



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ECULIZUMABUM

INDICAȚIE: *Hemoglobinurie paroxistică nocturnă*

Data depunerii dosarului

13.09.2020

Numărul dosarului

14612

PUNCTAJ: 90 de puncte/45 de puncte





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Eculizumabum

1.2. DC: Soliris 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3. Cod ATC: L04AA25

1.4. Data primei autorizări (pentru indicația terapeutică evaluată): 20 iunie 2007

1.5. Deținătorul de APP: Alexion Europe SAS, Franța

1.6. Tip DCI: nouă

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

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	300 mg
Calea de administrare	perfuzie intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. x 30 ml conc. pt. sol. perf.

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/24 iunie 2020, actualizat, cu ultima completare din data de 20.01.2021

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	21.843,06 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	21.843,06 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Soliris 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă*

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Soliris este indicat pentru tratarea adulților și copiilor cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN). Dovezi privind beneficiile clinice sunt demonstrate la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) ce indică o activitate intensă a bolii, indiferent de antecedentele legate de transfuzii.	Schema de dozaj pentru HPN pentru pacienții adulți (vârsta ≥ 18 ani) constă dintr-o perioadă de atac cu durată de 4 săptămâni, urmată de o perioadă de întreținere: • Perioada de atac: 600 mg Soliris, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durată de 25 – 45 minute, săptămânal, în primele 4 săptămâni; • Perioada de întreținere: 900 mg Soliris, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durată de 25 – 45 minute în a cincea săptămână, urmate de 900 mg Soliris administrate prin perfuzie intravenoasă cu durată de 25 – 45 minute la intervale de 14 ± 2 zile. Pacienții copii și adolescenți cu HPN cu	Se recomandă continuarea tratamentului cu Soliris pe toată durata vieții pacientului, cu excepția cazului în care condițiile clinice impun întreruperea tratamentului cu Soliris.

greutatea corporală ≥ 40 kg sunt tratați conform recomandărilor de dozare pentru adulți.

La pacienții copii și adolescenți cu HPN și SHUa și cu greutatea corporală sub 40 kg, schema de dozaj cu Soliris este redată în tabelul prezentat de mai jos.

Soliris nu a fost studiat la pacienții cu HPN a căror greutate este mai mică de 40 kg. Posologia Soliris pentru pacienții cu HPN a căror greutate este mai mică de 40 kg se bazează pe cea utilizată la pacienții cu SHUa a căror greutate este mai mică de 40 kg.

Greutatea corporală a pacientului	Perioada de atac	Perioada de întreținere
între 30 și <40 kg	600 mg săptămânal x 2	900 mg în săptămâna 3; apoi 900 mg la fiecare 2 săptămâni
între 20 și <30 kg	600 mg săptămânal x 2	600 mg în săptămâna 3; apoi 600 mg la fiecare 2 săptămâni
între 10 și <20 kg	600 mg săptămânal x 1	300 mg în săptămâna 2; apoi 300 mg la fiecare 2 săptămâni
între 5 și <10 kg	300 mg săptămânal x 1	300 mg în săptămâna 2; apoi 300 mg la fiecare 3 săptămâni

Vârstnici

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.

*** PRECIZĂRI DETM**

Conform informațiilor publicate pe site-ul Community Register, indicația aprobată de către Comisia Europeană înainte de anul 2011 (Decizia cu nr. 7078 datată 07 Octombrie 2010) pentru medicamentul Soliris 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă este: „Soliris (eculizumab) este indicat pentru tratarea pacienților cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN). Dovezi privind beneficiile clinice ale tratamentului cu Soliris administrat pacienților cu HPN se limitează la pacienții cu istoric de transfuzii„. În RCP Soliris, cu ultimele modificări din anul 2010, la secțiunea „Copii și adolescenți„, se menționează că nu există experiență privind utilizarea la copii. Date privind administrarea la adolescenți nu sunt prezentate. În prospectul aferent RCP Soliris, ediția 2010, este precizată următoarea informație: „Soliris nu a fost administrat pacienților cu vârsta sub 18 ani„. Prin urmare, în anul 2010, terapia cu ecolizumab nu

era recomandată pentru segmentele populaționale reprezentate de copii și adolescenți diagnosticați cu HPN, respectiv pacienți adulți diagnosticați cu HPN fără antecedente de transfuzii.

2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

Raportul de evaluare a medicamentului eculizumab cu DC Soliris 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă a fost publicat pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța la data de 24 octombrie 2007. În urma evaluării dovezilor clinice prezentate de către aplicant, Comisia pentru Transparență a decis că medicamentul eculizumab prezintă un **beneficiu terapeutic important** pentru pacienții cu HPN și cu istoric de transfuzii.

Eculizumab aparține clasei de anticorpi monoclonali, se leagă în mod specific de proteina complementului C5 și inhibă activarea complementului terminal. Medicamentul intervine în mod specific în mecanismul de debut al hemolizei prin inhibarea numai a etapelor tardive ale cascadei complementului. Păstrarea componentelor timpurii ale activării complementului sunt esențiale pentru opsonizarea microorganismelor și eliminarea complexelor imune.

Medicamentul eculizumab nu are comparator, întrucât niciun alt medicament nu a fost aprobat de către Comisia Europeană ca terapie pentru hemoglobinuria paroxistică nocturnă.

Dovezile clinice privind eficacitatea și siguranța administrării medicamentului Soliris au provenit în principal din studiul clinic de fază III, TRIUMPH, randomizat, dublu-orb, placebo controlat.

Obiectivul acestui studiu a fost reprezentat de evaluarea eficacității și siguranței eculizumab, versus placebo, la pacienții cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă.

Studiul a cuprins 3 faze:

- 2 săptămâni de selecție,
- 3 luni de observare,
- 26 săptămâni de tratament

Criteriile de includere în studiu au fost:

- vârsta peste 18 ani,
- cel puțin 4 transfuzii în ultimul an din cauza anemiei sau apariției simptomelor asociate cu anemie,
- prezența în procent de $\geq 10\%$ a clonelor de celule stem hematopoietice de tip III, determinate cu ajutorul citometriei de flux
- prezența unui număr de trombocite > 100.000 celule / mm^3 ,
- prezența unui nivel LDH de cel puțin 1,5 ori peste limita superioară normală;

- vaccinarea împotriva Neisseria Meningitidis.

Înainte de randomizare, pacienții au fost observați timp de 13 săptămâni. Efectuarea unei transfuzii, în decursul perioadei de observație a fost considerată a fi un criteriu esențial pentru înrolarea în studiu.

Criteriul definit pentru inițierea transfuziei a fost reprezentat fie de existența unui nivel al hemoglobinei ≤ 9 g/dl asociat simptomelor de anemie fie de existența unui nivel al hemoglobinei < 7 g/dl asociat sau nu simptomelor de anemie.

Criteriile de neincluere în studiu au fost reprezentate de:

- nivelul de hemoglobină în ultimele 12 luni $> 10,5$ g /dl,
- nivelul neutrofilelor polinucleare ≤ 500 / μ l,
- infecții bacteriene,
- istoric de transplant de măduvă osoasă;
- antecedente de infecție meningococică.

Grupurile de tratament și modalitatea de administrare a medicației au fost:

Grupuri	Nr. de pacienți randomizați	Posologie
Eculizumab	43	600 mg/săptămână în primele 4 săptămâni urmate de o doză de 900 mg în a cincea săptămână și de o doză de 900 mg administrată la fiecare două săptămâni
Placebo	44	Administrare IV o dată pe săptămână timp de 5 săptămâni apoi la fiecare 2 săptămâni

În timpul studiului, au fost acceptate tratamente concomitente pentru hemoglobinuria paroxistică nocturnă, administrate în anumite condiții:

- pentru eritropoietină: regim de dozare stabil, cu cel puțin 26 de săptămâni înainte de includerea în studiu;
- pentru corticosteroizi: regim de dozare stabil, cu cel puțin 4 săptămâni înainte de includerea în studiu.

Criteriile principale de evaluare au fost reprezentate de:

- procentul de pacienți cu un nivel stabil al hemoglobinei;
- numărul unităților de concentrate eritrocitare utilizate pentru transfuzie /pacient.

Criteriile secundare de evaluare au fost reprezentate de:

- procentul de pacienți care nu au necesitat transfuzii în timpul celor 26 de săptămâni de tratament,
- hemoliza intravasculară măsurată ca fiind zona de sub curba (ASC) nivelului de LDH, obținută în perioada cuprinsă între includerea și finalizarea studiului;
- evoluția asteniei comparativ cu starea inițială evaluată prin:
 - ✓ scala FACIT-F (scor variabil de la 0 la 52, un scor mare reprezentând ameliorarea stării de astenie); scorurile obținute la includerea în studiu au fost comparate cu scorurile obținute în timpul vizitelor din săptămânile 3, 12, 20 și 26;
 - ✓ procentul de pacienți care au atins o diferență relevantă din punct de vedere clinic definită ca o îmbunătățire de 4 sau mai multe puncte pe scara FACIT-F.

Rezultate obținute

Dintre cei 87 de pacienți randomizați care au participat la faza de tratament, 75 au finalizat studiul: 41/43 (95,3%) au provenit din grupul cu eculizumab și 34/44 (77,3%) din grupul placebo. În grupul cu eculizumab, întreruperea tratamentului nu a fost legată de lipsa de eficacitate a medicației administrate. În grupul placebo, tratamentul a fost întrerupt din cauza lipsei de eficacitate.

Criterii de evaluare	Ecuzumab (n=43)	Placebo (n=44)	p
Criterii de evaluare principale			
Pacienți cu un nivel stabil al hemoglobinei (%)	21 (48,8%)	0 (0,0%)	<0,001
Numărul unităților de concentrate eritrocitare utilizate pentru transfuzie /pacient (unități/pacient)	0	10	<0,001
Mediana			
Media	3	11	
Criterii de evaluare secundare			
Pacienți care nu au necesitat transfuzii în timpul celor 26 de săptămâni de tratament (%)	22 (51,2%)	0 (0,0%)	<0,001
Hemoliza intravasculară (LDH-ASC, U/L x zi)	58 587	411 822	<0,001



Scorul mediu obținut cu ajutorul scalei FACIT	+ 6,4±1,2	- 4,0±1,7	<0,001
Diferență relevantă clinic, definită ca o îmbunătățire de 4 sau mai multe puncte pe scara FACIT-F (% pacienți)	53,7%	20,5%	0,0028

Stabilizarea valorilor hemoglobinei a fost observată la 48,8% dintre pacienții tratați cu eculizumab, iar 51,2% dintre pacienți nu au necesitat transfuzie în timpul celor 26 de săptămâni de tratament. În schimb, niciunul dintre pacienții înrolați în grupul placebo nu au prezentat valori stabile ale hemoglobinei și toți au necesitat transfuzie (în medie, perfuzie cu 11 U masă eritrocitară /pacient).

Astenia pacienților care au fost tratați cu eculizumab s-a ameliorat cu o medie de +6,4 puncte pe scara FACIT-F, comparativ cu pacienții care au primit placebo la care acest simptom s-a accentuat (-4,0 puncte). Pragul clinic relevant pentru ameliorarea asteniei (modificarea scorului > +4 puncte) a fost atins în cazul unui număr de 53,7% de pacienții care au fost tratați cu eculizumab versus 20,5% dintre pacienții tratați cu placebo (p = 0,0028).

Rezultatele acestui studiu obținute în privința criteriilor de evaluare primare și secundare, au demonstrat superioritatea terapiei cu eculizumab versus placebo, diferențele observate între cele 2 terapii administrate fiind considerate a fi relevante clinic.

În vederea stabilirii beneficiului terapeutic cu eculizumab, Comisia pentru Transparență a analizat și alte date clinice suplimentare, ca de exemplu rezultatele obținute într-o fază de extensie desfășurată pe o perioadă lungă de timp, la care au participat 195 de pacienți proveniți din diferite studii clinice (SHEPHERD, TRIUMPH și alte studii inițiale) în care au fost tratați cu eculizumab.

Pacienții au menținut valori scăzute ale hemolizei intravasculare pe toată durata expunerii la eculizumab (durata administrării de eculizumab a fost cuprinsă între 10 luni și 54 de luni). Rezultatele studiului au arătat o reducere a ratei evenimentelor tromboembolice comparativ cu aceeași perioadă de timp înainte de administrarea tratamentului.

Conform opiniei experților francezi aceste rezultate trebuie interpretate cu prudență, deoarece administrarea terapiei s-a realizat în regim deschis.

Dpdv. al profilului de siguranță al terapiei cu eculizumab, cele mai frecvente evenimente adverse (> 5/100) raportate în studiile clinice au fost: cefalea, nazofaringita, greața, febra, mialgia, fatigabilitatea, infecțiile (în special cu Herpes simplex). În opinia Comisiei pentru Transparență, nu poate fi exclus riscul apariției evenimentelor alergice asociat terapiei cu eculizumab și nici apariția anticorpilor anti-eculizumab, deși nu s-a observat nicio diferență față de placebo, în raportarea acestor evenimente.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - NICE

Pe site-ul instituției din Regatul Unit care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Anglia, Irlanda de Nord și Țara Galilor, respectiv *National Institute for Health and Care Excellence* nu a fost publicat raportul de evaluare a medicamentului ecilizumab cu indicația amintită la punctul 1.9.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - SMC

Pe site-ul Consorțiului Scoțian pentru Medicamente a fost publicat la data de 11 aprilie 2016 raportul de evaluare a medicamentului ecilizumab cu denumirea comercială Soliris 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă și indicația menționată la punctul 1.9. Raportul publicat are nr. 1130/16 și prezintă avizul nefavorabil rambursării medicamentului evaluat. Analiza economică a reprezentat factorul decisiv în acordarea avizului negativ pentru compensare. În privința rezultatelor de eficacitate aferente terapiei cu ecilizumab provenite din studiile clinice TRIUMPH, SHEPHERD, E05-001, M07-001 și M07-005 sunt menționate următoarele aspecte:

- terapia cu ecilizumab comparativ cu placebo a determinat reducerea ratei hemolizei și ameliorarea anemiei la pacienții cu HPN, conform rezultatelor studiului TRIUMPH;
- beneficiile terapiei cu ecilizumab pot fi obținute și la pacienții fără antecedente de transfuzii, conform datelor observaționale obținute dintr-un registru de pacienți cu HPN;
- terapia cu ecilizumab a determinat reducerea incidenței trombozei la pacienții cu HPN, conform rezultatelor studiilor fără braț de control.

Studiul clinic TRIUMPH a fost principalul studiu ale cărui rezultate au fost analizate de către experții scoțieni. Design-ul studiului și rezultatele obținute sunt prezentate la punctul 2.1., *ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic*,.

Studiul SHEPHERD s-a desfășurat în regim deschis de administrare a medicației, fără braț de control la care au participat 97 de pacienți adulți cu HPN, care prezentau valori ale trombocitelor $\geq 30 \times 10^9/L$ și $\geq$ o transfuzie în ultimii 2 ani. Durata terapiei cu ecilizumab a fost de 52 de săptămâni. Hemoliza, criteriul principal de evaluare, apreciat prin utilizarea ASC LDH, a fost semnificativ redusă după 52 de săptămâni, diferența dintre mediana obținută la începutul studiului și cea raportată la finalul studiului fiind de -632.264 U/L x zi. În privința criteriilor secundare de evaluare, s-au obținut rezultate semnificative privind modificări ale nivelului de LDH față de valoarea inițială și creșteri ale nivelului de hemoglobină. Necesitatea inițierii tranfuziei a fost redusă la o mediană de zero unități per pacient în timpul perioadei de studiu de 52 de săptămâni, iar 51% (49/97) dintre pacienți nu au necesitat transfuzii.

E05-001 a fost un studiu de extensie, cu regim deschis de administrare a medicației, care a inclus 187 de pacienți proveniți din studiile TRIUMPH și SHEPHERD și dintr-un mic studiu pilot. Pacienții au fost tratați cu o doză de întreținere de ecilizumab și evaluați după 36 de săptămâni de tratament. Rata trombozei, criteriul principal de evaluare, obținută înainte de tratamentul cu ecilizumab a fost comparată cu valoarea raportată după administrarea de ecilizumab. Rezultatele obținute au relevat reducerea ratei de tromboză, de la 7,37 evenimente (raportate la 100 pacienți-ani) înainte de administrarea de ecilizumab, la 2,14 evenimente (raportate la 100 pacienți-ani), în timpul tratamentului cu ecilizumab.

Procentul pacienților cu evenimente tromboembolice a scăzut de la 32% (63/195) înainte de tratament, la 3,6% (7/195) în timpul tratamentului.

La 36 de luni, nivelurile de LDH au fost reduse cu o mediană de 87%; funcția renală a fost stabilă sau îmbunătățită pentru 93% dintre pacienți și a existat o reducere de 55% a unităților de eritrocite transfuzate. Procentul pacienților care au obținut independența transfuzională a fost de 82% (64/78) în ultimele șase luni de tratament, comparativ cu doar 8,2% (16/195) în cele șase luni înainte de începerea tratamentului.

M07-001 a fost un studiu prospectiv, observațional, non-intervențional, utilizând date din registrul HPN. Pacienții care au fost eligibili pentru analiză nu au avut antecedente de transfuzii, iar valoarea LDH inițial a fost $\geq 1,5x$ ULN. Dintr-un nr. de 189 de pacienți care au îndeplinit criteriile menționate, 24% (45/189) au început tratamentul cu ecilizumab după înscrierea în registrul HPN. Restul, respectiv 144 de pacienți nu au primit terapie cu ecilizumab. După șase luni de urmărire a celor 2 grupuri de pacienți, următoarele rezultate au fost observate:

- scăderea semnificativă clinic a valorii LDH (-1.042 U/L [intervalul -4.215 până la 597]);
- îmbunătățirea scorurilor care reflectă nivelul de fatigabilitate (scor FACIT-oboasă: +8 [intervalul -8 până la 32]; EORTC-scorul de oboasă: -22 [intervalul -67 la 11]);
- creșterea nivelului hemoglobinei de la 100 la 113 g / L.

În M07-005, studiu proiectat fără un braț de control, cu regim deschis de administrare a medicației, desfășurat pe o perioadă de 12 săptămâni, au fost înrolați 7 pacienți pediatrici (patru fete și trei băieți) diagnosticați cu HPN. Pacienții aveau vârste cuprinse între 11 și 17 ani (vârsta mediană: 15,6 ani). Valoarea medie a greutății corporale a fost de 57,2 kg (interval de la 48,6 la 69,8 kg).

Cu excepția unui pacient care a avut valori inițiale normale ale Hb, toți participanții la studiu au avut un nivel plasmatic inițial de hemoglobină forma liberă de $\geq$ ULN (6,9 mg / dl). Alte criterii de includere în studiu au fost reprezentate de:

- 5% eritrocite sau granulocite cu deficiență de glicozil fosfatidil-inozitol confirmate prin citometrie în flux,
- dovezi ale anemiei hemolitice documentate de LDH > ULN, *sau*
- cel puțin o transfuzie în ultimii doi ani pentru anemie sau simptome legate de anemie,
- vaccinarea împotriva *Neisseria meningitidis*, *pneumococcus* and *haemophilus*.

Tratamentul cu eculizumab utilizând o schemă de dozare propusă pentru copii a fost asociată cu scăderea hemolizei intravasculare, măsurată prin nivelul seric al LDH. De asemenea, a fost raportată o reducere marcată a transfuziilor de sânge și o tendință spre o îmbunătățire generală a funcției generale.

Rezultatele unui studiu observațional la care au participat 79 de pacienți din Marea Britanie care au fost tratați cu eculizumab timp de 39 de luni (media, interval, 1-98 luni) nu au indicat nicio diferență în privința mortalității în funcție de vârstă și sex, comparativ cu pacienții care au fost alocați într-un grup de control ($p = 0,48$).

Potrivit experților consultați de către Consorțiul scoțian pentru medicamente, tratamentul HPN în Scoția este în mare măsură ghidat de către Serviciul medical public de sănătate din Marea Britanie (NHS). Conform recomandărilor din Marea Britanie, terapia cu eculizumab este disponibilă pentru pacienții diagnosticați cu HPN care prezintă oricare dintre următoarele caracteristici:

- dependent de transfuzie (patru sau mai multe transfuzii în 12 luni)
- tromboză legată de HPN
- complicații asociate cu hemoliza:

1. insuficiență renală

2. hipertensiune pulmonară

- sarcină (și cel puțin 3 luni post-partum)
- HPN cu hemoliză și simptom(e) clinic(e) (LDH > 1,5 x ULN) cu:

1. anemie (Hb < 90g / L) *sau*

2. recomandări din partea unei echipe multidisciplinare.

2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG

Instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Germania, respectiv Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, nu a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului eculizumab cu indicația de la punctul 1.9.

2.5. ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Comitetul Federal Comun din Germania nu a publicat raportul de evaluare a medicamentului eculizumab cu indicația de la punctul 1.9.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației solicitantului, medicamentul cu DCI Eculizumabum indicat pentru „*tratarea adulților și copiilor cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN)*”, este compensat în **14** state membre ale UE și Marea Britanie. În tabelul următor sunt prezentate detalii privind compensarea în statele membre UE și Marea Britanie a medicamentului cu DC Soliris 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Țara	Compensare (da/nu)	Nivel compensare	Condiții prescriere (inclusiv restricții) (da/nu)	Protocol de prescriere
Austria	Da	100	Nu	Conform RCP
Belgia	Da	95	Nu	Conform RCP
Croatia	Da	100	Nu	Conform RCP
Danemarca	Da	100	Nu	Conform RCP
Finlanda	Da	100	Nu	Conform RCP
Franta	Da	100	Nu	Conform RCP
Germania	Da	100	Nu	Conform RCP
UK	Da	100	Nu	Conform RCP
Italia	Da	92,5	Nu	Conform RCP
Olanda	Da	100	Nu	Conform RCP
Irlanda	Da	100	Nu	Conform RCP
Slovenia	Da	100	Nu	Conform RCP
Spania	Da	100	Nu	Conform RCP
Suedia	Da	100	Nu	Conform RCP

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

La data întocmirii acestui raport, în H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, nu sunt incluse medicamente cu indicația terapeutică „*hemoglobinurie paroxistică nocturnă*”. Prin urmare, terapia suportivă



reprezintă singura opțiune de tratament compensată pentru această categorie de pacienți. Alternativa la terapia suportivă nerambursată în România la data prezentei, este medicamentul eculizumab.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă este o boală progresivă, debilitantă, care asociază un risc crescut de deces. Cu terapie convențională (transfuzii de sânge și anticoagulante), mediana supraviețuirii de la diagnosticul inițial este de 10-15 ani, conform informațiilor prezentate în raportul scoțian cu nr. 1130/16.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

- a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau**
- b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni**

Având în vedere rezultatele obținute în studiile clinice analizate în raportul francez și cel scoțian, considerăm că acest criteriu de evaluare este îndeplinit.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare 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, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Conform publicației intitulată „*Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order) January 2021,*”, afecțiunea denumită hemoglobinurie paroxistică nocturnă reprezintă o boală rară, având atribuit codul ORPHA: 447. Documentul poate fi vizualizat prin accesarea următorului link:

https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf



5. PUNCTAJ

Conform prevederilor O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, cu ultima actualizare din data de 31.07.2020 „Pentru indicațiile pentru care un medicament corespunzător unor DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație autorizația de punere pe piață a medicamentului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011 și medicamentul este rambursat în Marea Britanie și Germania, se acordă din oficiu 15 puncte pe criteriul 2 din tabel atât pentru NICE, cât și pentru IQWiG/G-BA,,. În acest context, punctajul rezultat în urma evaluării este redat în tabelul următor.

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 HAS –Beneficiu terapeutic important-pentru pacienții adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) cu istoric de transfuzii	15
1.2 HAS – medicamentul Soliris nu a fost evaluat pentru categoriile de pacienți reprezentate de copii și adolescenți diagnosticați cu HPN, respectiv pacienți adulți diagnosticați cu HPN fără antecedente de transfuzii.	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1.1. Autorizația de punere pe piață a medicamentului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011, Soliris fiind recomandat pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) cu istoric de transfuzii Medicamentul este rambursat în Marea Britanie	15
2.1.2. Pentru categoriile de pacienți reprezentate de copii și adolescenți diagnosticați cu HPN, respectiv pacienți adulți diagnosticați cu HPN fără antecedente de transfuzii, medicamentul Soliris, conform autorizației emise înainte de anul 2011 nu era recomandat	0
2.2.1. Autorizația de punere pe piață a medicamentului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011, Soliris fiind recomandat pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) cu istoric de transfuzii Medicamentul este rambursat în Germania	15
2.2.2. Pentru categoriile de pacienți reprezentate de copii și adolescenți diagnosticați cu HPN, respectiv pacienți adulți diagnosticați cu HPN fără antecedente de transfuzii, medicamentul Soliris, conform autorizației emise înainte de anul 2011, nu a era recomandat	0
3. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	0
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică,	

pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare 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, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL	90 de puncte/ 45 de puncte

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Eculizumabum întrunește :

- **punctajul de includere necondiționată în Lista** care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate pentru categoria de pacienți reprezentată de „adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) cu istoric de transfuzii,,.
- **punctajul de neincluere 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 pentru categoria de pacienți reprezentată de copii și adolescenți diagnosticați cu HPN, respectiv pacienți adulți diagnosticați cu HPN fără antecedente de transfuzii.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Eculizumabum cu indicația:
 „tratarea pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) cu istoric de transfuzii,,.

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU