studiului pivot de fază 3, randomizat, cu copamrator activ, dublu-orb, cu mascarea formei farmaceutice, multicentric ADVOCATE timp de 52 de săptămâni. Structura studiului ADVOCATE este descrisă în Figura 1.

Figura 1 Structura studiului ADVOCATE



AZA = azatioprină; CIC = ciclofosamidă; i.v. = intravenos; MMF = micofenolat mofetil; RTX = rituximab.

Pacienții au fost randomizați într-un raport 1:1 la unul dintre cele două grupuri



• Grupul cu avacopan (N = 166): Pacienții au primit 30 mg de avacopan de două ori pe zi, timp de 52 de săptămâni, plus o schemă terapeutică de reducere treptată a dozei de placebo corespunzător prednisonului pe parcursul a 20 de săptămâni,

• Grupul de comparație (N = 164): Pacienții au primit placebo corespunzător avacopanului de două ori pe zi timp de 52 de săptămâni plus prednison (reduc de la 60 mg/zi la 0 pe parcursul a 20 de săptămâni).

Toți pacienții din ambele grupuri au primit scheme terapeutice imunosupresoare standard de:

• Rituximab la doza de 375 mg/m² pentru 4 doze administrate intravenos săptămânal, sau

• administrare intravenoasă de ciclofosamidă timp de 13 săptămâni (15 mg/kg până la 1,2 g la fiecare 2–3 săptămâni, iar apoi, începând cu săptămâna 15, administrare orală de azatioprină 1 mg/kg pe zi cu titrare până la 2 mg/kg zilnic (în locul azatioprinei a fost permisă administrarea de Micofenolat mofetil 2 g pe zi. Dacă micofenolatul de mofetil nu a fost tolerat sau nu a fost disponibil, micofenolatul de sodiu cu acoperire enterică poate începe la o doză țintă de 1.440 mg/zi), sau

• administrare orală de ciclofosamidă timp de 14 săptămâni (2 mg/kg zilnic), urmată de administrare orală de azatioprină sau micofenolat mofetil/sodiu începând cu săptămâna 15 (același regim de dozare ca și administrarea intravenoasă de ciclofosamidă).

Pentru prima perfuzie de rituximab s-au administrat 100 mg de metilprednisolon sau echivalent înainte de a începe perfuzia cu rituximab. A fost permisă premedicația cu glucocorticoizi pentru a doua, a treia și a patra perfuzie de rituximab.

Au fost permise reduceri ale dozelor sau ajustări ale ciclofosfamidei, azatioprinei și micofenolatului în vederea conformării cu abordările standard de maximizare a siguranței acestor produse medicinale.

Glucocorticoizii administrați în afara studiului, cu excepția cazului în care este strict necesar ca urmare a unei afecțiuni care necesită folosirea glucocorticoizilor (cum ar fi insuficiența suprarenală), au trebuit evitați într-o măsură cât mai mare în timpul studiului. Cu toate acestea, pacienții care au prezentat o agravare sau o recidivă a vasculitei asociate cu ANCA în timpul studiului au putut fi tratați cu o schemă terapeutică limitată de glucocorticoizi.

Pacienții au fost stratificați în momentul randomizării pentru a se obține un echilibru între grupurile de tratament pe baza a 3 factori:

- Vasculită asociată cu ANCA nou-diagnosticată sau recidivată,
- Vasculită asociată cu ANCA pozitivă la proteinază 3 (PR3) sau pozitivă la mieloperoxidază (MPO),
- Administrarea de rituximab intravenos, ciclofosamidă intravenos sau ciclofosamidă oral.

Scopul studiului a fost de a se determina dacă avacopanul ar putea oferi un tratament eficient pentru pacienții cu vasculită asociată cu ANCA, permițând în același timp reducerea utilizării glucocorticoizilor fără a se compromite siguranța sau eficacitatea.

Obiectivul principal a fost evaluarea eficacității schemelor terapeutice descrise mai sus pentru inducerea și menținerea remisiunii la pacienți cu vasculită asociată cu ANCA, pe baza următoarelor două criterii de evaluare principale:

- proporția de pacienți aflați în remisiune a bolii, definită ca fiind atingerea unui scor de activitate a vasculitei Birmingham (BVAS) de 0 și care nu au mai primit glucocorticoizi pentru tratarea vasculitei asociate cu ANCA în cele 4 săptămâni anterioare săptămânii 26,
- proporția de pacienți în remisiune susținută definită ca remisiune în săptămâna 26 fără recidivă până în săptămâna 52 și BVAS de 0 și care nu au mai primit glucocorticoizi pentru tratarea vasculitei asociate ANCA în cele 4 săptămâni anterioare săptămânii 52.

Supraviețuirea nu a fost evaluată ca rezultat al eficacității în studiu, ci a fost surprinsă ca decese în evaluarea rezultatelor nocive. Spitalizările nu au fost evaluate în studiu. Simptomele (de exemplu, oboseala) nu au fost evaluate ca un rezultat de eficacitate, dar unele simptome pot fi surprinse ca rezultate nocive. Doar rezultatele primare ale remisiunii bolii în săptămâna 26 și ale remisiunii susținute ale bolii în săptămâna 52 au fost controlate pentru teste multiple.

Remisiunea bolii (în săptămâna 26 și remisiunea susținută în săptămâna 52 în studiul pivot de fază 3 ADVOCATE)

În săptămâna 26, 72,3% (interval de încredere [IC] 95%, 64,8% până la 78,9%) dintre pacienții randomizați în grupul avacopan și 70,1% (IC 95%, 62,5% până la 77,0%) dintre pacienții randomizați în grupul cu prednison au obținut remisie în săptămâna 26. Estimarea diferenței de tratament în ratele de remisie între grupuri a fost de 3,4% (IC 95%, -6,0% până la 12,8%; non-inferioritate $P < 0,0001$; superioritate $P = 0,2387$).

În săptămâna 52, 65,7% (IC 95%, 57,9% până la 72,8%) dintre pacienții randomizați în grupul cu avacopan și 54,9% (IC 95%, 46,9% până la 62,6%) dintre pacienții randomizați în grupul cu prednison au obținut o remisiune susținută. Estimarea diferenței comune în ratele de remisie susținută între grupuri a fost de 12,5% (IC 95%, 2,6% până la 22,3%; non-inferioritate $P < 0,0001$; superioritate $P = 0,0066$).

Eficacitatea observată a fost consecventă în toate subgrupurile relevante, și anume, pacienți cu boală nou-diagnosticată și recidivată, PR3 și MPO ANCA pozitiv, PAG și PAM, precum și bărbați și femei.

[Evaluări HTA internaționale – prezentate în scop informativ](#)

[HAS \(Haute Autorité de Santé\)](#)

Comisia de Transparență HAS, la data de 21 septembrie 2022, ca urmare a evaluării medicamentului cu DC TAVNEOS 10 mg capsule tari (DCI AVACOPAN) a consideră că beneficiul clinic este substanțial, și a emis un aviz favorabil pentru rambursarea TAVNEOS (avacopan) pentru indicația: *"tratamentul pacienților adulți cu*



granulomatoză severă și activă cu poliangeită (PAG) sau poliangeită microscopică (PAM), în asociere cu rituximab sau ciclofosamidă”

TAVNEOS (avacopan), primul antagonist selectiv al receptorului complementului uman 5a (C5aR1), este o opțiune terapeutică nouă, de primă intenție, în asociere cu rituximab sau ciclofosamidă, în tratamentul pacienților adulți cu granulomatoză cu poliangeită (PAG) sau poliangeită microscopică activă (PAM), severă și activă.

TAVNEOS (avacopan) este indicat în special la pacienții adulți cu o formă activă și severă de PAG sau PAM și care prezintă un risc de decompensare cauzat de doze mari de corticosteroizi sau identificați ca având un risc crescut de a dezvolta complicații la doze mari de corticosteroizi.

Comisia a specificat faptul că TAVNEOS (avacopan) nu are recomandare la pacienții cu PAG sau PAM care sunt intubați-ventilați din cauza hemoragiei intra-alveolare grave și/sau care suferă de insuficiență renală severă (filtrare glomerulară estimată < 15 ml/min), deoarece aceste situații nu au fost evaluate în studiul de fază III ADVOCATE.

Nevoia medicală este în prezent acoperită parțial în managementul PAG și PAM severă și activă de alternativele disponibile (corticosteroizi și imunosupresoare sau imunomodulatoare). Cu toate acestea, există o nevoie medicală de alternative terapeutice eficiente și bine tolerate care permit consolidarea remisiunii, limitarea riscului de recidivă și obținerea de economii (reducerea dozelor) de corticosteroizi.

Comitetul a considerat faptul că TAVNEOS (avacopan), în combinație cu rituximab sau ciclofosamidă, oferă o valoare adăugată clinică minoră (CAV IV) în gestionarea pacienților adulți cu poliangeită granulomatoză (GPA) severă și activă sau poliangeită microscopică (MP).

[NICE \(National Institute for Health and Care Excellence\)](#)

Conform ghidului de evaluare a tehnologiei TA825 publicat la data de 21 septembrie 2022, avacopanul, cu un regim de ciclofosamidă sau rituximab este recomandat, în cadrul autorizației sale de introducere pe piață, ca opțiune pentru tratarea granulomatozei active severe cu poliangeită sau poliangeită microscopică la adulți.

Îngrijirea standard pentru granulomatoza cu poliangeită sau poliangeită microscopică începe de obicei cu ciclofosamidă sau rituximab, urmată de tratament de întreținere, de obicei cu azatioprină sau rituximab. Corticosteroizii sunt, de asemenea, utilizați pe tot parcursul tratamentului. Avacopan este o opțiune care poate fi utilizată alături de această îngrijire standard.

Dovezile dintr-un studiu clinic arată că după un an, administrarea avacopanului împreună cu terapia standard este mai eficientă în oprirea agravării afecțiunilor decât administrarea doar a terapiei standard. Studiul sugerează de asemenea, că utilizarea avacopanului cu îngrijirea standard are ca rezultat reducerea toxicității aferente corticosteroizilor, posibil din cauza utilizării lor cumulative reduse.



SMC (Scottish Medical Consortium)

Scottish Medicines Consortium (SMC) și-a finalizat evaluarea produsului de mai sus în 06 octombrie 2023 și, în urma revizuirii de către executivul SMC, sfătuiește consiliile NHS și zona Drug and Therapeutics Comitete (ADTC) privind utilizarea sa în NHSScotland:

- avacopan (Tavneos) este acceptat pentru utilizare în cadrul NHSScotland.
- indicația: *"În combinație cu un regim de rituximab sau ciclofosfamidă, pt tratamentul pacienților adulți cu granulomatoză severă, activă cu poliangeită (PAG) sau poliangeita microscopică (PAM)"* este în curs de revizuire.

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

Conform raportului de evaluare G22-05 din 11.02.2022, autoritățile de evaluare germane au concluzionat faptul că pentru indicația terapeutică *"În combinație cu un regim de rituximab sau ciclofosfamidă, pt tratamentul pacienților adulți cu granulomatoză severă, activă cu poliangeită (PAG) sau poliangeita microscopică (PAM)"* evaluarea beneficiului suplimentar nu face obiectul prezentului raport.

G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

G-BA a efectuat evaluarea beneficiilor și a solicitat IQWiG să evalueze informații furnizate de copanmia farmaceutică privind tratamentul costuri și numărul de pacienți, concluzia fiind că există dovada unui **beneficiu suplimentar minor** pentru avacopan în combinație cu o schemă terapeutică cu rituximab sau ciclofosfamidă. Evaluarea beneficiilor a fost publicată la 16 mai 2022.

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare germane în domeniul medicamentului, la data de 4 august 2022 au publicat raportul de evaluare al beneficiilor medicamentului cu DC TAVNEOS DCI AVACOPAN pentru indicația terapeutică: *"În combinație cu un regim de rituximab sau ciclofosfamidă, pt tratamentul pacienților adulți cu granulomatoză severă, activă cu poliangeită (PAG) sau poliangeita microscopică (PAM)"*, conform căruia există un indiciu pentru un beneficiu suplimentar minor pentru avacopan în combinație cu o schemă de dozare a rituximab sau ciclofosfamidă.

5. PRECIZARI DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, Swixx Biopharma S.R.L., a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DC TAVNEOS DCI AVACOPAN 10 mg capsule tari, pentru indicația terapeutică: *"în asociere cu o schemă terapeutică cu rituximab sau ciclofosfamidă, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu granulomatoză severă, cu poliangeită activă (PAG) sau poliangeită microscopică (PAM)"*,

conform criteriilor de evaluare prevăzute în anexa nr. 1, tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Menționăm faptul că solicitantul nu a inclus în dosar niciunul dintre următoarele documente:

- a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;
- b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;
- c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;
- d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.

Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie- prezentat în scop informativ

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Swixx Biopharma S.R.L., a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DC TAVNEOS DCI AVACOPAN 10 mg capsule tari, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în total în 7 state, din Uniunea Europeană și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Finlanda, Franța, Germania, Luxemburg, Țările de Jos, Spania, respectiv Marea Britanie.

6. PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Nr. puncte
1. <i>Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	70
2. <i>Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</i> <i>a) 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>b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> <i>c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</i> <i>d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.</i>	0
TOTAL PUNCTAJ	70

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul **DCI AVACOPAN** cu **DC TAVNEOS 10 mg capsule tari** pentru indicația: *”în asociere cu o schemă terapeutică cu rituximab sau ciclofosfamidă, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu granulomatoză severă, cu poliangeită activă(PAG) sau poliangeită microscopică (PAM)”*, întrunește punctajul de admitere **condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate **SUBLISTA C, Secțiunea C2**.

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de introducere pe piață, prin reprezentantul său din România, și-a exprimat intenția de a se angaja într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în Listă.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul **DCI AVACOPAN** cu **DC TAVNEOS 10 mg capsule tari** pentru indicația: *”în asociere cu o schemă terapeutică cu rituximab sau ciclofosfamidă, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu granulomatoză severă, cu poliangeită activă(PAG) sau poliangeită microscopică (PAM)”*,

REFERINTE BIBLIOGRAFICE

1. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics TAVNEOS 10 mg capsule tari, [Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240111161594/anx_161594_ro.pdf, accesat mai. 2024;
2. European Medicines Agency. EU/3/14/1373 - orphan designation for treatment of granulomatosis with polyangiitis <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-14-1373>, accesat apr. 2024; accesat mai. 2024;
3. European Medicines Agency. EU/3/14/1372 - orphan designation for treatment of microscopic polyangiitis (avacopan) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-14-1372> accesat apr. 2024; accesat mai. 2024;
4. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. Autoimmun Rev. 2014 Nov;13(11):1121-5. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.017. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25149391;
5. Puéchal X. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Joint Bone Spine. 2020 Dec;87(6):572-578. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.06.005. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32562697;
6. Trandafir CM, Balica NC, Horhat DI, Mot IC, Sarau CA, Poenaru M. Granulomatosis with Polyangiitis (PAG)-A Multidisciplinary Approach of a Case Report. Medicina (Kaunas). 2022 Dec 13;58(12):1837. doi: 10.3390/medicina58121837. PMID: 36557039;
7. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med. 2021 Feb 18;384(7):599-609. doi: 10.1056/NEJMoa2023386. PMID: 33596356;
8. DECIZIE DE PUNERE ÎN APLICARE A COMISIEI C(2014)8868 din 19.11.2014, privind desemnarea produsului "(4-metil-3-trifluoro-metil-fenil) amida acidului piperidin 3-carboxilic{(2R,3S)-2-(4-ciclopentil-aminofenil)-1-(2-fluoro-6-metil-benzoil))}" ca produs medicamentos orfan în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141119130161/dec_130161_ro.pdf; accesat mai. 2024;
9. DECIZIE DE PUNERE ÎN APLICARE A COMISIEI C(2019)1620 din 21.2.2019, privind transferul desemnării "(4-metil-3-trifluoro-metil-fenil) amida acidului piperidin 3-carboxilic{(2R,3S)-2-(4-ciclopentil-aminofenil)-1-(2-fluoro-6-metil-benzoil))}" ca produs medicamentos orfan în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190221143955/dec_143955_ro.pdf; accesat mai. 2024;

10. **DECIZIE DE PUNERE ÎN APLICARE A COMISIEI C(2020)7088** din 9.10.2020, privind transferul desemnării "(4-metil-3-trifluoro-metil-fenil) amida acidului piperidin 3-carboxilic{(2R,3S)-2-(4-ciclopentil-aminofenil)-1-(2-fluoro-6-metil-benzoil))}" ca produs medicamentos orfan în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201009149386/dec_149386_ro.pdf; accesat mai. 2024;

11. **DECIZIE DE PUNERE ÎN APLICARE A COMISIEI C(2014)8869** din 19.11.2014, privind desemnarea produsului "(4-metil-3-trifluoro-metil-fenil) amida acidului piperidin 3-carboxilic{(2R,3S)-2-(4-ciclopentil-aminofenil)-1-(2-fluoro-6-metil-benzoil))}" ca produs medicamentos orfan în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141119130162/dec_130162_ro.pdf; accesat mai. 2024;

12. **DECIZIE DE PUNERE ÎN APLICARE A COMISIEI C(2019)1619** din 21.2.2019, privind transferul desemnării "(4-metil-3-trifluoro-metil-fenil) amida acidului piperidin 3-carboxilic{(2R,3S)-2-(4-ciclopentil-aminofenil)-1-(2-fluoro-6-metil-benzoil))}" ca produs medicamentos orfan în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190221143956/dec_143956_ro.pdf; accesat mai. 2024;

13. **DECIZIE DE PUNERE ÎN APLICARE A COMISIEI C(2020)7089** din 9.10.2020, privind transferul desemnării "(4-metil-3-trifluoro-metil-fenil) amida acidului piperidin 3-carboxilic{(2R,3S)-2-(4-ciclopentil-aminofenil)-1-(2-fluoro-6-metil-benzoil))}" ca produs medicamentos orfan în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201009149387/dec_149387_ro.pdf; accesat mai. 2024;

14. **AVIZ HAS TAVNEOS 10 mg capsule tari pentru indicația:** "în asociere cu o schemă terapeutică cu rituximab sau ciclofosamidă, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu granulomatoză severă, cu poliangeită activă(PAG) sau poliangeită microscopică (PAM)", https://www.has-sante.fr/jcms/p_3375770/en/tavneos-avacopan#ancreDocAss accesat mai. 2024;

15. **AVIZ NICE TAVNEOS 10 mg capsule tari pentru indicația:** "în asociere cu o schemă terapeutică cu rituximab sau ciclofosamidă, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu granulomatoză severă, cu poliangeită activă(PAG) sau poliangeită microscopică (PAM)", <https://www.nice.org.uk/guidance/TA825/chapter/1-Recommendations> accesat mai. 2024;

16. **AVIZ SMC TAVNEOS 10 mg capsule tari pentru indicația:** "în asociere cu o schemă terapeutică cu rituximab sau ciclofosamidă, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu granulomatoză severă, cu poliangeită activă(PAG) sau poliangeită microscopică (PAM)", <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/avacopan-tavneos-full-smc2578/>; accesat mai. 2024;

17. **AVIZ IQWIG TAVNEOS 10 mg capsule tari pentru indicația:** "în asociere cu o schemă terapeutică cu rituximab sau ciclofosamidă, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu granulomatoză severă, cu poliangeită activă(PAG) sau poliangeită microscopică (PAM)", https://www.iqwig.de/download/g22-05_avacopan_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf; accesat mai. 2024;

18. **AVIZ G – BA TAVNEOS 10 mg capsule tari pentru indicația:** "în asociere cu o schemă terapeutică cu rituximab sau ciclofosamidă, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu granulomatoză severă, cu poliangeită activă(PAG) sau poliangeită microscopică (PAM)", https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8727/2022-08-04_AM-RL-XII_Avacopan_D-778_TrG_EN.pdf; accesat mai. 2024;

19. **ORDIN Nr. 861/2014** "pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din 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, precum și a căilor de atac".

Raport finalizat în data de: 11.06.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu