



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: RAVULIZUMABUM

***INDICAȚIE: tratamentul pacienților adulți și copii și adolescenți cu greutate corporală de 10 kg sau mai mult cu SHUa, care nu au fost tratați anterior cu inhibitori de complement sau au fost tratați cu eculizumab pe o perioadă de cel puțin 3 luni și prezintă dovezi de răspuns la eculizumab***

Data depunerii dosarului

05.07.2023

Numărul dosarului

21217

**PUNCTAJ: 85**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Ravulizumabum

1.2. DC: Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L04AA43

1.4 Data eliberării APP: 02 iulie 2019

1.5. Deținătorul de APP: Alexion Europe SAS, Franța

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică: *soluție, mărimea ambalajului*

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>concentrat pentru soluție perfuzabilă</b>	
<b>Concentrație</b>	300 mg/3 ml	1100 mg/11 ml
<b>Calea de administrare</b>	perfuzie intravenoasă	
<b>Mărimea ambalajului</b>	flacon cu 3 ml de concentrat steril	flacon cu 11 ml de concentrat steril

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 2408/2023 publicat în M.Of. Nr. 957/23.10.2023:

<b>Mărimea ambalajului</b>	<i>flacon x 3 ml</i>	<i>flacon x 11 ml</i>
<b>Concentrație</b>	300 mg/3 ml (100 mg/ml)	1100 mg/11 ml (100 mg/ml)
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	17.167,36 lei	62.946,93 lei
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	17.167,36 lei	62.946,93 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : *Ultomiris este indicat în tratamentul pacienților cu greutate corporală de 10 kg sau mai mult cu SHUa, care nu au fost tratați anterior cu inhibitori de complement sau au fost tratați cu eculizumab pe o perioadă de cel puțin 3 luni și prezintă dovezi de răspuns la eculizumab.*

Doze și mod de administrare

Ravulizumab trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății și sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu afecțiuni hematologice, renale sau neuromusculare.

Doze - Pacienți adulți cu HPN, SHUa sau MGq

Schema terapeutică recomandată constă într-o doză de încărcare, urmată de doze de întreținere, administrate sub formă de perfuzie intravenoasă. Dozele administrate se bazează pe greutatea corporală a pacientului, așa cum se

arată în Tabelul 1. Pentru pacienții adulți (vârsta  $\geq 18$  ani), dozele de întreținere trebuie administrate la intervale de 8 săptămâni, începând de la 2 săptămâni după administrarea dozei de încărcare.

În cadrul schemei terapeutice, este permisă o modificare a momentului administrării cu  $\pm 7$  zile față de ziua programată a perfuziei (cu excepția primei doze de întreținere cu ravulizumab), dar doza ulterioară trebuie administrată conform schemei originale.

Pentru pacienții care efectuează conversia de la administrarea de eculizumab la terapia cu ravulizumab, doza de încărcare de ravulizumab trebuie administrată la 2 săptămâni după ultima perfuzie cu eculizumab, iar apoi dozele de întreținere se administrează la intervale de 8 săptămâni, începând de la 2 săptămâni după administrarea dozei de încărcare, așa cum se arată în Tabelul 1.

**Tabelul 1: Schema de doze recomandate pentru ravulizumab, dozele fiind bazate pe greutate pentru pacienți adulți cu greutate corporală mai mare sau egală cu 40 kg**

Interval greutate corporală (kg)	Doză de încărcare (mg)	Doză de întreținere (mg)*	Interval de dozare
$\geq 40$ până la $< 60$	2400	3000	La interval de 8 săptămâni
$\geq 60$ până la $< 100$	2700	3300	La interval de 8 săptămâni
$\geq 100$	3000	3600	La interval de 8 săptămâni

\*Prima doză de întreținere este administrată la 2 săptămâni după doza de încărcare

Dozajul suplimentar în urma tratamentului cu schimb de plasmă (SP), plasmafereză (PF) sau imunoglobulină intravenoasă (Ig i.v.)

S-a demonstrat că tratamentul cu schimb de plasmă (SP), plasmafereză (PF) și imunoglobulină intravenoasă (Ig i.v.) scade concentrațiile serice de ravulizumab. Este necesară o doză suplimentară de ravulizumab în cazul tratamentului cu SP, PF sau Ig i.v. (Tabelul 2).

**Tabelul 2. Doza suplimentară de ravulizumab după SP, PF sau Ig i.v.**

Interval de greutate corporală (kg)	Doza de ravulizumab cea mai recentă (mg)	Doza suplimentară (mg) în urma fiecărei intervenții de SP sau PF	Doza suplimentară (mg) în urma completării unui ciclu de Ig i.v.
$\geq 40$ până la $< 60$	2400	1200	600
	3000	1500	
$\geq 60$ până la $< 100$	2700	1500	600
	3300	1800	
$\geq 100$	3000	1500	600
	3600	1800	
<b>Programarea administrării dozei suplimentare de ravulizumab</b>		În decurs de 4 ore după fiecare intervenție de SP sau PF	În decurs de 4 ore în urma terminării unui ciclu de Ig i.v.

În SHUa, tratamentul cu ravulizumab pentru manifestările din microangiopatia trombotică (MAT) trebuie să dureze minimum 6 luni, după care durata tratamentului trebuie stabilită pentru fiecare pacient în parte. Pacienții

care prezintă un risc mai mare de MAT recurentă, stabilit de către medicul curant (sau așa cum este indicat din punct de vedere clinic) pot necesita tratament cronic.

#### Mod de administrare

Pentru administrare numai prin perfuzie intravenoasă. Acest medicament trebuie administrat prin intermediul unui filtru de 0,2 μm și nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau în bolus.

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie amestecat cu Ultomiris 300 mg/3 ml sau 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă.

#### *Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă*

Ultomiris concentrat pentru soluție perfuzabilă se prezintă sub formă de flacoane de 3 ml și 11 ml (100 mg/ml) și trebuie diluat până la o concentrație finală de 50 mg/ml. În urma diluției, Ultomiris trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă cu pompă de tip seringă sau cu pompă de perfuzie pe o perioadă minimă cuprinsă între 0,17 și 1,3 ore (10 și 75 minute), în funcție de greutatea corporală.

#### Grupe speciale de pacienți

##### **Vârstnici**

*Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu HPN, SHUa sau MGg cu vârsta de 65 ani și peste. Nu există dovezi care să indice necesitatea precauțiilor speciale pentru tratamentul pacienților vârstnici – deși experiența privind utilizarea ravulizumab la pacienții vârstnici cu HPN sau SHUa în studiile clinice este limitată.*

##### **Insuficiență renală**

*Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală.*

##### **Insuficiență hepatică**

*Siguranța și eficacitatea ravulizumabului nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică, însă datele farmacocinetice sugerează că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.*

##### **Copii și adolescenți**

*Pacienților copii și adolescenți cu HPN și SHUa și greutate corporală ≥ 40 kg li se administrează tratament în conformitate cu recomandările privind dozele la adulți (Tabelul 1). Dozele în funcție de greutate și intervalele de dozare la copii și adolescenți cu greutatea corporală ≥ 10 kg și < 40 kg sunt prezentate în Tabelul 3.*

*Pentru pacienții care efectuează conversia de la administrarea de eculizumab la terapia cu ravulizumab, doza de încărcare de ravulizumab trebuie administrată la 2 săptămâni după ultima perfuzie cu eculizumab, iar apoi dozele de întreținere trebuie administrate conform schemei terapeutice în funcție de greutate așa cum se arată în Tabelul 3, începând de la 2 săptămâni după administrarea dozei de încărcare.*

**Tabelul 3: Schema terapeutică pentru ravulizumab, în funcție de greutate, la copii și adolescenți cu HPN sau SHUa cu greutate corporală sub 40 kg**

Interval greutate corporală (kg)	Doză de încărcare (mg)	Doză de întreținere (mg)*	Interval de administrare a dozelor
≥ 10 până la < 20	600	600	La interval de 4 săptămâni
≥ 20 până la < 30	900	2100	La interval de 8 săptămâni
≥ 30 până la < 40	1200	2700	La interval de 8 săptămâni

\*Prima doză de întreținere este administrată la 2 săptămâni după doza de încărcare

*Datele de susținere a siguranței și eficacității ravulizumabului la pacienții cu greutatea corporală sub 10 kg sunt limitate. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8 (RCP), dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele la pacienții cu greutatea corporală sub 10 kg.*



Administrarea ravulizumabului nu a fost studiată la pacienții copii și adolescenți cu HPN care cântăresc mai puțin de 30 kg. Dozele de ravulizumab la pacienții copii și adolescenți cu greutatea corporală sub 30 kg se bazează pe dozele utilizate la pacienții copii și adolescenți cu SHUa, pe baza datelor farmacocinetice/farmacodinamice (FC/FD) disponibile la pacienții cu SHUa și HPN tratați cu ravulizumab.

### **Precizare DETM**

Reprezentantul autorizației de punere pe piață a solicitat **reevaluarea dosarului** depus pentru medicamentul cu DCI Ravulizumabum și DC Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația terapeutică „*Ultomiris este indicat în tratamentul pacienților cu greutate corporală de 10 kg sau mai mult cu SHUa, care nu au fost tratați anterior cu inhibitori de complement sau au fost tratați cu eculizumab pe o perioadă de cel puțin 3 luni și prezintă dovezi de răspuns la eculizumab*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4 la ordin, respectiv : „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi*”, ca urmare a unor elemente suplimentare disponibile, care pot contribui la creșterea punctajului acordat în urma emiterii deciziei Președintelui ANMDMR nr.76/19.01.2023 de **includere condiționată** în Listă pentru indicația „**Ultomiris este indicat în tratamentul pacienților cu greutate corporală de 10 kg sau mai mult cu SHUa, care nu au fost tratați anterior cu inhibitori de complement**”.

### **Sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa) - Generalități**

SHUa atipic este o patologie sistemică foarte rară, de origine genetică, severă, care pune viața în pericol și responsabilă de microangiopatia trombotică (TMA) secundară dereglării căii alternative a complementului. Expresia sa clinică este caracterizată de triada:

- anemie hemolitică cu prezență de schistocite,
- trombocitopenie,
- afectarea rinichilor care poate evolua spre insuficiență renală în stadiu terminal.

SHU atipic se datorează dereglării căii alternative a complementului secundar mutațiilor genice pentru proteinele de reglare a căii alternative (factorul H [CFH]4, factorul I [CFI], MCP5) sau proteinele convertază C3 (C3 și factorul B) sau anticorpilor anti-CFH6. Cu toate acestea, la aproximativ 40% dintre pacienți, nu se găsește nicio anomalie a complementului.

Simptomele clinice sunt nespecifice și includ: oboseală, paloare, dispnee și oligurie. Rinichiul este organul cel mai afectat, iar insuficiența renală acută necesită inițierea rapidă a dializei în faza acută la peste 75% dintre pacienții adulți. În absența unui tratament specific înainte de autorizarea medicamentului SOLIRIS, 29% dintre copii și 56% dintre adulți au evoluat către insuficiență renală în stadiu terminal sau deces în anul următor primului episod de SHUa. Manifestările bolii pot fi și extrarenale (neurologice, gastrointestinale, cardiovasculare). Aproximativ 5% dintre

pacienți prezintă insuficiență multiplă de organe care pune viața în pericol din cauza TMA difuză, cu manifestări ale sistemului nervos central, evenimente ischemice cardiace, hemoragie, insuficiență pulmonară, pancreatită, hemoragie hepatică și intestinală de citoliză. Un episod de SHUa începe de obicei acut și recăderile sunt frecvente.

Boala poate afecta populația de toate vârstele, dar afectează în special copiii și adulții tineri. Prevalența SHUa este estimată în Europa la aproximativ 1/100.000.

Diagnosticul de SHUa se efectuează prin eliminarea cauzelor cunoscute: SHU legat de toxina shiga produsă de *Escherichia coli* (STEC), purpura trombocitopenică (TTP) sau SHU legat de o cauză secundară (indusă de medicamente, transplant de celule stem hematopoietice, cancer etc. TTP este exclusă printr-un test de activitate ADAMTS-137 (protează responsabilă de scindarea factorului von Willebrand).

Înainte de obținerea extinderii indicației pentru ravulizumab (ULTOMIRIS), eculizumab (SOLIRIS), un inhibitor al fracției C5 a complementului, a fost singurul tratament medicamentos cu autorizație de punere pe piață pentru SHUa. La pacienții cu anticorpi anti-FH, pot fi propuse diferite protocoale, care pot include plasmafereză, terapia cu medicamente fără APP în SHUa (ciclofosfamidă, rituximab, micofenolat mofetil), eculizumab și/sau terapie cu corticosteroizi. În prezent, la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal, transplantul hepatic-renal nu mai este recomandat din cauza morbidității și mortalității legate de această tehnică, comparativ cu posibilitatea transplantului renal asociat tratamentului de lungă durată cu eculizumab cu un prognostic foarte bun.

Pacienții cu SHUa dializați de mai puțin de 3 luni, vor începe tratamentul cu eculizumab. Sunt necesare 3 până la 6 luni de tratament cu eculizumab înainte de a concluziona că nu există niciun beneficiu al terapiei. În cazul dializei cronice, nu este necesar tratamentul cu eculizumab, decât dacă există leziuni extrarenale atribuite TMA.

Pacienții tratați cu eculizumab trebuie vaccinați împotriva infecției meningococice înainte de începerea tratamentului și trebuie să urmeze profilaxie antibiotică pe termen lung cu fenoximetilpenicilină în doză completă de două ori pe zi (sau macrolide în caz de alergie), pe toată durata tratamentului și timp de 60 de zile după întreruperea tratamentului (până la normalizarea CH50 la copii).

Criteriile pentru oprirea tratamentului cu eculizumab nu sunt strict definite în ghiduri sau în RCP. Este posibilă oprirea tratamentului după consultarea unui expert, ținând cont de tipul de mutație genetică prezentă sau nu, de evoluție și de riscul de recidivă. Oprirea terapiei presupune o monitorizare biologică atentă, pentru depistarea reapariției semnelor de hemoliză sau de afectare a organelor.

Infecțiile sunt factori declanșatori cunoscuți pentru crizele de SHUa. Pe lângă imunoterapie, este importantă vaccinarea eficientă a pacienților. Deși vaccinurile, prin stimularea imună, pot declanșa un focar de TMA, riscul în cazul unei infecții dovedite este mai mare.

Nevoia medicală este în prezent acoperită parțial de alternativele disponibile (eculizumab, plasmafereză, perfuzii cu plasmă proaspătă congelată, dializă și în anumite situații clinice, imunosupresoare utilizate off-label precum ciclofosfamida, rituximab și micofenolat mofetil, mai mult sau mai puțin asociate cu terapia cu

corticosteroizi). Prin urmare, persistă nevoia medicală de a avea medicamente eficiente și bine tolerate, care să poată reduce simptomele SHUa, să îmbunătățească calitatea vieții și prognosticul vital al pacienților prin reducerea, în special, a riscului de insuficiență renală acută și cronică, precum și a altor leziuni ale organelor vitale care pot lăsa sechele.

## **Eficacitate și siguranță clinică**

### **Studiul la pacienții adulți cu SHUa**

Studiul la adulți a fost un studiu de fază 3, multicentric, cu un singur braț, efectuat la pacienți cu diagnostic documentat de SHUa, **fără expunere la tratamentul cu inhibitori de complement înainte de intrarea în studiu** și care prezentau dovezi de microangiopatie trombotică (MAT). Studiul a constatat într-o perioadă de evaluare inițială de 26 săptămâni și pacienților li s-a permis intrarea în perioada de extensie pe o durată de până la 4,5 ani.

A fost înrolat un număr total de 58 pacienți cu diagnostic documentat de SHUa. Criteriile de înrolare au exclus pacienții cu MAT ca urmare a purperei trombotice trombocitopenice (PTT) sau sindromului hemolitic uremic asociat cu *Escherichia coli* producătoare de toxină Shiga (SHU ECTS). Doi pacienți au fost excluși din setul de analiză complet ca urmare a confirmării diagnosticului de SHU ECTS. 93% dintre pacienți au prezentat semne extrarenale (cardiovasculare, pulmonare, ale sistemului nervos central, gastrointestinale, cutanate, ale mușchilor scheletici) sau simptome de SHUa la momentul inițial.

Tabelul 4 prezintă caracteristicile demografice și cele de la momentul inițial pentru cei 56 pacienți adulți înrolați în studiul ALXN1210-aHUS-311 care au reprezentat setul de analiză complet.

**Tabelul nr.4: Caracteristicile de la momentul inițial în studiul la adulți**

Parametru	Date statistice	Ravulizumab (N = 56)
Vârsta la momentul primei perfuzii (ani)	Medie (AS) Min, max	42,2 (14,98) 19,5, 76,6
Sex		
Masculin	n (%)	19 (33,9)
Rasă <sup>a</sup>	n (%)	
Asiatică		15 (26,8)
Albă		29 (51,8)
Alta		12 (21,4)
Istoric de transplant	n (%)	8 (14,3)
Trombocite sanguine (10 <sup>9</sup> /l)	n Mediană (min, max)	56 95,25 (18, 473)
Hemoglobină sanguină (g/l)	n Mediană (min, max)	56 85,00 (60,5, 140)

Parametru	Date statistice	Ravulizumab (N = 56)
LDH seric (U/l)	n Mediană (min, max)	56 508,00 (229,5, 3249)
RFGe (ml/minut/1,73 m <sup>2</sup> )	n (%) Mediană (min, max)	55 10,00 (4, 80)
Pacienți cu dializă	N (%)	29 (51,8)
Paciente post-partum	N (%)	8 (14,3)

Notă: Procentele se bazează pe numărul total de pacienți; Abrevieri: SHUa = sindrom hemolitic uremic atipic; RFGe = rata filtrării glomerulare estimată; LDH = lactat dehidrogenază; max = maxim; min = minim

Criteriul de evaluare principal a fost răspunsul complet al MAT în perioada de evaluare inițială de 26 săptămâni, evidențiat prin revenirea la normal a parametrilor hematologici (număr de trombocite  $\geq 150 \times 10^9/l$  și LDH  $\leq 246$  U/l) și îmbunătățirea cu  $\geq 25\%$  a creatininei serice față de momentul inițial. Pacienții au trebuit să întrunească toate criteriile privind răspunsul complet al MAT în 2 evaluări diferite obținute la interval de cel puțin 4 săptămâni (28 zile) și la oricare dintre măsurătorile intermediare. Răspunsul complet al MAT a fost observat la 30 dintre cei 56 pacienți (53,6%) în timpul perioadei de evaluare inițială de 26 săptămâni, așa cum este prezentat în Tabelul 5.

**Tabelul nr.5: Răspunsul complet al MAT și analiza componentelor răspunsului complet al MAT în timpul perioadei de evaluare inițială de 26 săptămâni (ALXN1210-aHUS-311)**

	Total	Respondenți	
		n	Procent (Î 95%) <sup>a</sup>
Răspuns complet al MAT	56	30	0,536 (0,396, 0,675)
Componente ale răspunsului complet al MAT			
Normalizarea numărului de trombocite	56	47	0,839 (0,734, 0,944)
Normalizarea valorii LDH	56	43	0,768 (0,648, 0,887)
Îmbunătățire $\geq 25\%$ a creatininei serice față de momentul inițial	56	33	0,589 (0,452, 0,727)
Normalizarea valorilor hematologice	56	41	0,732 (0,607, 0,857)

<sup>a</sup> Î 95% pentru procent a fost calculat prin metoda aproximării distribuției gaussiene asimptotice cu corecție de continuitate. Abrevieri: Î = interval de încredere; LDH = lactat dehidrogenază; MAT = microangiopatie trombotică.

Alți patru pacienți au avut un răspuns complet al MAT care a fost confirmat după perioada de evaluare inițială de 26 săptămâni (răspunsul complet al MAT a apărut în zilele 169, 302, 401 și 407), ceea ce a determinat per total un răspuns complet al MAT la 34 din cei 56 pacienți (60,7%; Î 95%: 47,0%, 74,4%). Răspunsul fiecărei componente individuale a crescut la 48 pacienți (85,7%; Î 95%: 75,7%, 95,8%) în ceea ce privește revenirea la normal a numărului de trombocite, 47 pacienți (83,9%; Î 95%: 73,4%, 94,4%) pentru normalizarea LDH și 35 pacienți (62,5%; Î 95%: 48,9%, 76,1%) în ceea ce privește îmbunătățirea funcției renale.

Răspunsul complet al MAT a fost obținut într-o perioadă de timp mediană de 86 zile (între 7 și 169 zile). O creștere a numărului de trombocite mediu a fost observată rapid după începerea tratamentului cu ravulizumab, crescând de la  $118,52 \times 10^9/l$  în momentul inițial la  $240,34 \times 10^9/l$  în ziua 8 și rămânând la valori peste  $227 \times 10^9/l$  la



toate vizitele ulterioare din perioada de evaluare inițială (26 săptămâni). Analog, valoarea medie a LDH a scăzut față de momentul inițial pe parcursul primelor 2 luni de tratament și s-a menținut pe durata perioadei de evaluare inițială (26 săptămâni). Dintre pacienții care au prezentat boală cronică de rinichi (BCR) stadiul 5, 67,6% (23/34) au evidențiat o ameliorare de 1 sau mai multe stadii BCR. Stadiul de boală cronică de rinichi a continuat să se îmbunătățească la mulți pacienți (19/30) după obținerea răspunsului complet al MAT în timpul perioadei de evaluare inițială de 26 săptămâni. 17 dintre cei 29 pacienți care au necesitat dializă la intrarea în studiu au putut înceta dializa până la sfârșitul perioadei de urmărire disponibile, în timp ce 6 din cei 27 pacienți cărora nu li se efectua dializă la momentul inițial au necesitat dializă la ultima urmărire disponibilă. Tabelul 7 rezumă rezultatele secundare de eficacitate pentru Studiul ALXN1210-aHUS-311.

**Tabelul nr.7: Rezultate secundare de eficacitate pentru Studiul ALXN1210-aHUS-311**

Parametri	Studiul ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
	Valoare observată (n=48)	Modificare față de momentul inițial (n=48)
Parametri hematologici MAT, ziua 183		
Trombocite sanguine ( $10^9/l$ )		
Medie (AS)	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
Mediană	232,00	125,00
LDH seric (U/l)		
Medie (AS)	194,46 (58,099)	-519,83 (572,467)
Mediană	176,50	-310,75
Creștere a hemoglobinei cu $\geq 20$ g/l față de momentul inițial, cu rezultat de confirmare în perioada de evaluare inițială		
m/n		40/56
procent (ÎI 95%)**		0,714 (0,587, 0,842)
Modificare a stadiului BCR față de momentul inițial, ziua 183		
Îmbunătățit <sup>a</sup>		
m/n		32/47
Procent (ÎI 95%)*		0,681 (0,529, 0,809)
Agravat <sup>b</sup>		
m/n		2/13
Procent (ÎI 95%)*		0,154 (0,019, 0,454)
RFGe (ml/minut/1,73 m <sup>2</sup> ), ziua 183	Valoare observată (n=48)	Modificare față de momentul inițial (n=47)
Medie (AS)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)
Mediană	40,00	29,00

Notă: n: numărul de pacienți cu date disponibile pentru evaluarea specifică la vizita din ziua 183. m: numărul de pacienți care au întrunit criteriul specific. Stadiul de boală cronică de rinichi (BCR) este clasificat pe baza National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage (Stadiul de boală cronică de rinichi conform Fundației naționale pentru studiul rinichiului). Stadiul 5 este considerat categoria cea mai gravă, în timp ce stadiul 1 este considerat categoria cea mai favorabilă. Momentul inițial este derivat pe baza ultimei valori disponibile a RFGe înainte de începerea tratamentului. Îmbunătățit/Agravat: comparativ cu BCR la momentul inițial; \*Intervalele de încredere 95% (ÎI 95%) se bazează pe limitele de încredere exacte conform metodei Clopper-Pearson; <sup>a</sup>Exclude pacienții cu BCR stadiul 1 la momentul inițial, deoarece stadiul acesta nu poate fi îmbunătățit; <sup>b</sup>Exclude pacienții cu stadiul 5 la momentul inițial, deoarece stadiul acesta nu se poate agrava; Abrevieri: RFGe = rata de filtrare glomerulară estimată; LDH = lactat dehidrogenază; MAT = microangiopatie trombotică.

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### HAS

Comisia pentru Transparență prin avizul adoptat la data de 26 aprilie 2023 (reevaluare) acordă un **beneficiu important** medicamentului cu DC Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml, pentru indicația de la punctul 1.9.

*Locul în strategia terapeutică:* ULTOMIRIS (ravulizumab) este un medicament de primă intenție pentru gestionarea sindromului hemolitic uremic atipic (SHUa) la pacienții cu greutatea de 10 kg sau mai mult care nu au fost tratați anterior cu inhibitori ai complementului sau la pacienții cu semne de răspuns la un tratament cu eculizumab (SOLIRIS) pentru cel puțin 3 luni. Cu toate acestea, în absența unei comparații directe cu eculizumab, locul ravulizumabului nu poate fi clarificat în raport cu acesta.

Comisia reamintește că ULTOMIRIS (ravulizumab) nu este autorizat la populația de pacienții cu eșec la tratamentul cu eculizumab, nici la copiii cu o greutate mai mică de 10 kg, spre deosebire de SOLIRIS (eculizumab) care este autorizat la populația pediatrică cu o greutate începând cu 5 kg.

ULTOMIRIS (ravulizumab) este un inhibitor al fracției complementului C5, care, datorită acestui mecanism de acțiune, crește predispoziția pacientului la infecții cu bacterii încapsulate, în special infecții/sepsis cu meningococ (*Neisseria meningitidis*). Prin urmare, prescripția sa trebuie asociată cu vaccinarea antimeningococică, cu vaccinul conjugat tetravalent ACYW și cu vaccinul împotriva infecțiilor invazive cu serogrup B meningococic și în conformitate cu recomandările programului național de vaccinare.

Luând în considerare:

- nevoia medicală parțial acoperită de o boală gravă cu un prognostic care pune viața în pericol în absența tratamentului,
- beneficiul potențial, asupra calității vieții pacienților și a cursului îngrijirii, dar nedemonstrat, al unui tratament care permite administrarea perfuziilor la un interval mai mare față de eculizumab (la fiecare 8 săptămâni sau la fiecare 4 săptămâni pentru copiii cu greutatea cuprinsă între 10 kg < 20 kg, comparativ cu la fiecare 2 săptămâni),
- răspunsurile clinice obținute cu ravulizumab în ceea ce privește criteriul final relevant din punct de vedere clinic, respectiv, răspunsul complet al microangiopatiei trombotice (TMA) și menținerea acestor răspunsuri până în săptămâna 104 la pacienții naivi la inhibitorii de complement (60% pacienți adulți cu răspuns clinic și 18%/20% pacienți copii/adolescenți cu răspuns clinic).
- menținerea nivelurilor de LDH și hemoglobină până în săptămâna 104 la copiii/adolescenții tratați cu ravulizumab care au răspuns anterior la cel puțin 3 luni de tratament cu eculizumab,
- nivelul redus al dovezilor referitoare la demonstrarea eficacității ravulizumab pe baza a două studii clinice non-comparative cu un număr mic de pacienți incluși,

- absența unei comparații directe a tehnologiei ravulizumab cu eculizumab, un alt inhibitor al fracției complementului C5, considerat a fi tratamentul de primă intenție, de elecție pentru mai mult de 10 ani,

- incertitudinile cu privire la eficacitatea și toleranța pe termen lung care persistă,

Comisia pentru Transparență consideră că ULTOMIRIS (ravulizumab) nu prezintă o îmbunătățire a beneficiului efectiv (ASMR V) comparativ cu gestionarea sindromului hemolitic și uremic atipic (aHUS) cu SOLIRIS (eculizumab), la pacienții cu greutatea de 10 kg sau mai mult, naivi la inhibitorii de complement, sau cu semne de răspuns la tratamentul cu eculizumab timp de cel puțin 3 luni.

### NICE

Ghidul de evaluare publicat la data de 23 iunie 2021 face următoarele recomandări:

Ravulizumab este recomandat, în cadrul autorizației sale de introducere pe piață, ca opțiune pentru tratamentul sindromului hemolitic uremic atipic (SHUa) la pacienții cu greutatea de 10 kg sau mai mult:

- care nu au fost tratați anterior cu un inhibitor al complementului sau
- a căror boală a răspuns la cel puțin 3 luni de tratament cu eculizumab
- firma asigură tratamentul conform aranjamentului comercial.

Comitetul a emis aceste recomandări, luând în considerare următoarele:

Tratamentul actual pentru SHUa sunt perfuziile de eculizumab la fiecare 2 săptămâni. Pacienții ar beneficia de perfuzii cu ravulizumab la fiecare 8 săptămâni.

Dovezile din studiile clinice sugerează că ravulizumab este eficient pentru tratamentul SHUa. Însă, ravulizumab nu a fost comparat direct cu eculizumab. Rezultatele comparațiilor indirecte sunt incerte, dar este probabil ca ravulizumab și eculizumab să fie la fel de eficiente, deoarece au un mecanism de acțiune similar. Întrucât terapia cu ravulizumab se administrează mai rar decât eculizumab, calitatea vieții pacienților este îmbunătățită.

Ravulizumab are un cost mai redus decât eculizumab, iar estimările cost-eficacității se încadrează în ceea ce NICE consideră în mod normal o utilizare acceptabilă a resurselor NHS. Ca urmare, terapia cu ravulizumab este recomandată.

### SMC

Conform avizului SMC nr. 2330/09.04.2021, DC Ultomiris este acceptat pentru utilizare **cu restricții** în cadrul NHS Scotland, pentru indicația de la punctul 1.9.

**Restricție SMC:** conform avizului serviciului național de terapie renală pe bază de inhibitori ai complementului.

Două studii de fază III cu un singur braț au demonstrat efectul benefic al tratamentului cu ravulizumab asupra răspunsului complet la microangiopatia trombotică (TMA), definită ca normalizarea parametrilor hematologici și îmbunătățirea funcției renale.

Această recomandare se aplică numai în contextul unui acord aprobat al NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS), pe baza rezultatelor de rentabilitate care au stat la baza deciziei, sau un PAS/preț de listă care este echivalent sau mai mic. Această recomandare ține cont de opiniile prezentate la întâlnirea Patient and Clinician Engagement (PACE).

### IQWIG/G-BA

Concluziile raportului de evaluare IQWIG emis la data de 29.10.2020, ca urmare a evaluării Ravulizumab pentru indicația de la punctul 1.9, sunt prezentate în tabelul 8 de mai jos.

**Tabel nr. 8. Ravulizumab - probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar**

<b>Indicație</b>	<b>Terapia de comparație adecvată<sup>a</sup></b>	<b>Probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar</b>
<i>Pacienți cu o greutate de 10 kg sau mai mult cu SHUa care nu au fost tratați anterior cu inhibitori ai complementului, sau care au primit eculizumab timp de cel puțin 3 luni și care au prezentat un răspuns la eculizumab</i>	<i>Eculizumab<sup>b</sup></i>	<i>Beneficiul adițional nu este dovedit.</i>
<p><sup>a</sup> Este prezentată terapia comparativă adecvată specificată de G-BA.  <sup>b</sup> Se presupune că vor fi implementate măsuri de susținere atât în brațul de intervenție, cât și în cel de control.</p>		

Decizia G-BA adoptată la data de 21 ianuarie 2021 referitoare la beneficiul suplimentar al terapiei cu Ultomiris pentru tratamentul pacienților cu greutatea de 10 kg sau mai mult cu sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa), care nu au fost tratați anterior cu inhibitori ai complementului, sau care au primit eculizumab timp de cel puțin 3 luni și au prezentat un răspuns la eculizumab, în raport cu terapia de comparație adecvată, eculizumab, este următoarea: **beneficiul suplimentar nu este dovedit.**

### **3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE**

Alexion Europe S.A.S. a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Ravulizumabum, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat individual sau la nivel național în **17** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează:

- Croația, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Slovenia, Slovacia, Ungaria și Marea Britanie – rambursare națională și
- Austria, Cehia, Cipru, Danemarca, Finlanda, Suedia, Ungaria – rambursare individuală din fonduri publice.

#### 4. COSTURILE TERAPIEI

##### Consens referitor la diagnosticul și managementul sindromului hemolitic uremic atipic, 2019 (9)

Strategiile terapeutice pentru aHUS s-au bazat pe rezolvarea dereglărilor de la nivelul sistemului complementului. Anterior, terapia cu plasmă, respectiv, infuzia și schimbul de plasmă, a reprezentat terapia de primă linie pentru pacienții cu SHUa. Cu toate acestea, eficiența terapeutică a terapiei cu plasmă variază în funcție de cauzele anomaliilor genetice ale căii alternative a complementului sau a altor căi.

Transplantul hepatic a fost considerat o opțiune de tratament alternativă, deși utilitatea lui este limitată din cauza morbidităților perioperatorii și lipsei de donatori.

Eculizumab, un anticorp monoclonal și inhibitor al cascadei complementului prin legarea cu o afinitate crescută de proteina C5, a fost aprobat pentru managementul acestei boli debilitante și a dovedit rezultate superioare, în special în prevenția afectării de organ și a decesului prematur. Eculizumab a contribuit la controlul SHUa și a facilitat cercetarea clinică, funcțională și moleculară pentru accelerarea stabilirii diagnosticului și tratamentului aferent.

Inhibitorul complementului C5 cu acțiune prelungită, ravulizumab, a fost aprobat de FDA pentru tratamentul pacienților adulți și copii  $\geq 1$  lună cu aHUS pentru inhibarea manifestărilor din microangiopatia trombotică (TMA) mediată de complement, iar de către EMA pentru pacienții adulți și copii cu o greutate de 10 kg sau mai mult.

Tratamentul cu ravulizumab al SHUa trebuie menținut pentru o durată minimă de 6 luni; extinderea tratamentului peste 6 luni trebuie stabilită pentru fiecare pacient în parte.

Definiția comparatorului conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, art.1, lit.c) este astfel:

„c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află în 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are **aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat**, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată,

Metodologia de evaluare, punctul 23, prevede:

1. **Costul terapiei** - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. **Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat**, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. **Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici.** Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.”

Comparatorul ales de solicitant pentru calculul costurilor terapiei și singurul medicament rambursat în Listă pentru tratamentul sindromului hemolitic uremic atipic este medicamentul cu DC SOLIRIS (DCI ECULIZUMABUM), conform următorului protocol aprobat în baza OMS 564/499/2021 actualizat:

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 293 cod (L04AA25-SHUa): DCI ECULIZUMABUM\***

\*) Introdus prin O. Nr. 702/133/2022 de la data de 11 martie 2022.

**I. Indicația terapeutică**

**Ecilizumab este indicat pentru tratarea adulților și copiilor cu:**

- **Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa)**

**II. Criterii de eligibilitate pentru tratament**

**1. Criterii de includere**

Pacienți cu microangiopatie trombotică mediată de defecte ale cascadei complementului dovedită prin:

- Anemie hemolitică microangiopatică (scăderea hemoglobinei, a haptoglobinei, creșterea LDH, prezența reticulocitozei și a schistocitelor pe frotiul sangvin periferic). De menționat că sunt cazuri de MAT care nu întrunesc toate criteriile pentru anemia hemolitică microangiopatică (ex: forme limitate renal).
- Trombocitopenie
- Afectare de organ
- Rinichi: injurie renală acută, HTA, oligoanuria, proteinurie, hematurie, dovada histologică a microangiopatiei trombotice formă acută/cronică (criteriul nu este obligatoriu)
- Afectare extrarenală: neurologică, digestivă, pulmonară, cardiacă, cutanată, oculară.
- Excluderea altor cauze de microangiopatie trombotică
- Dozarea activității proteazei ADAMTS13
- Excluderea cauzelor infecțioase (sindrom hemolitic uremic secundar infecției cu *Escherichia coli* (*E.coli*) entero-patogen (SHU-STEC)



- Excluderea cauzelor medicamentoase, bolilor autoimune/neoplaziilor, sepsis.
- Confirmarea dereglării căii alterne a complementului. **Începerea tratamentului cu Eculizumab nu trebuie să fie condiționată de rezultatul acestor teste (greu accesibile, rezultat disponibil după perioade lungi de timp)**
- Dozarea nivelului seric al componentelor complementului (C3 și C4)
- Teste funcționale (CH50 și AP50)
- Cuantificarea produșilor de degradare: C3d, Bb, C5b-C9.
- Determinarea autoanticorpilor anti-factor I sau H.
- Teste genetice (criteriul este recomandat pentru evaluarea prognosticului, dar nu este obligatoriu; mutații vor fi identificate la 60 - 70% dintre pacienți).

#### **Mod de administrare. Doze**

##### *Regim standard*

##### *Adulți (> 18 ani)*

- Regim de inducție: 900 mg/săptămână, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 - 45 minute (35 minute ± 10 minute), săptămânal, în primele 4 săptămâni.
- Regim de menținere: 1200 mg/săptămână în săptămână 5, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 - 45 minute (35 minute ± 10 minute), apoi 1200 mg la fiecare 2 săptămâni (14 ± 2 zile).
- Regim de administrare: administrare intravenoasă pe parcursul a 25 - 45 min.
- Durată: pe toată durata vieții sau dacă există criterii clinice de oprire a tratamentului.

##### *Copii (< 18 ani)*

- Pacienții cu o greutate de peste 40 kg vor primi un regim identic cu cel al adulților
- Pacienții cu o greutate de sub 40 kg vor primi un regim ajustat în funcție de greutatea corporală

**Tabel 3.** Ajustare dozelor de eculizumab în funcție de greutatea corporală la pacienții pediatrici

<b>Greutate corporală (kg)</b>	<b>Regim de inducție</b>	<b>Regim de menținere</b>
<b>30 - 39</b>	600 mg/săpt., 2 săptămâni	900 mg în săpt. 3, apoi 900 mg/2 săpt.
<b>20 - 29</b>	600 mg/săpt., 2 săptămâni	600 mg în săpt. 3, apoi 600 mg/2 săpt.
<b>10 - 29</b>	600 mg/săpt., 1 săptămână	300 mg în săpt. 2, apoi 300 mg/2 săpt.
<b>5 - 9</b>	300 mg/săpt., 1 săptămână	300 mg în săpt. 2, apoi 300 mg/3 săpt.

Pacienții care primesc terapii cu plasma (plasmaferenza sau transfuzie cu plasma) necesita suplimentarea dozei cu Eculizumab.(...)"

#### **Precizare DETM**

Având în vedere:

- Indicația rambursată a comparatorului conform protocolului terapeutic de mai sus, respectiv:  
"Eculizumab este indicat pentru tratarea adulților și copiilor cu sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa)"
- Definiția comparatorului prezentată anterior,
- Faptul că indicația terapeutică a medicamentului cu DC Ultomiris evaluat cuprinde suplimentar populația de pacienți care au fost tratați cu eculizumab pe o perioadă de cel puțin 3 luni și prezintă dovezi de răspuns la eculizumab, precizăm faptul că, **Soliris poate fi validat ca și comparator, cu limitarea indicației terapeutice a medicamentului evaluat Ultomiris, care să cuprindă aceleași populații de pacienți din indicația rambursată a comparatorului Soliris, respectiv pacienții adulți și copii cu o greutate corporală de 10 kg sau mai mult, cu SHUa, care nu au fost tratați anterior cu inhibitori de complement.**

**Observație:** Reamintim faptul că Ultomiris nu este autorizat pentru administrare la copiii cu  $5 \text{ kg} < G < 10 \text{ kg}$ , din cauza datelor limitate de siguranță și eficacitate pentru acest segment populațional, care este cuprins în indicația rambursată a comparatorului Soliris.

**Tabel nr.9. Calculul costurilor terapiei**

DCI	DC	Ambalaj	PAM/amb/ UT (lei)	Cost terapie adulți/3 ani (lei)	Cost terapie copii/3 ani (lei)	Costuri față de comparator (%)	
						Adulți	Copii
Ravulizumabum	Ultomiris 300 mg/3ml	Cutie x 1 fl x 3 ml	17.167,36	3.931.325,44	2.454.932,48	-27,18	-9,05
	Ultomiris 1100 mg/11 ml	Cutie x 1 fl x 11 ml	62.946,93	3.776.815,80	2.580.824,13	-30,04	-4,39
Eculizumabum	Soliris 300 mg	Cutie cu 1 fl x 30 ml	16.870,18	5.398.457,6	2.699.228,8	-	-

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA; UT - unitate terapeutică

**Calculul costului terapiei cu DC Ultomiris 300 mg/3ml**

**Adulți:** Pentru calculul costurilor terapiei cu ravulizumab vom lua în considerare doza recomandată ce poate fi administrată unui pacient cu  $60 \text{ kg} \leq G < 100 \text{ kg}$ .

Doza de atac (Da): 2700 mg, respectiv 9 fl x 17167,36 lei = **154506,24 lei**

Doza de menținere (Dm) – anul 1: 6 administrări x 3300 mg = 19800 mg, resp. 66 fl x 17167,36 lei = **1.133.045,76 lei**

An 1: Da + Dm = **1.287.552 lei**

Dm – anul 2+3: 2 x (7 administrări x 3300 mg) = 154 fl x 17167,36 = **2.643.773,44 lei**

An 1+2+3: **3.931.325,44 lei**

**Copii:** Pentru calculul costurilor terapiei cu ravulizumab vom lua în considerare doza recomandată ce poate fi administrată unui pacient cu  $20 \text{ kg} \leq G < 30 \text{ kg}$ .

Da: 900 mg, respectiv 3 fl x 17167,36 lei = **51.502,08 lei**

Dm – anul 1: 6 administrări x 2100 mg = 12600 mg, resp. 42 fl x 17167,36 lei = **721.029,12 lei**

An 1: Da + Dm = **772.531,2 lei**

Dm – anul 2+3: 2 x (7 administrări x 2100 mg) = 29400 mg, resp. 98 fl x 17167,36 lei = **1.682.401,28 lei**

An 1+2+3: **2.454.932,48 lei**

**Calculul costului terapiei cu DC Ultomiris 1100 mg/11ml**

**Adulți:** Pentru calculul costurilor terapiei cu ravulizumab vom lua în considerare doza recomandată ce poate fi administrată unui pacient cu  $60 \text{ kg} \leq G < 100 \text{ kg}$ .

Da: 2700 mg/1100 mg, respectiv 3fl x 62946,93 lei = **188.840,79 lei**

Dm anul 1: 19800 mg/1100 mg, resp. 18 fl x 62946,93 lei = **1.133.044,74 lei**

An 1: Da + Dm = **1.321.885,53 lei**

Dm – anul 2+3: 2 x (7 administrări x 3300 mg) = 46200 mg/1100 mg, resp. 42 fl x 62946,93 lei = **2.643.771,06 lei**

An 1+2+3: **3.776.815,80 lei**



**Copii:** Pentru calculul costurilor terapiei cu ravulizumab vom lua în considerare doza recomandată ce poate fi administrată unui pacient cu  $20 \text{ kg} \leq G < 30 \text{ kg}$ .

Da: 900 mg, respectiv 1 fl x 62946,93 lei = **62946,93 lei**

Dm – anul 1: 6 administrări x 2100 mg (2 fl), resp. 12 fl x 62946,93 lei = **755.363,16 lei**

An 1: Da + Dm = **818.310,09 lei**

Dm – anul 2+3: 2 x (7 administrări x 2100 mg (2 fl), resp. 28 fl x 62946,93 lei = **1.762.514,04 lei**

An 1+2+3: **2.580.824,13 lei**

#### **Calculul costului terapiei cu DC Soliris 300 mg/30 ml**

**Adulți:** Da: 900 mg x 4 săpt. = 3600 mg, respectiv 12 fl x 16870,18 lei = **202.442,16 lei.**

Dm – anul I: 1200 mg în S5, apoi la intervale de 14 zile: 25 administrări x 1200 mg = 30000 mg, resp. 100 fl x 16870,18 lei = **1.687.018 lei**

An 1: Da + Dm = **1.889.460,16 lei**

Dm – anul 2+3: 2 x (26 administrări x 1200 mg), resp. 208 fl x 16870,18 lei = **3.508.997,44 lei**

An 1+2+3: **5.398.457,6 lei**

**Copii:** Pentru calculul costurilor terapiei cu ravulizumab vom lua în considerare doza recomandată ce poate fi administrată unui pacient cu  $20 \text{ kg} \leq G < 30 \text{ kg}$ .

Da: 600 mg x 2 săpt. = 1200 mg, respectiv 4 fl x 16870,18 lei = **67.480,72 lei**

Dm – anul I: 600 mg în S3, apoi 600 mg la interval de 2 săpt.: 26 administrări x 600 mg = 15600 mg, resp. 52 fl x 16870,18 lei = **877.249,36 lei**

An 1: Da + Dm = **944.730,08 lei**

Dm – anul 2+3: 2 x (26 administrări x 600 mg), resp. 104 fl x 16870,18 lei = **1.754.498,72 lei**

An 1+2+3: **2.699.228,8 lei**

Din calculul costului terapiei se observă că Ultomiris generează **mai mult de 5% economii per pacient** față de comparatorul Soliris, pentru ambele segmente populaționale, adulți și copii, pentru indicația menționată mai sus, respectiv un impact bugetar negativ.

## **5. PUNCTAJUL OBȚINUT**

**Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi**

<b>Criterii de evaluare</b>	<b>Punctaj</b>
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/importanță din partea HAS	15
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere	15

<i>că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă</i>	
<i>2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare</i>	0
<b>3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România</b>	
<i>3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie</i>	25
<b>4. Costurile terapiei</b>	
<i>4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului</i>	30
<b>TOTAL</b>	<b>85</b>

## 6. CONCLUZII

- Sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa) este o boală foarte rară, cauzată de defecte genetice sau dobândite, rezultând în 60% din cazuri o lipsă de reglare a căii alternative a complementului. Este o patologie foarte severă care poate duce la complicații grave la nivelul diferitelor organe din cauza microangiopatiei trombotice mediată de complement, în special la nivelul rinichilor, cu progresie spre insuficiență renală terminală. SHUa poate pune viața în pericol pe termen scurt și este responsabil pentru alterarea semnificativă a calității vieții pacienților.
- ULTOMIRIS (ravulizumab), concentrat pentru soluție perfuzabilă, este un medicament cu intenție curativă.
- Raportul beneficiu/risc este unul important.
- Ultomiris reprezintă un medicament de primă intenție în managementul SHUa la adulți și copii cu greutatea de 10 kg sau mai mult, naivi la inhibitorii de complement, sau cu semne de răspuns la tratamentul cu eculizumab timp de cel puțin 3 luni. Totuși, datorită lipsei comparației cu eculizumab, locul ravulizumabului nu poate fi specificat în raport cu acesta.
- În prezent, există o alternativă terapeutică, eculizumab (un alt inhibitor al fracțiunii C5 a complementului).
- Existența unui beneficiu potențial asupra calității vieții pacienților, dar nedemonstrat până în prezent, al unui tratament care ar permite administrarea perfuziilor la intervale mai mari comparativ cu eculizumab (la fiecare 8 săptămâni sau la fiecare 4 săptămâni pentru copiii cu greutatea  $\geq 10 < 20$  kg , comparativ cu la fiecare 2 săptămâni).



- Au fost obținute răspunsuri clinice cu ravulizumab pentru criteriul final relevant din punct de vedere clinic, respectiv, răspunsul complet în termeni de microangiopatie trombotică (MAT) și menținerea acestor răspunsuri până în săptămâna 104, la pacienții naivi la inhibitori ai complementului (60% respondenți adulți și 18%/20% respondenți copii/adolescenți).
- Menționăm absența unei comparații directe a ravulizumab cu eculizumab, un alt inhibitor al complementului C5, considerat a fi tratamentul de referință de primă intenție, timp de mai mult de 10 ani.

#### Facem următoarele precizări:

DETM își menține opinia de recomandare a tratamentului cu Ultomiris la **populația de pacienți cu greutate corporală de 10 kg sau mai mult cu SHUa, care nu au fost tratați anterior cu inhibitori de complement**, analog recomandării anterioare similare din raportul de evaluare finalizat cu decizia Președintelui ANMDMR nr.76/19.01.2023, de includere condiționată în Listă și pe baza justificărilor prezentate la Cap.4, referitoare la validarea comparatorului eculizumab, care, conform legislației în vigoare, trebuie să fie rambursat în Listă pentru aceeași indicație și să se adreseze aceleași populații de pacienți ca și ravulizumab. Reiterăm faptul că, Ultomiris este autorizat și pentru **populația de pacienți care au fost tratați cu eculizumab pe o perioadă de cel puțin 3 luni și prezintă dovezi de răspuns la eculizumab**.

În același context, reamintim și concluziile procesului verbal al Ședinței pentru soluționarea contestațiilor din data de 16.02.2023 și ale Addendum-ului la acest proces verbal, înregistrat cu nr.206663/10.04.2023, care au prezentat opinia Comisiei de Nefrologie a Ministerului Sănătății, în acord cu concluziile Comisiei pentru soluționarea contestațiilor și anume că, alegerea lui Soliris (eculizumab) ca și comparator, nu permite introducerea în indicația terapeutică cu recomandare de rambursare a medicamentului Ultomiris, a populației de **pacienți care au fost tratați cu eculizumab pe o perioadă de cel puțin 3 luni și prezintă dovezi de răspuns la eculizumab**.

Conform adresei înregistrate la ANMDMR cu nr.33591C/26.10.2023, Compania a solicitat prioritizarea evaluării acestui dosar. Menționăm că până la data prezentei evaluări, DCI Ravulizumabum nu se află inclus în Listă pentru niciuna din cele 2 indicații evaluate anterior de către DEMT, respectiv HPN și SHUa.

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Ravulizumabum și DC Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația : „*Ultomiris este indicat în tratamentul pacienților cu greutate corporală de 10 kg sau mai mult cu SHUa, care nu au fost tratați anterior cu inhibitori de complement*”, 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, 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, P6.30: Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa) și hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN).

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI RAVULIZUMABUM și DC ULTOMIRIS 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică: **„Ultomiris este indicat în tratamentul pacienților cu greutate corporală de 10 kg sau mai mult cu SHUa, care nu au fost tratați anterior cu inhibitori de complement”.**

### Referințe bibliografice:

1. RCP ULTOMIRIS (*Ultomiris, INN-ravulizumab (europa.eu)*)
2. EPAR ULTOMIRIS (*Ultomiris, INN-ravulizumab (europa.eu)*)
3. NIH - Hemolytic Uremic Syndrome (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556038/>)
4. AVIZ HAS (*ULTOMIRIS 300 mg/3 ml et 1100 mg/11 ml, (has-sante.fr)*)
5. NICE GUIDELINES (*Ravulizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome (nice.org.uk)*)
6. SMC ADVICE (*ravulizumab-ultomiris-ahus-final-april-2021docx-for-website.pdf (scottishmedicines.org.uk)*)
7. RAPORT IQWIG (*A20-68 - Ravulizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (iqwig.de)*)
8. DECIZIE G-BA (*Beschluss (g-ba.de)*)
9. RCP SOLIRIS (*Soliris, INN-eculizumab (europa.eu)*)
10. Korean J Intern Med 2020 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6960041/pdf/kjim-2019-388.pdf>)

Raport finalizat in data de: 08.11.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu