



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ECULIZUMAB

INDICAȚIA: pentru tratarea adulților cu miastenia gravis generalizată (MGg) refractară la pacienții cu status pozitiv pentru anticorpii anti-receptori de acetilcolină (RAC)

Data depunerii dosarului

26.08.2022

Număr dosar

12418

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ECULIZUMAB

1.2. DC: Soliris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L04AA25

1.4. Data eliberării APP: 20.06.2007

1.5. Deținătorul APP: Alexion Europe SAS

1.6. Tip DCI: orfană

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

Forma farmaceutică	Concentrat. ptr. sol. perfuzabilă
Concentrația	10 mg/ml
Calea de administrare	Perfuzie i.v.
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. x 30 ml conc. pt. sol. perf.

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 acualizat, pentru Soliris :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	16870,18 Lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	16870,18 Lei

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
- Soliris este indicat pentru tratarea adulților cu miastenia gravis generalizată (MGg) refractară la pacienții cu status pozitiv pentru anticorpii anti-receptori de acetilcolină (RAC)	<i>Schema de dozaj pentru MGg refractară la pacienții adulți (≥18 ani) constă dintr-o perioadă de atac de 4 săptămâni, urmată de o perioadă de întreținere:</i> <ul style="list-style-type: none">• Perioada de atac: 900 mg Soliris, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute ± 10 minute), săptămânal, în primele 4 săptămâni. Perioada de întreținere: 1200 mg Soliris, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25–45-minute (35 minute ± 10 minute) în a cincea săptămână, urmate de 1200 mg Soliris administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute ± 10 minute) la intervale de 14 ± 2 zile.	La pacienții care nu prezintă dovezi ale beneficiului terapeutic după 12 săptămâni, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.



Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥65 de ani)

Soliris poate fi administrat la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Nu există dovezi conform cărora sunt necesare precauții speciale, atunci când sunt tratate persoanele vârstnice – deși experiența privind utilizarea Soliris la acest grup de pacienți este încă limitată.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea Soliris nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică.

Soliris nu a fost studiat la pacienții copii și adolescenți cu MGg refractară.

2. GENERALITĂȚI CU PRIVIRE LA MIASTENIA GRAVIS (MG)

Miastenia gravis (MG) este o boală rară (Cod ORPHA : 589) autoimună, cronică, care afectează transmisia neuromusculară și determină scăderea forței musculare la nivelul musculaturii scheletice implicate în deglutitie, respirație și miscarile corpului (2). Afecțiunea poate prezenta o formă de manifestare localizată, la nivel ocular sau una generalizată, miastenia gravis generalizată (MGg) cu afectarea musculaturii capului, gâtului, trunchiului și/sau a membrelor. Slăbiciunea și fatigabilitatea musculară caracteristice formei generalizate afectează semnificativ capacitatea de mișcare, determină risc de sufocare, insuficiență respiratorie necesitând perioade de spitalizări frecvente. În intervalul de 2 ani de la debutul bolii aproximativ 75-90% dintre pacienții cu forma oculară progresează către forma generalizată. Boala poate debuta la orice vârstă, incidența acesteia crescând cu vârsta, fiind prezentă în general la persoanele de sex feminin, având tendința către un debut mai timpuriu (sub 50 de ani) în timp ce la sexul masculin debutul este mai tardiv (după 50 de ani).

Cu toate ca miastenia gravis face parte din grupul bolilor rare, incidența și prevalența sunt în creștere la nivel mondial, iar acest lucru poate fi, în parte, rezultatul unei mai bune recunoașteri și diagnosticări, precum și a unui tratament îmbunătățit, ceea ce determină reducerea ratei mortalității și creșterea speranței de viață (3,4).

Într-o revizuire sistematică ce cuprinde 55 de studii efectuate între anii 1950 și 2007, s-a calculat că incidența cumulativă a fost de 5,3 per milion de ani-persoană, iar prevalența a fost de 77,7 per milion de persoane (5)

O publicație recentă din registrul suedez dedicat afecțiunii, care a analizat date obținute la nivel de spital, din ambulatoriu, precum și date de prescriere a medicației, pentru perioada 2006-2016 a raportat o incidență de 2.9 cazuri/100,000 locuitori (95% CI: 2.5-3.2/100,000) și o prevalență de 36.1 cazuri/100,000 de locuitori (95% CI: 34.9-37.3).(6)

Tratamentul MGg include o serie de terapii simptomatice precum inhibitorii de acetilcolinesteraza (AchEi), terapii imunosupresoare convenționale (TIS), ciclofosamidă, precum și administrare de imunoglobuline intravenos sau prin plasmafereza. Cu un tratament adecvat majoritatea pacienților cu miastenia gravis generalizată (MGg) devin oligo - sau asimptomatici, însă o categorie restrânsă estimată la 10 - 15% nu răspund la tratament sau nu tolerează terapiile convenționale și sunt considerați refractari. (7,8) În literatura există mai multe definiții ale conceptului de boală refractară, însă toate fac referire la eșecul la terapii multiple, care nu reușesc să controleze simptomatologia sau



determină reacții secundare intolerabile. Consensul internațional de management și tratament al miasteniei gravis definește boala ca refractară, atunci când statusul clinic rămâne neschimbat sau se înrăutățește, după tratament cu corticosteroizi asociați cu ≥ 2 terapii imunosupresoare, utilizate în doze și durate adecvate, respectiv simptomatologia persistă sau efectele secundare ale terapiei limitează funcționalitatea zilnică, în accepțiunea pacientului și a medicului. (9)

Substratul fiziopatologic al MG este reprezentat de întreruperea transmiterii nervoase la nivelul joncțiunii neuromusculare (JNM) ca urmare a unei erori de propagare a impulsului nervos către mușchi. În mod fiziologic impulsul neuronal se propaga prin axon până la joncțiunea neuromusculară unde stimulează eliberarea de acetilcolină (ACh) în fanta sinaptică (joncțiunea neuromusculară); contracția musculară se produce ca urmare a eliberării neurotransmitatorului (ACh) de la nivelul terminațiilor nervoase (butonii pre-sinaptici) în fanta sinaptică și a legării acestuia de receptor (Rc) de acetilcolină din membrana post-sinaptică. Activarea Rc de ACh determină un influx de ioni de Na^+ în celula musculară și generarea unui potențial de acțiune, care produce contracția musculară. La pacienții cu miastenia gravis, care prezintă anticorpi anti Rc de acetilcolină, aceștia se leagă de Rc și determină o blocadă funcțională a acestora, cu imposibilitatea generării potențialului de acțiune care induce contracția musculară; Ac anti Rc de acetilcolină (imunoglobuline umane cu structură bivalentă cu 2 situsuri de legare antigenică) pot lega doi Rc de ACh adiacenți, ceea ce induce un semnal de accelerare a procesului de endocitoză și degradare a acestora, cu reducerea consecutivă a numărului de Rc în membrana post-sinaptică (fenomen de modulare antigenică descris în MG). Legarea anticorpilor anti Rc de ACh și blocada funcțională la nivel de Rc activează calea clasică a complementului și inițiază cascada de reacții ce generează componenta C3 și clivarea acesteia în fracțiunile C3a și C3b; C3b clivează proteina C5 în fracțiunile terminale C5a (pro-inflamatorie și pro-trombotică) și C5b cu formarea ulterioară a complexului de atac membranar C5b-9, responsabil de leziunile membranei post-sinaptice. (10, 11)

Diagnosticul de MG are la bază simptomatologia, istoricul medical, examenul fizic și o serie de teste precum cele electrofiziologice (electromiografia single-fiber sau stimularea nervoasă repetitivă), testul cu anticolinesterazice (edrofonium/Tensilon - inhibitor al acetilcolinesterazei, enzima care degradează ACh) și teste serologice pentru depistarea anticorpilor; testele electrofiziologice confirmă fatigabilitatea musculară, testul cu anticolinesterazice evaluează răspunsul muscular după injectarea edrofoniumului, un anticolinesterazic cu durată scurtă de acțiune - ameliorarea bruscă și temporară a forței musculare sugerează diagnosticul de MG

Tabloul clinic al MG include simptome de natură bulbară - tulburări de vorbire, degluție, expresie facială, oculare, precum diplopie sau ptoză palpebrală unilaterală, simptome respiratorii, precum dispneea, fatigabilitate musculară și/sau reducerea forței musculare la nivelul soldurilor și membrelor. Tabloul simptomatic și severitatea acestuia sunt variabile în funcție de gradul de afectare musculară, pornind de la localizarea la o singură grupă musculară până la forma generalizată, care poate determina insuficiență respiratorie și necesită ventilatie mecanică.



Crizele miastenice, apar la 15-20% dintre pacienți, reprezintă o urgență medicală și sunt caracterizate de creșterea severității și generalizarea slăbiciunii musculare, tulburări de deglutiție, tahicardie și afectarea musculaturii respiratorii, cu episoade de insuficiență respiratorie acută care necesită suport ventilator.

Pacienții cu MG refractară reprezintă o categorie mai vulnerabilă, în sensul în care, datele disponibile arată faptul că, necesită mai frecvent asistență pentru activitățile de rutină (alimentație, hidratare, deplasare, vorbire, respirație etc) comparativ cu categoria majoritară cu boala non-refractară.

Povara bolii este una apreciabilă, rezultatul evoluției fluctuante a simptomatologiei, la care contribuie semnificativ exacerbarile și crizele miastenice și deopotrivă regimul terapeutic cu corticosteroizi și imunosupresoare, asociat cu efectele secundare cunoscute.

Tratamentul miasteniei grave vizează inhibiția reacției imune a organismului cu terapie imunosupresoare și stoparea producerii de auto-anticorpi care induc distrugerea membranei post-sinaptice. Opțiunile de tratament disponibile diferă în ceea ce privește timpul până la debutul acțiunii, eficacitatea pe controlul simptomatologiei, efectul de încetinire a evoluției bolii, durata efectului terapeutic și profilul de tolerabilitate.

Ghidurile de tratament pentru MG recomandă inhibitori de colinesterază, imunosupresoare ce se adresează răspunsului imun patologic și ar trebui utilizate ca terapie de întreținere și pentru intervențiile cu efect imediat de eliminare a anticorpilor circulanți (precum Ig intravenoase și plasmafereză).

La majoritatea pacienților se inițiază prima linie de tratament simptomatic cu piridostigmină, urmată de corticoterapie, la cei la care tabloul simptomatic nu se ameliorează. Pacienții care prezintă contraindicații sau refuză corticoterapia se instituie tratamentul cu imunosupresoare non-steroidiene (azatioprina sau ciclosporina); Imunosupresoarele non-steroidiene se pot asocia corticoterapiei în doze mai reduse, pentru a limita reacțiile adverse, în cazurile în care răspunsul la corticoterapie nu este optim sau doza redusă de corticoterapie predisune la riscul de recădere.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI

REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Soliris (DCI Eculizumab) a primit statutul de medicament orfan în terapia miasteniei grave – (EU/3/14/1304) în 29/07/2014 și ulterior, la recomandarea COMP (Committee for Orphan Medicinal Product) statutul a fost revizuit și menținut.) Eliberarea autorizației de introducere pe piață pentru tratamentul miasteniei grave a fost acordată în 14 August 2017(22).



4. LOCUL SOLIRIS ÎN STRATEGIA TERAPEUTICĂ PENTRU SINDROMUL UREMIC HEMOLITIC ATIPIC

Pacienți cu MGg refractară rămân expuși unei activități necontrolate a complementului la nivelul joncțiunii neuromusculare, generatoare de inflamație și distrugere tisulară continuă, cu afectarea importantă a transmisiei neuromusculare și simptomatologie cronică gravată de exacerbări ale afecțiunii și spitalizări.

Soliris este prima terapie specifică, care vizează substratul fiziopatologic, responsabil de leziunile de la nivelul joncțiunii neuromusculare, respectiv interacțiunea anticorpilor anti AchR cu AchR și activarea complementului. Este un anticorp monoclonal umanizat de tip IgG, cu activitate țintită anti-complement, fracțiunea C5. (12-14)

Eculizumab se leagă de fracțiunea C5 a complementului și inhibă clivarea acesteia în cele două componente C5a și C5b, prevenind astfel chemotaxisul celulelor pro-inflamatorii indus de componenta C5a precum și formarea complexului de atac membranar (C5b-9) cu depunerea acestuia la nivelul membranei post-sinaptice, a joncțiunii neuromusculare (15-17).

Programul de studii clinice care a evaluat eficiența și siguranța eculizumabului la pacienții cu miastenia gravis generalizată refractară a inclus un studiu de fază II (**C08-001**) și două studii de fază III (**ECU-MG 301** și **ECU MG-302**) (18, 19). Pacienții eligibili au fost adulți cu MGg și status pozitiv pentru anticorpi anti AchR cu boala refractară, definită prin prezența simptomatologiei persistente în pofida unei terapii convenționale adecvate, care a inclus inhibitori de esteraza (AChEIs), imunosupresoare, și utilizarea terapiei de salvare cu Ig sau plasmafereză.

Studiul de fază II (Proof of Concept) - studiu pilot, multicentric, dublu-orb, placebo controlat cu durată de 16 săptămâni, a permis schimbarea brațului de tratament (cross-over); Studiul a validat ipoteza conform căreia la pacienții cu boală refractară generalizată severă, eculizumab aduce un beneficiu clinic semnificativ în ceea ce privește funcționalitatea, respectiv ameliorează forța musculară, fatigabilitatea și capacitatea de a efectua activități de rutină zilnică, evidențiind rolul central al activării complementului în MGg cu status pozitiv pentru Ac AchR.(20)

Răspunsul la eculizumab a fost unul rapid [≤ 3 săptămâni de la inițierea terapiei, cu o mediana de răspuns de 12 zile (interval 7-21)] și susținut [92 de zile durată mediana de menținere a reducerii scorului pe scala QMG – Quantitative MG score for disease severity]

Pacienții tratați cu eculizumab, care au trecut pe brațul placebo în cursul studiului, au prezentat deteriorări ale simptomatologiei (creșterea scorului de severitate QMG) până la sfârșitul duratei de urmărire de 16 săptămâni, ceea ce indică faptul că întreruperea terapiei cu eculizumab la pacienții cu MGg, patologie caracterizată prin activarea necontrolată a complementului conduce la înrăutățirea bolii.

Studiul de fază III ECU-MG-301 a urmărit răspunsul clinic la eculizumab, prin evaluarea unor parametri relevanți pentru boală precum și rapiditatea instalării acesteia iar studiul de fază III ECU-MG-302 a vizat evaluarea menținerii răspunsului clinic precum și tolerabilitatea terapiei cu eculizumab pe termen lung.



Studiul de fază III ECU-MG-301 (REGAIN)

Studiul multicentric cu design dublu-orb, placebo controlat a inclus 125 de pacienți cu MGg refractară care au primit eculizumab intravenos sau placebo; eculizumab a fost administrat în doza de inducție de 900 mg, săptămânal pentru 4 săptămâni, urmată apoi de terapie de întreținere în doza de 1200 mg în săptămâna 5 și ulterior la fiecare două săptămâni; pacienții au continuat terapiile anterioare, în măsura în care a fost necesar, iar medicația de salvare a fost permisă, în funcție de decizia medicului. În studiu au fost utilizate o serie de scale complementare din punct de vedere al informațiilor colectate, cunoscute pentru evaluarea statusului clinic și evoluției simptomatologiei în MG.

Obiectivul primar de eficacitate a fost reducerea scorului total MG-ADL (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living) de la înrolare până în săptămâna 26, măsurat prin analiza covariantei - ANCOVA worst-rank, conform unei clasificări pre-stabilite a deteriorării statusului clinic (pacienții care au prezentat deces, criză miastenică, nevoie de medicație de salvare sau au întrerupt studiul din orice cauză - au fost clasificați cel mai jos în clasamentul participanților la studiu, iar restul pacienților până la 125, au fost listați în funcție de magnitudinea reducerii scorului MG-ADL față de momentul includerii în studiu)

Obiectivele secundare au vizat reducerea scorurilor de la momentul înrolării în studiu până în săptămâna 26 pentru următoarele scale : Quatitative Myasthenia Gravis score (QMG) reprezentativă pentru funcționalitatea fizică, forța musculară și fatigabilitate, Myasthenia Gravis Composite score (MGC) reprezentativă pentru statusul clinic general, Myasthenia Gravis Quality of life 15-item scale (MG-QoL15) și au fost măsurate prin analiza covariantei - ANCOVA worst-rank.

Planul de analiza statistică a studiului a avut în vedere evaluarea ameliorării de la momentul începerii studiului până la 26 de săptămâni pentru scalele menționate (MG ADL, QMG, MGC și MG-QoL15) printr- o serie de analize, precum analiza covariantei ANCOVA worst-rank, ANCOVA standard, evaluări repetate la fiecare vizită a studiului, analiza respondenților - procentului de pacienți care au demonstrat o ameliorare minimă de ≥ 3 -puncte pe MG-ADL și ≥ 5 -puncte pe QMG; de asemenea pentru validarea rezultatelor studiului planul statistic a inclus și o serie de analize de sensibilitate pre-stabilite, de asemenea a fost efectuată și o analiză suplimentară a datelor post-hoc, analiză de tip covarianta ANCOVA worst-rank.

Ameliorarea observată în efectuarea activităților zilnice de rutină, respectiv - scăderea scorului MG- ADL în săptămâna 26 (endpointul primar) a fost mai mare pentru pacienții tratați cu eculizumab, comparativ cu bratul placebo, la analiza ANCOVA Worst-Rank – diferența între cele două grupuri de tratament = 11.7, ($p=0.0698$);

Scăderea medie a scorurilor în săptămâna 26 față de momentul începerii studiului pe scalele QMG, MGC și MG-QoL15 (endpointuri secundare) a fost mai mare pentru pacienții care au primit eculizumab comparativ cu bratul placebo, în analiza covariantei ANCOVA worst-rank (diferența între grupurile de tratament pe fiecare dintre scale 16.0; $p=0.0129$, 10.5; $p=0.1026$, respectiv 14.3; $p=0.0281$). (20)



Procentul de pacienți respondenți în săptămâna 26 a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu eculizumab comparativ cu bratul placebo.

Analizele de sensibilitate au confirmat rezultatele obținute atât pe obiectivul primar cât și pe cele secundare (scalele MG-ADL, QMG, MGC și MG-QoL15), validând astfel beneficiile clinic semnificative ale terapiei cu eculizumab în MGg refractară.

Ameliorarea pe toate cele 4 scale de evaluare a apărut mai rapid la pacienții care au primit eculizumab, efectul tratamentului a debutat încă din prima săptămână de administrare, s-a consolidat până în săptămâna 12 de tratament și s-a menținut ulterior până la finalul studiului, respectiv săptămâna 26. (21)

Studiul de fază III ECU-MG-302 - extensie în regim deschis a studiului ECU-MG-301

Pacienții eligibili în studiul de extensie pe termen lung ECU-MG-302, au fost cei care au terminat studiul ECU-MG-301, iar design-ul a inclus o perioadă inițială de inducție de 4 săptămâni în regim dublu - orb (pentru a menține regimul dublu - orb al studiului precedent și a permite tranziția pacienților aflați inițial în brațul placebo pe terapie cu eculizumab) urmată de perioada în regim deschis în care toți pacienții au primit eculizumab, 4 flacoane/1200 mg la fiecare două săptămâni (14 ± 2 zile).

Obiectivul primar al studiului a vizat evaluarea profilului de siguranță și a tolerabilității pe termen lung la pacienții cu MGg. Obiectivele secundare au urmărit menținerea eficienței pe termen lung, impactul asupra calității vieții și parametrii farmacocinetici și farmacodinamici în terapia cu eculizumab la pacienții cu boală refractară.

Din cei 125 de pacienți incluși în studiul inițial 117 au continuat tratamentul în studiul de extensie. La pacienții care au primit eculizumab în ambele studii (bratul eculizumab/eculizumab) efectul terapeutic de ameliorare semnificativă a simptomatologiei înregistrat la finalul celor 26 de săptămâni ale studiului ECU-MG-301 s-a menținut încă la finalul perioadei de observație de 130 de săptămâni în studiul de extensie. La pacienții care au început tratament cu eculizumab în studiul de extensie (brațul placebo/eculizumab), s-a observat un efect terapeutic rapid, o ameliorare importantă a simptomatologiei, instalată în mare parte la finalul perioadei de inducție de 4 săptămâni a studiului de extensie (18,19).

Rezultatele clinice la 130 de săptămâni în studiul de extensie, au confirmat în mod consistent răspunsul terapeutic pe toate scalele utilizate, răspuns comparabil cu cel înregistrat în studiul dublu -orb la pacienții care au primit eculizumab și au demonstrat controlul simptomatologiei MGg pe termen lung.

Diferența între brațele de tratament (eculizumab/eculizumab și placebo/eculizumab) înregistrată în săptămâna 26 (finalul studiului dublu-orb) pe scalele MG-ADL, QMG, MGC și MG-QoL15 a dispărut la finalul celor 130 de săptămâni ale perioadei de extensie (19).

În concluzie rezultatele studiului ECU-MG-302 de extensie, consolidează datele clinice observate în studiul ECU-MG-301 și generează date suplimentare robuste în ceea ce privește instalarea rapidă a efectului terapeutic precum și controlul simptomatologiei MGg pe termen lung, la pacienții tratați cu eculizumab.

Eculizumab a fost bine tolerat, iar profilul de siguranță a fost cel observat și în studiile la pacienți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă și sindrom hemolitic uremic atipic. Majoritatea efectelor adverse au fost minore și moderate, cel mai frecvent raportate fiind cefaleea (26.5%), naso-faringita (23.9%) și diareea (14.5%) (19).

5. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

Prezentate cu titlu informativ

Evaluările internaționale din Franța și Marea Britanie pentru DCI Eculizumab cu indicația “*pentru tratarea adulților cu miastenia gravis generalizată (MGg) refractară la pacienții cu status pozitiv pentru anticorpii anti-receptori de acetilcolină (RAC)*”, sunt listate în tabelul următor :

Tabel 1: Concluziile rapoartelor de evaluare internațională a medicamentului Eculizumab cu indicația menționată mai sus:

Autoritatea de evaluare a tehnologiilor medicale	Data	Referința	Concluzii raport
HAS	27 iunie 2018	AVIS	Nu a fost aprobată indicația*
SMC	6 September 2019	SMC2236	Nu este recomandat pentru utilizare în NHS Scotia.**

*https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16704_SOLIRIS_Myast%C3%A9nie_PIS_avis2_CT16704.pdf

** <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4778/eculizumab-soliris-non-sub-final-sept-2019-for-website.pdf>

6. PRECIZARI DETM

Aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în anexa nr. 1, tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare a fost solicitată de către reprezentantul DAPP în România, conform informațiilor furnizate în dosarul cu documentația Soliris transmis pentru evaluare.

Solicitantul nu a inclus în dosar niciunul dintre următoarele documente :

- autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă ;
- evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă ;
- autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă ;
- 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.



7. PUNCTAJ

Criteriu 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> a) <i>autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> b) <i>evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> c) <i>autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</i> d) <i>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

8. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Eculizumab** pentru indicația: *“pentru tratarea adulților cu miastenia gravis generalizată (MGg) refractară la pacienții cu status pozitiv pentru anticorpii anti-receptori de acetilcolină (RAC)”*, întrunește punctajul de admitere **condiționat** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate SUBLISTA C, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever.*

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 pentru medicamentul Soliris (DCI Eculizumabum) flacon 300mg/30 ml (10 mg/ml), concentrat pentru soluție perfuzabilă, în funcție de punctajul obținut în urma procesului de evaluare a tehnologiilor medicale pentru indicația *tratarea adulților cu miastenia gravis generalizată (MGg) refractară la pacienții cu status pozitiv pentru anticorpii anti-receptori de acetilcolină (RAC).*



8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Eculizumab pentru indicația:
“pentru tratarea adulților cu miastenia gravis generalizată (MGg) refractară la pacienții cu status pozitiv pentru anticorpii anti-receptori de acetilcolină (RAC)”

REFERINTE BIBLIOGRAFICE

1. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics Soliris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, [Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220318155295/anx_155295_ro.pdf, accesat martie 2023;];
2. European Medicines Agency <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-14-1304#overview-section>, accesat martie 2023;
3. Bubuioc AM, Kudebayeva A, Turuspekova S, Lisnic V, Leone MA. The epidemiology of myasthenia gravis. *Journal of medicine and life*. 2021;14(1):7-16.;
4. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC neurology*. 2010;10:46.;
5. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. O revizuire sistematică a studiilor epidemiologice bazate pe populație în miastenia gravis. *BMC Neurol* 2010; 10:46. doi: 10.1186/1471-2377-10-46;
6. Westerberg E, Punga AR. Epidemiology of Myasthenia Gravis in Sweden 2006-2016. *Brain Behav*. 2020;10(11):e01819.;
7. Salins S, Teter B, Kavak K, et al. Low-Dose Medication and Long-Term Outcome in Myasthenia Gravis. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2016;18(2):61-6.;
8. Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 2013;86(2):255-60.
9. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016;87(4):419-25.;
10. Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, et al. Myasthenia gravis – autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nature Reviews Neurology*. 2016;12(5):259-68.;
11. Conti-Fine B, Milani M, HJ K. Myasthenia gravis: past, present, and future. *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(11):2843-54.;
12. U.S. Food and Drug Administration. SOLIRIS® (eculizumab) injection Prescribing Information. In: FDA, ed. Alexion Pharmaceuticals, Inc. Boston, MA 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125166s431lbl.pdf, accesat martie 2023 ;
13. Omorodion J, Pines J, Kaminski H. Inpatient cost analysis for treatment of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2017;56(6):1114-1118.;
14. UNC Health Care and UNC School of Medicine. FDA approves eculizumab for generalized myasthenia gravis. In: 2017 <https://www.med.unc.edu/neurology/fda-approves-eculizumab-for-generalized-myasthenia-gravis/> accesat martie 2023;
15. Rother R, Rollins S, Mojcik C, et al. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nature Biotechnology*. 2007;25(11):1256-64.;
16. US FDA Prescribing Information Eculizumab. [Internet]. 2017. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125166s417lbl.pdf;
17. Rollins S, Sims P. The complement-inhibitory activity of CD59 resides in its capacity to block incorporation of C9 into membrane C5b-9. *Journal of immunology*. 1990;144(9):3478-83.;
18. Alexion Pharmaceuticals Inc. Data on File. Study ECU-MG-302 Third Interim CSR Final-24-May2018.;
19. Howard JFJ, Wang JJ, O'Brien F, et al. Efficacy of eculizumab is maintained beyond 26 weeks in patients with AChR+ refractory generalized myasthenia gravis. In: Presented at the 64th Annual Meeting of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine, 13-16 September 2017.;
20. Alexion Pharmaceuticals Inc. Data on File. Final CSR Study CO8-001 22May2013.;
21. Howard J, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2017;16:976-86.;
22. Agenția Europeană pentru Medicamente Desemnarea ca orfan pentru miastenia gravis, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140729129293/dec_129293_ro.pdf, accesat martie 2023;

Raport finalizat în data de: 21.03.2023

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