



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ECULIZUMABUM

INDICAȚIE: tratarea adulților cu tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO) la pacienții cu status pozitiv pentru anticorpii anti-aquaporina-4 (AQP4), cu evoluție recidivantă a bolii

Data depunerii dosarului

09.07.2024

Numărul dosarului

22172

PUNCTAJ: 70

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 eliberării APP: 20 Iunie 2007

1.5. Deținătorul de APP: Alexion Europe SAS, Franța

1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă (orfan)

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

Forma farmaceutică	<i>concentrat pentru soluție perfuzabilă</i>
Concentrație	<i>10 mg/ml</i>
Calea de administrare	<i>perfuzie intravenoasă</i>
Mărimea ambalajului	<i>cutie cu 1 flac. x 30 ml conc. pt. sol. perf.</i>

1.8. Preț conform OMS 2408/2023 actualizat:

Medicament	Soliris 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	17.442,5
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	17.442,5

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP:

Indicație terapeutică

Soliris este indicat pentru tratarea adulților cu tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO) la pacienții cu status pozitiv pentru anticorpii anti-aquaporina-4 (AQP4), cu evoluție recidivantă a bolii.

Doze

Soliris trebuie administrat de către personalul medical și sub supravegherea unui medic specializat în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări hematologice, renale, neuromusculare sau neuroinflamatorii.

La pacienții care au prezentat o bună toleranță a perfuziilor la clinică, poate fi luată în considerare administrarea perfuziilor la domiciliu. Decizia administrării perfuziilor la domiciliu trebuie luată în urma evaluării și recomandării medicului curant. Perfuziile la domiciliu trebuie administrate de către un profesionist calificat din domeniul sănătății. Schema de dozaj pentru TSNMO la pacienții adulți (≥18 ani) constă dintr-o perioadă de atac de 4 săptămâni, urmată de o perioadă de întreținere:

- perioada de atac: 900 mg Soliris, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute \pm 10 minute), săptămânal, în primele 4 săptămâni.
- perioada de întreținere: 1200 mg Soliris, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute \pm 10 minute) în a cincea săptămână, urmate de 1200 mg Soliris administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute \pm 10 minute) la intervale de 14 ± 2 zile.

Sunt necesare doze suplimentare de Soliris în cazul terapiilor concomitente cu plasmafereză (PF), schimb de plasmă (SP) sau transfuzie cu plasmă (TP) proaspătă congelată, așa cum se descrie mai jos:

Tip de terapie cu plasmă	Cea mai recentă doză de Soliris	Doza suplimentară de Soliris, cu fiecare intervenție terapeutică cu PF/SP/TP	Țimp de administrare a dozei suplimentare de Soliris
Plasmafereză sau schimb de plasmă	300 mg	300 mg pentru fiecare sesiune de plasmafereză sau schimb de plasmă	În decurs de 60 minute după fiecare sesiune de plasmafereză sau schimb de plasmă.
	≥ 600 mg	600 mg pentru fiecare sesiune de plasmafereză sau schimb de plasmă.	
Transfuzie cu plasmă proaspătă congelată	≥ 300 mg	300 mg pentru fiecare transfuzie de plasmă proaspătă congelată.	Cu 60 minute înainte de fiecare transfuzie de plasmă proaspătă congelată.

Abrevieri: PF/SP/TP = plasmafereză/schimb de plasmă/transfuzie cu plasmă

Este necesară o doză suplimentară de Soliris în cazul tratamentului concomitent cu imunoglobulină intravenoasă (Ig i.v.), după cum este descris mai jos:

Cea mai recentă doză de Soliris	Doză suplimentară de Soliris	Țimp de administrare a dozei suplimentare de Soliris
≥ 900 mg	600 mg per ciclu Ig i.v.	Cât mai curând posibil după ciclul Ig i.v.
≤ 600 mg	300 mg per ciclu Ig i.v.	

Abrevieri: Ig i.v. = imunoglobulină intravenoasă

Grupe speciale de pacienți

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.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Soliris nu au fost stabilite la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani cu TSNMO.

Mod de administrare

Nu administrați medicamentul intravenos rapid și nici în bolus. Soliris trebuie administrat exclusiv sub formă de perfuzie intravenoasă.

Soluția diluată de Soliris trebuie administrată intravenos, în decurs de 25 – 45 minute (35 minute \pm 10 minute) la pacienții adulți, în perfuzie simplă, pe injectomat sau pe pompă de perfuzie. În timpul administrării, nu e necesară protejarea de lumină a soluției diluate de Soliris. Pacienții trebuie monitorizați timp de o oră după administrarea perfuziei. În cazul apariției unui eveniment advers în timpul administrării Soliris, rata de perfuzie poate fi scăzută sau întreruptă, la decizia medicului. Dacă rata de perfuzie este scăzută, timpul total de perfuzie nu trebuie să depășească două ore la adulți. Există date de siguranță limitate care susțin administrarea perfuziilor la domiciliu. Se recomandă precauții suplimentare în cazul pregătirii administrării perfuziilor la domiciliu, cum ar fi disponibilitatea tratamentului de urgență a reacțiilor la perfuzare sau a anafilaxiei.

Precizări SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață AstraZeneca Pharma SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI ECULIZUMABUM și DC Soliris 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația terapeutică „Soliris este indicat pentru tratarea adulților cu tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO) la pacienții cu status pozitiv pentru anticorpii anti-aquaporina-4 (AQP4), cu evoluție recidivantă a bolii”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 5 din OMS 861/2014 actualizat, respectiv: „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată”.

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

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, AstraZeneca Pharma SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI ECULIZUMABUM și DC Soliris 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în total în 6 state membre ale Uniunii Europene: Germania, Franța, Italia, Luxemburg, Olanda și Slovacia și beneficiază de rambursare individuală în 3 state: Slovenia, Ungaria, Austria.

2. TULBURAREA DIN SPECTRUL NEUROMIELITEI OPTICE (TSNMO) - CARACTERISTICI, EPIDEMIOLOGIE, MANAGEMENT ȘI TRATAMENT

Tulburarea din spectrul de neuromielitei optice (TSNMO) este o afecțiune inflamatorie a sistemului nervos central caracterizată prin leziuni neuro-axonale severe mediate imun, care vizează predominant nervii optici și măduva spinării.

Incidența TSNMO variază de la 0,053 la 0,4 la 100.000 de persoane, cu rate de prevalență de la 0,52 la 4,4 la 100.000. TSNMO este mai răspândită în rândul persoanelor non-caucaziene și este de 5 până la 10 ori mai frecventă la femei decât la bărbați, în forma recurentă a acestei afecțiuni. Formele pediatrice reprezintă mai puțin de 5% din cazurile de TSNMO, iar formele tardive definite prin debut la vârsta de cel puțin 50 de ani reprezintă 25% din cazuri.

În anul 2015, Grupul Internațional de Diagnostic NMO a revizuit criteriile de diagnostic pe baza stării autoanticorpilor împotriva aquaporinei-4 (AQP4-IgG). Boala a fost considerată multă vreme o formă particulară de scleroză multiplă, dar datele epidemiologice, imunologice și anatomopatologice au făcut posibilă diferențierea TSNMO de scleroza multiplă, în principal datorită prezenței anticorpilor anti-aquaporina-4. Aproximativ 80% dintre pacienții cu TSNMO prezintă în ser autoanticorpi AQP4-IgG și aproximativ 20-30% dintre pacienții cu TSNMO au o boală mediată imun coexistentă cu alți autoanticorpi decât cei anti-AQP4. La pacienții cu status AQP4-IgG pozitiv, diagnosticul de TSNMO poate fi pus dacă cel puțin una dintre cele trei caracteristici clinice de bază ale TSNMO este prezentă și după excluderea unui diagnostic alternativ. Caracteristicile clinice de bază includ sindroamele clasice de nevrită optică, mielita transversă extensivă longitudinală și un sindrom de area postrema, caracterizat prin episoade incontroabile de sughiț sau greață și vărsături. Când anticorpii AQP4 sunt absenți sau când testarea serologică nu este disponibilă, prezența a două caracteristici de bază și dovezi neuroimagistice suplimentare sunt necesare pentru diagnosticul TSNMO.

AQP4 este o proteină transmembranară, localizată preponderent la nivel astrocitar și având ca rol principal transportul bidirecțional al apei de o parte și de alta a membranei celulare. În TSNMO, anticorpii împotriva aquaporinei 4 sunt produși de plasmocite care, după legarea de antigenul țintă de la nivelul sistemului nervos central, produc activarea complementului, cu demielinizare inflamatorie locală și necroză. Formarea complexului anticorp-complement are ca rezultat chemotaxia limfocitelor T și B, macrofagelor, neutrofilelor și eozinofilelor, în principal prin activarea NFκB. Demielinizarea și lezarea oligodendrocitelor apar ca efect secundar al acestui răspuns imun.

Aproape 90% dintre pacienți prezintă recidive caracterizate prin atacuri recurente la nivelul trunchiului cerebral, a nervilor optici și măduvei spinării. În medie, recăderile tind să apară în primul an după un eveniment inițial la 60% dintre pacienți și în decurs de trei ani la 90% dintre pacienți. În TSNMO, recăderile sunt de obicei severe, cu o recuperare incompletă care duce la dezvoltarea rapidă a dizabilității.

Episoadele inițiale sau recurente sunt de obicei tratate cu doze mari de metilprednisolon intravenos. Plasmafereza este eficientă la pacienții cu simptome severe care nu se îmbunătățesc sau progresează în ciuda tratamentului cu corticosteroizi. Pentru a preveni recidivele ulterioare, pacienții cu TSNMO necesită tratament imunosupresiv. Înainte de anul 2019, recomandările privind tratamentul pe termen lung al TSNMO, s-au bazat în principal pe studii retrospective, studii deschise și opinii ale experților, neexistând imunoterapii aprobate. Azatioprina, micofenolatul de mofetil sau rituximab și în unele țări glucocorticoizii orali au fost utilizați în mod obișnuit ca agenți de primă linie atât pentru pacienții AQP4-IgG-pozitivi, cât și pentru cei negativi, cu reducerea ratelor de atac. Din anul 2019 au fost aprobate pentru utilizare pentru tratamentul pacienților cu TSNMO cu status pozitiv pentru anticorpii anti-aquaporina-4, patru terapii: eculizumab, inebilizumab, satralizumab și cel mai recent: ravulizumab.

Eculizumab, este un inhibitor al fazei finale de activare a complementului care are afinitate mare de legare, specifică, la nivelul fracțiunii C5 a complementului, inhibând astfel separarea sa în C5a și C5b și împiedicând generarea complexului final al complementului C5b-9. Eculizumab păstrează componentele timpurii ale activării complementului, care sunt esențiale pentru opsonizarea microorganismelor și eliminarea („clearance”) complexelor imune.

La pacienții cu TSNMO, activarea necontrolată a complementului terminal cauzată de autoanticorpii împotriva AQP4 duce la formarea de inflamație dependentă de MAC și C5a, care duce la necroză astrocitară și la creșterea permeabilității barierei hematoencefalice, precum și la moartea oligodendrocitelor și neuronilor din vecinătate. Administrarea de lungă durată a Soliris duce la o inhibare imediată, completă și susținută a activității complementului terminal.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN AL DC SOLIRIS (DCI ECULIZUMABUM)

La data de 24 Aprilie 2019, Comisia Europeană prin decizia CE nr. C(2019)3240 (final) a acordat desemnarea orfană către Alexion Europe SAS, Franța, pentru DCI eculizumabum pentru tratamentul spectrului de boli al neuromielitei.

Desemnarea ca medicament orfan se bazează pe următoarele trei criterii:

- gravitatea bolii;
- existența unor metode alternative de diagnostic, prevenire sau tratament;
- fie raritatea bolii (nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane în UE), fie rentabilitatea investiției insuficientă.

Astfel, decizia COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) pentru desemnarea orfană s-a bazat pe următoarele aspecte:

- tulburările din spectrul neuromielitei optice sunt tulburări inflamatorii care afectează în principal nervul optic și măduva spinării; ele pot duce la reducerea sau pierderea vederii, pierderea sensibilității, pierderea controlului vezicii urinare, slăbiciune și paralizie a brațelor și picioarelor;
- tulburările apar mai frecvent la femei decât la bărbați fiind cauzate de sistemul imunitar care afectează celulele nervoase;
- tulburările din spectrul neuromielitei optice sunt debilitante și pun viața în pericol din cauza deteriorării funcției sistemului nervos;

- la momentul desemnării orfane, tulburările din spectrul neuromielitei optice afectau aproximativ 0,4 din 10.000 de persoane din Uniunea Europeană, sub plafonul necesar pentru desemnarea orfană de 5 persoane din 10.000;
- la momentul desemnării orfane, nu erau autorizate în UE metode satisfăcătoare pentru tratamentul tulburărilor din spectrul neuromielitei optice; tratamentele vizau reducerea inflamației și includeau glucocorticoizi, imunosupresoare și plasmafereză.

Acest medicament a fost desemnat orfan la data de 5 August 2013 pentru tratamentul neuromielitei optice, dar la solicitarea înaintată de Alexion Europe SAS și după ce COMP a evaluat informațiile suplimentare transmise, la data de 21 Martie 2019 s-a adoptat o nouă decizie prin care se recomandă schimbarea desemnării orfane din „tratamentul neuromielitei optice” în „tratamentul spectrului de boli al neuromielitei optice” în conformitate cu cea mai recentă clasificare a bolii. Astfel, medicamentul cu DCI eculizumab este desemnat ca medicament orfan pentru indicația „Tratamentul spectrului de boli al neuromielitei optice”, fiind înregistrat cu numărul EU/3/13/1185 în Registrul comunitar al medicamentelor orfane.

Evaluări HTA internaționale – prezentate în scop informativ

HAS

Comisia de Transparență prin avizul adoptat la data de 16 Septembrie 2020, ca urmare a evaluării beneficiului terapeutic al medicamentului cu DC *Soliris 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă*, acordă un **beneficiu terapeutic important** pentru indicația: tratarea adulților cu tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO) la pacienții cu status pozitiv pentru anticorpii anti-aquaporina-4 (AQP4), cu evoluție recidivantă a bolii (2 atacuri în ultimul an sau 3 atacuri în ultimii doi ani, inclusiv unul în cursul anului precedent) și care au eșuat la tratamente imunosupresoare de bază (rituximab, azatioprină, micofenolat de mofetil). Comisia pentru Transparență consideră că medicamentul SOLIRIS (eculizumab) aduce o **îmbunătățire moderată a beneficiului real (ASMR III)** în strategia de management a TSNMO.

Locul în strategia terapeutică:

Având în vedere superioritatea eculizumab demonstrată într-un studiu dublu-orb față de placebo la majoritatea pacienților care primesc tratament imunosupresor și în absența datelor comparative față de tratamentele imunosupresoare utilizate în practică (în afara indicațiilor aprobate), SOLIRIS (eculizumab) este un tratament de modificare a bolii pentru tulburarea din spectrul neuromielitei optice la pacienții adulți cu anticorpi anti-aquaporină-4 cu evoluție recidivantă a (2 atacuri în ultimul an sau 3 atacuri în ultimii doi ani, inclusiv unul în cursul anului precedent) și după eșecul tratamentelor imunosupresoare de bază (rituximab, azatioprină, micofenolat de mofetil).

Comisia recomandă ca medicamentul SOLIRIS (eculizumab) să fie gestionat într-un centru cu competențe pentru scleroza multiplă sau într-un centru care se ocupă de boli inflamatorii rare ale creierului și măduvei spinării.

Prescrierea medicamentului este limitată la neurologi în context multidisciplinar, pentru evitarea riscului de utilizare a SOLIRIS în afara domeniului de rambursare definit de Comisie pe baza datelor disponibile privind eficacitatea și toleranța, în special utilizarea în prima linie de tratament sau utilizarea la pacienții fără anticorpi anti-AQP4 (în afara indicațiilor aprobate).

4. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ

Tulburare din spectrul neuromielitei optice

Datele provenite de la 143 pacienți din cadrul unui studiu controlat (Studiul ECU-NMO-301) și de la 119 pacienți care au continuat într-un studiu de extensie în regim deschis (Studiul ECU-NMO-302) au fost utilizate pentru a evalua eficacitatea și siguranța Soliris în tratamentul pacienților cu TSNMO.

Studiul ECU-NMO-301 a fost un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, multicentric, de fază 3 cu Soliris la pacienții cu TSNMO.

În studiul ECU-NMO-301, pacienții cu TSNMO, cu o testare serologică pozitivă pentru anticorpii anti-AQP4, un istoric de cel puțin 2 recidive în ultimele 12 luni sau 3 recidive în ultimele 24 luni, cu cel puțin 1 recidivă în cele 12 luni anterioare selecției și un scor al Scalei extinse a dizabilității (EDSS) ≤ 7 , au fost randomizați 2:1 fie la Soliris (n = 96) sau la placebo (n = 47). Pacienților li s-a permis administrarea de terapii imunosupresoare de fond în doză stabilă pe parcursul studiului, cu excluderea rituximabului și mitoxantronei.

Pacienților li s-a administrat fie vaccinare meningococică cu cel puțin 2 săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu Soliris, fie tratament profilactic cu antibiotice adecvate până la 2 săptămâni după vaccinare. În programul de dezvoltare clinică a eculizumab pentru TSNMO, doza de Soliris la pacienții adulți cu TSNMO a fost de 900 mg la fiecare 7 ± 2 zile timp de 4 săptămâni, urmată de 1200 mg în săptămâna 5 ± 2 zile, apoi 1200 mg la fiecare 14 ± 2 zile pe toată durata studiului. Soliris a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 35 minute.

Majoritatea (90,9%) pacienților au fost de sex feminin. Aproximativ jumătate au fost de rasă albă (49,0%). Vârsta mediană la prima doză de medicament de studiu a fost de 45 ani.

Tabelul 1: Istoricul afecțiunilor și caracteristicile inițiale ale pacienților în studiul ECU-NMO-301

Variabilă	Statistică	Placebo (N = 47)	Eculizumab (N = 96)	Total (N = 143)
Istoric TSNMO				
Vârsta la prezentarea clinică inițială a TSNMO (ani)	Medie(AS)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Mediană	38,0	35,5	36,0
	Min., max.	12; 73	5; 66	5; 73

Temp de la prezentarea clinică inițială a TSNMO până la prima doză de medicament de studiu (ani)	Medie (AS)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Mediană	3,760	5,030	4,800
	Min., max.	0,51; 29,10	0,41; 44,85	0,41; 44,85
Rata de recidivă anualizată istorică în interval de 24 luni anterior selecției	Medie (AS)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Mediană	1,92	1,85	1,92
	Min., max.	1,0; 6,4	1,0; 5,7	1,0; 6,4
Caracteristici inițiale				
Scor EDSS inițial	Medie (AS)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Mediană	4,00	4,00	4,00
	Min., max.	1,0; 6,5	1,0; 7,0	1,0; 7,0
Fără utilizare de TIS la momentul inițial	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Abrevieri: RRA = rata de recidivă adjudecată; EDSS = Scala extinsă a dizabilității; TIS = terapie imunosupresoare; Max = maxim; Min = minim; TSNMO = tulburare din spectrul neuromielitei optice; AS = abatere standard

Criteriul final principal de evaluare pentru studiul ECU-NMO-301 a fost durata de timp până la prima recidivă din timpul studiului, conform adjudecării de către o comisie independentă care nu a cunoscut tratamentul. Un efect semnificativ asupra duratei de timp până la prima recidivă adjudecată din timpul studiului a fost observat pentru eculizumab comparativ cu placebo (reducere cu 94% a riscului relativ de recidivă; risc relativ 0,058; $p < 0,0001$)

(Figura 1). Pacienții tratați cu Soliris au prezentat o îmbunătățire similară a timpului până la prima recidivă adjudecată în cadrul studiului, cu sau fără tratament TIS concomitent.

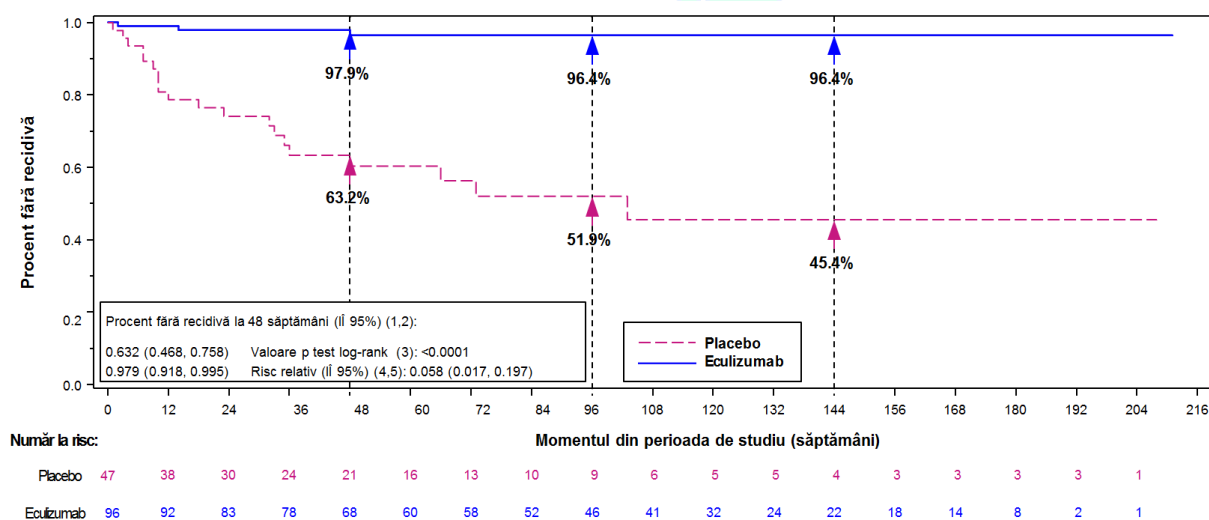


Figura 2: Estimările Kaplan-Meier privind supraviețuirea pentru timpul până la prima recidivă adjudecată din timpul studiului ECU-NMO-301 – Set complet de analiză

Notă: Pacienții care nu au manifestat o recidivă adjudecată în timpul studiului au fost cenzurați la finalul perioadei de studiu.

Analizele stratificate se bazează pe patru straturi de randomizare:

(i) EDSS scăzut la randomizare ($\leq 2,0$), (ii) EDSS crescut ($\geq 2,5$ până la ≤ 7) și neexpus anterior la tratament la randomizare, (iii) EDSS crescut ($\geq 2,5$ până la ≤ 7) și continuarea cu aceeași (aceleași) TIS de la ultima recidivă la randomizare, (iv) EDSS crescut ($\geq 2,5$ până la ≤ 7) și schimbarea TIS de la ultima recidivă la randomizare.

1 Bazat pe metoda Kaplan-Meier de estimare a produsului limită.

2 Bazat pe transformarea complementară log-log.

3 Bazat pe testul log-rank stratificat.

4 Bazat pe modelul Cox de risc proporțional stratificat.

5 Interval de încredere Wald.

Abrevieri: ÎI = interval de încredere; EDSS = Scala extinsă a dizabilității; TIS = terapie imunosupresoare

Rata de recidivă anualizată (RRA) adjudecată în timpul studiului (ÎI 95%) pentru eculizumab comparativ cu placebo a fost de 0,045 (0,013; 0,151), reprezentând o reducere relativă cu 95,5% a RRA adjudecate în timpul studiului pentru pacienții tratați cu eculizumab comparativ cu placebo ($p < 0,0001$) (Tabelul 2).

Tabelul 2: Rata de recidivă anualizată adjudecată în timpul studiului ECU-NMO-301 – Set complet de analiză

Variabilă	Statistică	Placebo (N = 47)	Eculizumab (N = 96)
Număr total de recidive	Sumă	21	3
Număr total de pacienți-ani în perioada de studiu	n	52,41	171,32
RRA adjudecată ajustată ^a	Rată	0,350	0,016
	ÎI 95%	0,199; 0,616	0,005; 0,050
Efectul tratamentului ^a	Raportul ratei (eculizumab/placebo)	...	0,045
	ÎI 95%	...	0,013; 0,151
	Valoarea p	...	< 0,0001

^aBazat pe o regresie Poisson ajustată pentru stratul de randomizare și RRA istorică în interval de 24 luni anterior selecției. Abrevieri: RRA = rată de recidivă anualizată; ÎI = interval de încredere.

Comparativ cu pacienții tratați cu placebo, pacienții tratați cu Soliris au prezentat rate anualizate reduse de spitalizare (0,04 pentru Soliris față de 0,31 pentru placebo), de administrare intravenoasă de corticosteroizi pentru

tratamentul recidivelor acute (0,07 pentru Soliris față de 0,42 pentru placebo) și de tratamente cu schimb de plasmă (0,02 pentru Soliris față de 0,19 pentru placebo).

Distribuția modificărilor de la momentul inițial la încheierea studiului privind alte criterii finale de evaluare secundare au favorizat tratamentul cu eculizumab în detrimentul placebo, de-a lungul tuturor măsurătorilor dizabilității neurologice (scor EDSS [valoare $p=0,0597$] și mRS [nominal $p=0,0154$]), dizabilității funcționale (HAI [valoare p nominală= $0,0002$]) și calității vieții (EQ-5D VAS [valoare p nominală= $0,0309$] și Indice EQ-5D [valoare p nominală= $0,0077$]).

Analiza finală a studiului ECU-NMO-302 demonstrează o reducere semnificativă statistic și relevantă clinic a RRA din timpul studiului (determinată de medicul curant) pentru tratamentul cu eculizumab, pe baza modificării mediane (min., max.) (-1,825 [-6,38, 1,02], $p<0,0001$) față de RRA istorică (24 luni anterior selecției din studiul ECU-NMO-301). În Studiul ECU-NMO-302, medicii au avut opțiunea de a ajusta tratamentele imunosupresoare de fond. În acest cadru, cea mai frecventă modificare a tratamentului imunosupresor a fost scăderea dozei de tratament imunosupresor, care a avut loc la 21,0% dintre pacienți. Mai mult, 15,1% au încetat un TIS existent. Soliris (eculizumab) nu a fost studiat pentru tratamentul recidivelor acute la pacienții cu TSMNO.

5. PUNCTAJ

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

Criteria	Nr. de puncte
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 acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: <i>a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> <i>b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> <i>c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</i> <i>d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.</i>	0
Total	70

Calculul costului terapiei – prezentat în scop informativ

Conform RCP Soliris, schema de dozaj pentru TSNMO la pacienții adulți (≥ 18 ani) constă dintr-o perioadă de atac de 4 săptămâni, urmată de o perioadă de întreținere:

- perioada de atac: 900 mg Soliris, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute \pm 10 minute), săptămânal, în primele 4 săptămâni.
- perioada de întreținere: 1200 mg Soliris, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute \pm 10 minute) în a cincea săptămână, urmate de 1200 mg Soliris administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute \pm 10 minute) la intervale de 14 ± 2 zile.

Costul terapiei cu Soliris 300 mg în primul de an de tratament: 108 flacoane x 17442,5 lei = 1.883.790 lei.

Costul terapiei/3 ani cu Soliris 300 mg: 316 flacoane x 17442,5 lei = 5.511.830 lei.

6. CONCLUZII

- TSNMO este o tulburare inflamatorie care afectează în principal nervul optic și măduva spinării ce poate duce la reducerea sau pierderea vederii, pierderea sensibilității, pierderea controlului vezicii urinare, slăbiciune și paralizie a brațelor și picioarelor;
- TSNMO este o afecțiune rară cu rate de prevalență de la 0,52 la 4,4 la 100.000 persoane, este debilitantă și pune viața în pericol din cauza deteriorării funcției sistemului nervos;
- Aproximativ 80% dintre pacienții cu TSNMO prezintă în ser autoanticorpi AQP4-IgG;
- Aproape 90% dintre pacienți prezintă recidive caracterizate prin atacuri recurente la nivelul trunchiului cerebral, a nervilor optici și măduvei spinării. În medie, recăderile tind să apară în primul an după un eveniment inițial la 60% dintre pacienți și în decurs de trei ani la 90% dintre pacienți. În TSNMO recăderile sunt de obicei severe, cu o recuperare incompletă care duce la dezvoltarea rapidă a dizabilității.
- Episoadele inițiale sau recurente sunt de obicei tratate cu doze mari de metilprednisolon intravenos. Plasmafereza este eficientă la pacienții cu simptome severe care nu se îmbunătățesc sau progresează în ciuda tratamentului cu corticosteroizi. Pentru a preveni recidivele ulterioare, pacienții cu TSNMO necesită tratament imunosupresiv.
- Din anul 2019 au fost aprobate pentru utilizare pentru tratamentul pacienților cu TSNMO cu status pozitiv pentru anticorpii anti-aquaporina-4, patru terapii: **eculizumab**, inebilizumab, satralizumab și ravulizumab.

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI ECULIZUMABUM și DC Soliris 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă**, pentru indicația: „*Soliris este indicat pentru tratarea adulților cu tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO) la pacienții cu status pozitiv pentru anticorpii anti-aquaporina-4 (AQP4), cu evoluție recidivantă a bolii*”, întrunește punctajul de **includere 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, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI ECULIZUMABUM** și **DC Soliris 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă**, pentru indicația: „*Soliris este indicat pentru tratarea adulților cu tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO) la pacienții cu status pozitiv pentru anticorpii anti-aquaporina-4 (AQP4), cu evoluție recidivantă a bolii*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Soliris Soliris, INN-eculizumab (europa.eu)
2. EPAR Soliris, INN-eculizumab (europa.eu)
3. Public summary of opinion on orphan designation Eculizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (europa.eu)
4. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management | Journal of Neurology (springer.com)
5. HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18643_SOLIRIS_NMOSD_PIC_EI_AvisDef_CT18643_EPI678.pdf

Raport finalizat în data de: 25.09.2024

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu