



**MINISTRY OF HEALTH  
NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES  
AND MEDICAL DEVICES**

**48, Av. Sanatescu St, sector 1, 011478 Bucharest**

**Tel: +4021-317.11.15**

**Fax: +4021-316.34.97**

**www.anm.ro**

## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: PEGCETACOPLANUM**

***INDICAȚIA: tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică  
nocturnă (HPN) care sunt anemici după tratamentul cu un inhibitor al C5  
timp de cel puțin 3 luni***

**Data depunerii dosarului**

**11.05.2023**

**Numărul dosarului**

**15097**

**PUNCTAJ: 70**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: PEGCETACOPLANUM

1.2. DC: ASPAVELI 1080 mg soluție perfuzabilă

1.3. Cod ATC: L04AA54

1.4. Data eliberării APP: 13 decembrie 2021

1.5. Deținătorul de APP: Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), Suedia

1.6. Tip DCI: nou

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

Forma farmaceutică	soluție perfuzabilă	soluție perfuzabilă
Concentrația	54 mg/ml	54 mg/ml
Calea de administrare	subcutanată	subcutanată
Mărimea ambalajului	1 flac. x 20 ml care conține 1080 mg	8 flacoane (8 ambalaje cu câte 1 flac.)

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023:

Denumire Comercială	ASPAVELI 1080 mg soluție perfuzabilă 1 flac. x 20 ml	ASPAVELI 1080 mg soluție perfuzabilă 8 ambalaje cu câte 1 flac.
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	19 118,91 lei	152 492,99 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	19 118,91 lei	19 061,62 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

### Indicații terapeutice

ASPAVELI este indicat în tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care sunt anemici după tratamentul cu un inhibitor al C5 timp de cel puțin 3 luni.

### Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări hematologice. Trebuie luate în considerare autoadministrarea și perfuzia la domiciliu pentru pacienții care au tolerat bine tratamentul în centre de tratament cu experiență. Decizia cu privire la posibilitatea autoadministrării și a perfuziilor la domiciliu trebuie luată după evaluarea și recomandările emise de medicul curant.

### Doze

Pegcetacoplan poate fi administrat de către un profesionist din domeniul sănătății sau de către pacient sau îngrijitor urmând instrucțiunile corespunzătoare.

Pegcetacoplan se administrează de două ori pe săptămână sub formă de perfuzie subcutanată în doză de 1080 mg, cu un sistem de pompă de perfuzie pentru seringă disponibil pe piață care poate administra doze de până la 20 ml. Doza cu administrare de două ori pe săptămână trebuie administrată în Ziua 1 și Ziua 4 ale fiecărei săptămâni de tratament. HPN este o boală cronică și se recomandă ca tratamentul cu ASPAVELI să continue pe toată durata vieții pacientului, până când este indicată clinic oprirea administrării acestui medicament.

#### *Pacienții care fac trecerea la ASPAVELI de la un inhibitor al C5*

În primele 4 săptămâni, pegcetacoplan se administrează sub formă de doze subcutanate de 1080 mg de două ori pe săptămână, în plus față de doza curentă de tratament cu inhibitor al C5 a pacientului, în vederea reducerii la minim a riscului de hemoliză la oprirea bruscă a tratamentului. După 4 săptămâni, pacientul trebuie să oprească administrarea inhibitorului C5 înainte de continuarea monoterapiei cu ASPAVELI.

#### *Ajustarea dozelor pentru ASPAVELI*

Schema de administrare poate fi modificată la 1080 mg o dată la trei zile (de exemplu, Ziua 1, Ziua 4, Ziua 7, Ziua 10, Ziua 13 și așa mai departe), dacă un subiect are un nivel de lactat dehidrogenază (LDH) mai mare de  $2 \times$  limita superioară a valorilor normale. În cazul unei creșteri a dozei, LDH trebuie monitorizat de două ori pe săptămână timp de cel puțin 4 săptămâni.

#### *Doză omisă de ASPAVELI*

În cazul omiterii unei doze de pegcetacoplan, aceasta trebuie administrată imediat ce este posibil, apoi trebuie reluat programul obișnuit.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici (cu vârsta > 65 ani)*

Cu toate că nu există diferențe aparente asociate vârstei, observate în studiile clinice, numărul de pacienți cu vârsta de 65 ani și peste nu este suficient pentru a stabili dacă aceștia răspund diferit față de pacienții mai tineri. Nu există dovezi care să indice faptul că sunt necesare precauții speciale pentru tratarea grupei de pacienți vârstnici.

##### *Insuficiență renală*

Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei  $< 30$  ml/min) nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii (FC) pegcetacoplan; prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de pegcetacoplan la pacienții cu insuficiență renală. Nu sunt disponibile date privind utilizarea pegcetacoplan la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care necesită hemodializă.

##### *Insuficiență hepatică*

Siguranța și eficacitatea pegcetacoplan nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică, însă nu se recomandă o ajustare a dozei, deoarece nu se preconizează ca insuficiența hepatică să aibă un impact asupra clearance-ului pegcetacoplan.

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea ASPAVELI la copiii cu HPN cu vârsta cuprinsă între 0 și  $< 18$  ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. Acest medicament nu trebuie utilizat la copii cu vârsta  $< 12$  ani, deoarece nu sunt disponibile date non-clinice privind siguranța la această grupă de vârstă.

#### Mod de administrare

ASPAVELI trebuie administrat numai prin administrare subcutanată utilizând un sistem de pompă de perfuzie pentru seringă disponibil pe piață. Acest medicament poate fi autoadministrat. Atunci când este inițiată autoadministrarea, pacientul va fi instruit de către un profesionist din domeniul sănătății calificat în tehnicile de



perfuzie, utilizarea unui sistem de pompă de perfuzie pentru seringă, păstrarea unei fișe de tratament, recunoașterea reacțiilor adverse posibile și măsurile care trebuie luate în caz că acestea apar.

### **Precizare DETM**

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania S.C. DM REGULATORY CONSULTING S.R.L., a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI PEGCETACOPLANUM și DC ASPAVELI 1080 mg soluție perfuzabilă pentru indicația: *„tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care sunt anemici după tratamentul cu un inhibitor al C5 timp de cel puțin 3 luni”*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 5, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv: *„Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată”*.

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI PEGCETACOPLANUM și DC ASPAVELI 1080 mg soluție perfuzabilă este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în 11 țări, din care 10 state membre ale Uniunii Europene (Austria, Belgia, Finlanda, Franța, Germania, Italia, Luxembourg, Suedia, Spania, Ungaria) și Marea Britanie.

## **2. STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN - PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI**

Prin decizia Comisiei Europene din 22 Mai 2017, înregistrată în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu numărul **EU/3/17/1873**, companiei Best Regulatory Consulting Ltd. (Marea Britanie), i-a fost atribuită desemnarea de medicament orfan pentru *APL-2 (Pegcetecoplan) utilizat în tratamentul hemoglobinuriei paroxistice nocturne*. Ulterior, în Aprilie 2019, această desemnare a fost transferată, către Apellis Ireland Limited, (Irlanda) și către Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), Suedia în Iunie 2021.

În data de 05.11.2021, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) a adoptat raportul de menținere a statutului de medicament orfan, în vederea obținerii autorizației de punere pe piață, în care s-au avut în vedere următoarele criterii din Regulamentul (CE) nr. 141/2000:

- ❖ Articolul 3 alineatul (1) litera (a)

(a) Intenția de a diagnostica, preveni sau trata o afecțiune care pune în pericol viața, este cronic debilitantă sau pentru o afecțiune gravă și cronică ce nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din Comunitate la momentul solicitării

### **Afecțiunea**

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o afecțiune hematologică rară, fiind o boală clonală cu celule stem hematopoietice, care se prezintă cu: anemie hemolitică, tromboză și distonie a musculaturii netede, iar în unele cazuri insuficiență a măduvei osoase.



Indicația terapeutică aprobată „Aspaveli este indicat în tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care sunt anemici după tratamentul cu un inhibitor al C5 timp de cel puțin 3 luni” se încadrează în domeniul de aplicare al afecțiunii orfane desemnate „Tratamentul hemoglobinuriei paroxistice nocturne”.

#### **Natura cronic debilitantă și/sau care pune viața în pericol**

Afecțiunea continuă să fie invalidantă cronică și este asociată cu o mortalitate crescută la pacienții care nu răspund la tratamentul cu eculizumab.

Tromboza este cea mai frecventă cauză a mortalității în HPN (reprezentând aproape 50 % din decese înainte de introducerea terapiei de inhibare a complementului). Anemia HPN este deseori multifactorială și poate fi rezultatul unei combinații de hemoliză și insuficiență medulară. Oboseala invalidantă este o caracteristică comună a HPN și poate fi disproporționată în raport cu gradul anemiei. Este asociată cu distonie a musculaturii netede. Durerile abdominale, durerile de spate, spasmul esofagian, disfagia (dificultate la înghițire) și disfuncția erectilă sunt manifestări frecvente asociate cu HPN hemolitică și sunt adesea o consecință directă a hemolizei intravasculare și a eliberării de hemoglobină liberă. Oboseala este adesea cel mai intensă în timpul unui atac hemolitic, dar este prezentă de obicei în permanență. Episoadele de icter și hemoglobinurie au fost raportate la aproape 50 % dintre pacienți.

#### **Numărul de persoane afectate sau expuse riscului**

Sponsorul a furnizat o estimare a prevalenței utilizând un număr foarte limitat de publicații. Pe baza acestor referințe, sponsorul a concluzionat că prevalența este cuprinsă între 0,005 și 0,1 la 10 000. COMP a solicitat ca sponsorul să furnizeze un calcul mai detaliat al prevalenței. În calculul revizuit, acesta a analizat literatura de specialitate și a luat în considerare două rapoarte europene.

Primul: Hansen et al. (2020) s-a bazat pe datele din Registrul național danez al pacienților din perioada 1977-2016. În acest studiu, prevalența raportată a HPN în Danemarca în 2015 a fost de 0,104/10 000 de persoane.

Al doilea: un studiu realizat de Richards et al. (2021) s-a bazat pe date din Rețeaua de Cercetare a Afecțiunilor Hematologice Maligne (HMRN- Haematological Malignancy Research Network). Estimările privind prevalența fac referire la pacienți cu clone HPN detectabile în sângele periferic. Estimarea acestei publicații a fost 0,381/10 000 de persoane.

Aceste două studii europene furnizează dovezi mai recente că HPN este o afecțiune foarte rară în UE. Diferența destul de mare între estimările din aceste două studii poate fi explicată în mare parte prin diferențele dintre definițiile HPN și metodele de stabilire a diagnosticului.

Sponsorul a concluzionat că, prin utilizarea unei abordări conservatoare cu o definiție foarte largă a HPN, prevalența este estimată la aproximativ **0,4/10 000 de persoane**, cu care COMP a fost de acord.



❖ Articolul 3 alineatul (1) litera (b)

(b) nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament a afecțiunii respective, autorizată în Comunitate sau **dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune.**

### **Metode existente**

În prezent, cele două medicamente autorizate pentru această afecțiune sunt eculizumab și ravulizumab, care sunt inhibitori ai C5. Singurul tratament curativ pentru HPN este transplantul de celule stem hematopietice (TCSH) cu ajutorul donatorilor alogeni. Articolele recente au evidențiat unele dintre provocările cu care se confruntă tratamentul acestei afecțiuni.

În special, a fost descrisă problema celor două forme diferite de HPN clasică și asociată cu anemia aplastică. De la introducerea tratamentului cu eculizumab, pacienții cu HPN pot avea o durată de viață relativ normală, iar pacienții cu HPN hemolitică cărora li se administrează eculizumab au un prognostic mai favorabil decât pacienții cu o componentă mai profundă a insuficienței măduvei osoase, cum este anemia aplastică. Diferența este aceea că eculizumab nu tratează deficitul de producție subiacent din măduva osoasă.

COMP a considerat că eculizumab și ravulizumab sunt metode de tratament satisfăcătoare, deoarece populațiile de pacienți țintă ai acestor produse (în ceea ce privește hemoglobinuria paroxistică nocturnă) se suprapun cu populația țintă de pacienți pentru care este destinat Aspaveli.

### **Beneficiu semnificativ**

Deși inhibarea C5 controlează hemoliza intravasculară (IVH), aceasta nu previne hemoliza extravasculară (EVH) datorată depunerii de fragmente C3 pe eritrocite HPN, ci o crește, ducând la o hemoliză suplimentară. Prezența unor valori scăzute ale hemoglobinei (Hb), a numărului crescut de reticulocite, a concentrațiilor crescute de bilirubină, a necesității continue de transfuzii în pofida inhibării C5 și a nivelurilor relativ controlate de LDH și a oboselii persistente raportate de pacienți sunt indicatori ai activității continue a bolii.

Există o necesitate medicală semnificativă pentru o opțiune alternativă de tratament la pacienții cu HPN care abordează EVH datorită depunerii de fragment C3 asupra globulelor roșii ale HPN.

Pegcetacoplanul este un inhibitor complement C3 care se adresează atât IVH, cât și EVH al HPN, printr-o inhibare a cascadei complementului. Deși eculizumabul și ravulizumabul au un mecanism de acțiune similar, structura și mecanismul de acțiune al pegcetacoplanului diferă de cele 2 terapii. Acesta se leagă de C3 și C3b umane, ducând la inhibarea proximală a cascadei complementului și a controlului atât al IVH, cât și al EVH, conducând la rezultate clinice suplimentare față de utilizarea curentă a inhibitorilor C5 la pacienții cu HPN.

Pentru a susține un beneficiu semnificativ, sponsorul a furnizat date clinice din studiul său de fază III. Studiul APL2-302 este un studiu de fază 3, prospectiv, randomizat, multicentric, deschis, controlat cu comparator activ. Obiectivul acestui studiu a fost de a confirma eficacitatea și siguranța tratamentului în cazul monoterapiei cu





pegcetacoplan pentru tratamentul HPN la subiecții cu vârsta  $\geq 18$  ani care au fost tratați cu eculizumab, dar care au continuat să aibă concentrații ale Hb mai mici de 10,5 g/dl.

În special, a fost prezentată eficacitatea comparativă asupra anemiei, aspect care nu este abordat în mod adecvat prin tratamentul cu inhibitori ai C5 aprobați în prezent. În studiul APL2-302, pegcetacoplanul a demonstrat diferențe semnificative statistic și clinic față de eculizumab în ceea ce privește rezultatele privind eficacitatea la pacienții HPN cu anemie.

Eficacitatea comparativă a pegcetacoplan față de ravulizumab la pacienții cu HPN a fost studiată prin analiza Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC). După specificarea tratamentului cu eculizumab ca referință, rezultatele MAIC arată că, în comparație cu ravulizumab, pegcetacoplanul este asociat cu îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic și clinic, la majoritatea criteriilor finale de evaluare legate de Hb: evitarea transfuziei, cerințele de transfuzie, IVH, fatigabilitatea și calitatea vieții, sugerând potențiale beneficii îmbunătățite ale trecerii la pegcetacoplan (în loc de ravulizumab) în rândul pacienților tratați anterior cu eculizumab. Aceste rezultate sugerează că inhibarea C3 de către pegcetacoplan conduce la o inhibare mai amplă a activării sistemului complement în comparație cu inhibitorul de complement C5 ravulizumab. Acest lucru este de așteptat deoarece mecanismul de acțiune al ravulizumabului, este aproape identic cu cel al eculizumabului.

În consecință, aceste date concluzionează că **există un beneficiu semnificativ al pegcetacoplan la pacienții cu HPN tratați anterior fie cu eculizumab, fie cu ravulizumab.**

#### **Concluziile COMP au fost:**

- *indicația terapeutică propusă intră în totalitate în domeniul de aplicare al afecțiunii orfane a produsului medicamentos desemnat ca orfan.*
- *s-a estimat că prevalența hemoglobinuriei paroxistice nocturne (denumită în continuare „afecțiunea”) rămâne sub 5 persoane din 10 000 și s-a concluzionat că este mai mică de 0,4 din 10 000 persoane în Uniunea Europeană, la momentul revizuirii criteriilor de desemnare;*
- *afecțiunea pune în pericol viața și provoacă invaliditate cronică din cauza complicațiilor hemolizei cronice, cum ar fi durerea abdominală, citopeniile și disfuncția renală, precum și din cauza apariției trombozei și hemoragiei la diferite organe. Complicațiile vasculare la nivelul sistemului nervos central sunt cea mai frecventă cauză de deces;*
- *deși în Uniunea Europeană au fost autorizate metode satisfăcătoare pentru tratamentul afecțiunii, ipoteza că Aspaveli poate avea un potențial beneficiu semnificativ pentru cei afectați de afecțiunea orfană rămâne valabilă. Aspaveli a demonstrat o creștere semnificativă din punct de vedere statistic și semnificativă din punct de vedere clinic a valorilor hemoglobinei și a redus necesitatea transfuziilor în comparație cu produsele autorizate în prezent.*

### 3. HEMOGLOBINURIA PAROXISTICĂ NOCTURNĂ (HPN)

HPN este o afecțiune sanguină rară, cronică, care pune viața în pericol, fiind asociată cu anemia cauzată de hemoliză. Hemoliza poate avea ca rezultat o serie de consecințe debilitante, cum ar fi oboseala severă, durerea toracică și dependența de transfuzii, toate acestea contribuind la povara grea a bolii și la scăderea calității vieții (QoL) cu care se confruntă acești pacienți. Chiar și în cazul tratamentului cu inhibitori C5, 72 % din pacienții cu HPN rămân anemici și 36 % necesită una sau mai multe transfuzii pe an. Dacă nu este tratată, HPN poate determina complicații grave și potențial fatale pentru pacienți.

HPN are o incidență anuală de 1-10 cazuri noi la 1 milion de persoane. Vârsta mediană la diagnosticare este de circa treizeci de ani și afectează bărbații și femeile în proporții egale, neexistând nicio preferință etnică sau geografică clară.

#### **Etiologie și patogeneză**

HPN se caracterizează prin hemoliză cronică mediată de complement, care apare cel mai frecvent ca o consecință a mutației somatice a genei fosfatidilinozitol glican clasa A (PIGA). Această mutație genetică determină afectarea biosintezei glicozilfosfatidilinozitolului (GPI) și deficit de proteine de reglare a complementului ancorate de GPI pe suprafața celulelor sanguine mature, făcând aceste celule susceptibile la atacul complementului.

În celulele afectate de HPN, prima etapă a biosintezei GPI este defectuoasă, astfel că celulele HPN prezintă o expresie la suprafață defectuoasă a diferitelor proteine GPI – ancorate. Celulele HPN prezintă o mutație cu pierdere a funcției la nivelul PIGA, genă ce se află localizată la nivelul cromozomului X (Xp22.2). Ceea ce explică motivul pentru care o mutație PIGA somatică poate fi suficientă pentru a cauza deficitul de GPI la majoritatea pacienților cu HPN, este faptul că o singură alelă este funcțională atât la bărbați, cât și la femei. Principalele consecințe sunt hemoliza și tromboza intravasculară, insuficiența măduvei osoase se poate dezvolta independent, iar hemoliza extravasculară se manifestă numai în timpul tratamentului cu eculizumab.

#### **Prezentare clinică și diagnostic**

HPN este asociat cu o povară mare a bolii. Simptomele cele mai frecvente sunt oboseala (80 %), dispneea (64 %) și hemoglobinuria (62 %). HPN are frecvent consecințe hematologice semnificative din punct de vedere clinic ca urmare a hemolizei cronice, inclusiv o creștere semnificativă a riscului de tromboembolie, care poate duce în cele din urmă la afectarea organului țintă și la deces.

Anemia HPN este deseori multifactorială și poate fi rezultatul unei combinații de hemoliză și insuficiență medulară. Durerile abdominale, durerile de spate, spasmul esofagian, disfagia (dificultate la înghițire) și disfuncția erectilă sunt manifestări frecvente asociate cu HPN hemolitică și sunt adesea o consecință directă a hemolizei intravasculare și a eliberării de hemoglobină liberă. Oboseala invalidantă este o caracteristică comună a HPN și poate fi disproporționată în raport cu gradul anemiei. Oboseala este adesea cel mai intensă în timpul unui atac hemolitic, dar este prezentă de obicei în permanență. Episoadele de icter și hemoglobinurie au fost raportate la aproape 50 %



dintre pacienți. Pacienții cu HPN prezintă un risc crescut de boală renală cronică ca urmare a hemolizei intravasculare pe termen lung. Leziuni tubulare renale pot apărea în urma trombozei microvasculare, acumulării depunerilor de fier sau ambelor. De asemenea, a fost raportată hipertensiunea pulmonară ușoară până la moderată, dar asocierea dintre boala renală cronică și hipertensiunea pulmonară semnificativă din punct de vedere clinic este în continuare controversată.

#### 4. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ - STUDIUL CLINIC APL2-302

Eficacitatea și siguranța ASPAVELI la pacienții cu HPN a fost evaluată în cadrul unui studiu de fază 3 (APL2-302) în care o perioadă în regim deschis, randomizată, controlată cu comparator activ, cu durata de 16 săptămâni, a fost urmată de o perioadă în regim deschis (open label period, OLP) cu durata de 32 săptămâni.

Acest studiu a înrolat pacienți cu HPN care au fost tratați cu o doză stabilă de eculizumab cel puțin în ultimele 3 luni și cu valorile hemoglobinei < 10,5 g/dl.

Doza de ASPAVELI a fost de 1080 mg de două ori pe săptămână. Pacienții eligibili au intrat într-o perioadă de pregătire cu durata de 4 săptămâni în care li s-a administrat ASPAVELI 1080 mg subcutanat de două ori pe săptămână, în plus față de doza lor curentă de eculizumab. Pacienții au fost apoi randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie 1080 mg de ASPAVELI de două ori pe săptămână, fie doza lor curentă de eculizumab pe toată durata de 16 săptămâni a perioadei randomizate controlate (PRC). Randomizarea a fost stratificată pe baza numărului de transfuzii cu pachete eritrocitare (packed red blood cell, PRBC) în intervalul de 12 luni anterior Zilei -28 (<4; ≥4) și a numărului de trombocite la selecție (< 100 000/mm<sup>3</sup>; ≥ 100 000/mm<sup>3</sup>). Pacienții care au finalizat PRC au intrat în OLP, în timpul căreia tuturor pacienților li s-a administrat ASPAVELI timp de până la 32 săptămâni (pacienții cărora li s-a administrat eculizumab în PRC au intrat într-o perioadă de pregătire cu durata de 4 săptămâni înainte de trecerea la monoterapia cu ASPAVELI). Dacă era necesar, doza de ASPAVELI putea fi ajustată la 1080 mg o dată la 3 zile.

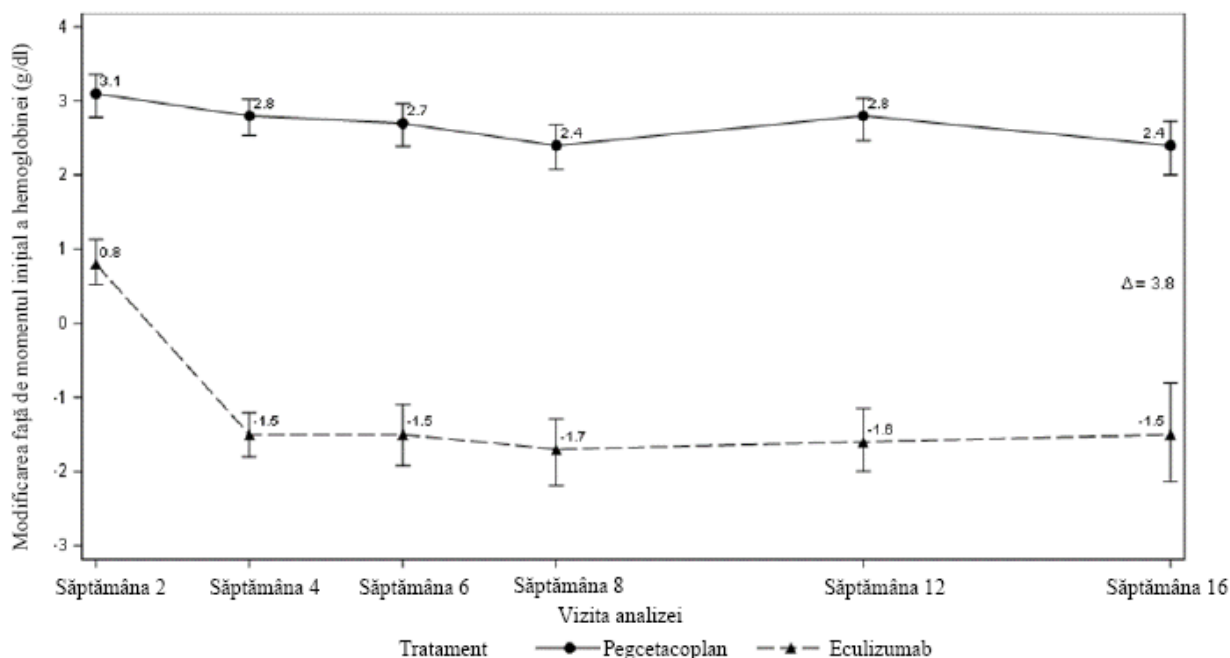
Criteriul final principal și criteriile secundare de eficacitate au fost evaluate la Săptămâna 16. **Criteriul final principal de eficacitate** a fost reprezentat de modificarea de la Momentul inițial la Săptămâna 16 (în timpul PRC) a valorii hemoglobinei. Momentul inițial a fost definit ca media determinărilor înainte de prima doză de pegcetacoplan (la începutul perioadei de pregătire). **Criteriile finale secundare** privind eficacitate, au fost reprezentate de evitarea transfuziilor, definite ca proporția de pacienți care nu au necesitat o transfuzie în timpul PRC și modificarea de la Momentul inițial la Săptămâna 16 a numărului absolut de reticulocite (absolute reticulocyte count, ARC), a valorii LDH și a scorului pe scala FACIT-Oboseală.

În perioada de pregătire au intrat 80 pacienți în total. La sfârșitul perioadei de pregătire, toți cei 80 pacienți au fost randomizați, 41 pacienți la ASPAVELI și 39 pacienți la eculizumab. Datele demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial au fost în general bine echilibrate între grupurile de tratament. Un număr total de 38 pacienți din grupul tratat cu ASPAVELI și 39 pacienți din grupul cu eculizumab au finalizat PRC cu durata de 16 săptămâni și au

continuat în perioada în regim deschis cu durata de 32 săptămâni. În total, 12 din 80 (15%) dintre pacienții cărora li se administra ASPAVELI au oprit administrarea din cauza evenimentelor adverse. Conform protocolului, la 15 pacienți s-a ajustat doza la 1080 mg o dată la 3 zile. La doisprezece pacienți s-au evaluat beneficiile, iar 8 din 12 pacienți au demonstrat beneficii în urma ajustării dozei.

ASPAVELI a fost superior eculizumab în ceea ce privește criteriul final principal reprezentat de modificarea hemoglobinei față de momentul inițial ( $P < 0,0001$ ).

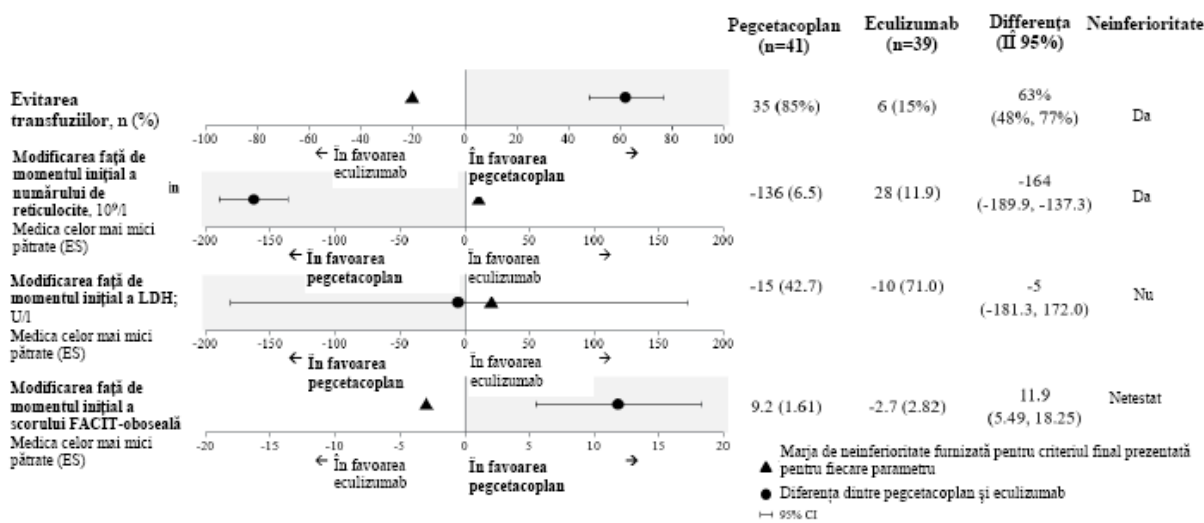
**Figura 1. Modificarea medie ajustată a hemoglobinei (g/dl) de la Momentul inițial la Săptămâna 16**



Non-inferioritatea a fost demonstrată în ceea ce privește criteriile finale secundare privind evitarea transfuziilor și modificarea ARC față de momentul inițial.

Non-inferioritatea nu a fost îndeplinită în ceea ce privește modificarea LDH față de momentul inițial. Din cauza testării ierarhice, testarea statistică pentru modificarea scorului FACIT-Oboseală față de momentul inițial nu a fost testată formal. Rezultatele au fost consecvente pentru toate analizele de susținere ale criteriilor finale principale și secundare de bază, incluzând toate datele observate, fiind incluse datele post-transfuzie. Normalizarea hemoglobinei a fost atinsă la 34% dintre pacienții din grupul cu ASPAVELI comparativ cu 0% din grupul cu eculizumab în Săptămâna 16. Normalizarea LDH a fost atinsă la 71% dintre pacienții din grupul cu ASPAVELI comparativ cu 15% din grupul cu eculizumab.

**Figura 2. Analiza criteriilor finale secundare de bază**



Un total de 77 pacienți au intrat în OLP cu durată de 32 săptămâni, în timpul căreia tuturor pacienților li s-a administrat ASPAVELI, ducând la o expunere totală de până la 48 săptămâni. Rezultatele de la Săptămâna 48 au fost în general în concordanță cu cele de la Săptămâna 16 și au sprijinit eficacitatea susținută.

## 5. PUNCTAJUL OBTINUT

**Tabelul nr. 5. - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată**

Criteriu	Nr. de puncte
<b>1. 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 afecțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</b>	<b>70</b>
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din 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.	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>70</b>



#### Precizare DETM :

Solicitantul nu a depus la dosarul de evaluare nici unul din documentele menționate la punctul 2, aferent Tabelului nr. 5, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare.

### 6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI PEGCETACOPLANUM și DC ASPAVELI 1080 mg soluție perfuzabilă, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **incluere 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, P6.30: Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa) și hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN).

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de punere 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.

### 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI PEGCETACOPLANUM și DC ASPAVELI 1080 mg soluție perfuzabilă pentru indicația „*tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care sunt anemici după tratamentul cu un inhibitor al C5 timp de cel puțin 3 luni*”.

#### Referințe bibliografice :

1. RCP ASPAVELI ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230215158394/anx\\_158394\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230215158394/anx_158394_ro.pdf))
2. EMA Orphan designation ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1873-public-summary-opinion-orphan-designation-polyoxy-12-ethanediyalpha-hydro-omega-hydroxy-1515\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1873-public-summary-opinion-orphan-designation-polyoxy-12-ethanediyalpha-hydro-omega-hydroxy-1515_en.pdf))
3. EMA Orphan Maintenance Assessment Report ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/aspaveli-orphan-maintenance-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/aspaveli-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf))
4. EPAR ASPAVELI ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aspaveli-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aspaveli-epar-public-assessment-report_en.pdf))
5. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat
6. H.G. Nr. 720/2008 republicată
7. O.M.S. 2408/2023.

Raport finalizat la data de 20.09.2023

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