



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DANICOPANUM

INDICAȚIA: Voydeya este indicat ca terapie adăugată la ravulizumab sau eculizumab pentru tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care au anemie hemolitică reziduală

Data depunerii dosarului

26.07.2024

Număr dosar

24230

PUNCTAJ: 80

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: DANICOPANUM

1.2.1. DC: VOYDEYA 50 mg + 100 mg comprimate filmate

1.2.2. DC: VOYDEYA 100 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: L04AJ09

1.4. Data eliberării APP: 19.04.2024

1.5. Deținătorul de de APP: Alexion Europe SAS, Franța

1.6. Tip DCI: orfană

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

Forma farmaceutică	comprimate filmate	
Concentrație	50 mg + 100 mg	100mg
Calea de administrare	orală	
Marime ambalaj	Cutie cu flac din PEID 180(1x90x50mg+100mg)	Cutie cu flac din PEID 180(2x90)

1.8. Prețuri conform conform adresele de înștiințare emise de către Ministerului Sănătății nr. 437678/10.06.2024 și 437680/10.06.2024 avizate în baza notelor nr. AR 10025/07.06.2024, respectiv AR 10026/07.06.2024, pentru pentru VOYDEYA 100 mg și 50 mg + 100 mg comprimate filmate:

	50 mg + 100 mg	100mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	4195,23 lei	55911,25 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	233,06 lei	310,62 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP VOYDEYA 100 mg și 50 mg + 100 mg comprimate filmate:

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Voydeya este indicat ca terapie adăugată la ravulizumab sau eculizumab pentru tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care au anemie	<i>Doza inițială recomandată</i> este de 150 mg de trei ori pe zi, administrată pe cale orală, la un interval de aproximativ 8 ore (± 2 ore). Doza poate fi crescută la 200 mg de trei ori pe zi după minimum 4 săptămâni de tratament, în funcție de răspunsul clinic. <i>Încetarea tratamentului</i> Din cauza posibilității creșterii valorilor serice ale alanin aminotransferazei (ALT) după oprirea tratamentului (vezi	Tratament cronic.

hemolitică reziduală.

pct. 4.4), în cazul întreruperii tratamentului, doza trebuie diminuată pe o perioadă de 6 zile, până la oprirea completă, după cum urmează:

- Schemă terapeutică cu 100 mg: 100 mg de două ori pe zi timp de 3 zile, urmat de 100 mg o dată

pe zi timp de 3 zile.

- Schemă terapeutică cu 150 mg: 100 mg de trei ori pe zi timp de 3 zile, urmat de 50 mg de trei ori

pe zi timp de 3 zile.

- Schemă terapeutică cu 200 mg: 100 mg de trei ori pe zi timp de 3 zile, urmat de 100 mg de două

ori pe zi timp de 3 zile.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Cu toate acestea, experiența cu danicopan la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani este limitată.

Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (rată de filtrare glomerulară estimată [RFGe] ≥ 60 până la < 90 ml/min/1,73 m²) sau moderată (RFGe ≥ 30 până la < 60 ml/min/1,73 m²). La pacienții cu insuficiență renală severă (RFGe < 30 ml/min/1,73 m²), doza inițială recomandată este de 100 mg de trei ori pe zi, administrată pe cale orală, la interval de aproximativ 8 ore (± 2 ore). Doza poate fi crescută la 150 mg de trei ori pe zi după minimum 4 săptămâni de tratament, în funcție de răspunsul clinic.

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) și moderată (clasa Child-Pugh B). Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Prin urmare, danicopan nu este recomandat la această populație de pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Voydeya la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. GENERALITĂȚI CU PRIVIRE LA CU HEMOGLOBINURIA PAROXISTICĂ NOCTURNĂ (HPN)

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o afecțiune hematologică dobândită, rară și care poate pune viața în pericol.²⁻⁴ În HPN, activarea necontrolată a complementului terminal afectează funcționarea normală a eritrocitelor, leucocitelor și trombocitelor,^{5,6} putând conduce la cele mai grave consecințe ale HPN, respectiv hemoliza intravasculară (HIV), evenimente trombotice, iar în cele din urmă la deces^{2,7-11}.

Epidemiologie

Studiile epidemiologice în HPN sunt rare. Acolo unde există date disponibile, s-a raportat că incidența variază de la 0,08 la 0,57 la 100.000 persoane/ani. Prevalența a fost estimată a varia între 1,04 și 3,81 la 100.000 de persoane. În Europa sau Marea Britanie (UK), incidența anuală a HPN a fost raportată ca fiind de 1,3 până la 2,98 la 1.000.000 (Korkama 2018; Hill 2016). Conform datelor disponibile din iulie 2017 în Registrul

populațional internațional HPN, populația europeană este bine reprezentată (3012/4439 pacienți din peste 30 de țări situate în Europa), vârsta medie la debutul bolii pentru HPN fiind de 35,5 ani. Proporția persoanelor de sex masculin, respectiv de sex feminin au fost reprezentate în mod egal în registru (femei 53%) (Schrezenmeier 2020).¹²

Descrierea bolii

Fiziopatologia HPN implică activarea necontrolată a complementului, rezultând hemoliză intravasculară (HIV) și hemoliză extravasculară (HEV). Clivarea cronică, necontrolată a componentei 5 (C5) a complementului duce la producerea de C5a și C5b9, doi efectori puternici care pot deteriora celulele sanguine, inclusiv liza globulelor roșii. Hemoliza eritocitară are ca rezultat eliberarea în circulație a hemoglobinei libere intracelulare (Hgb) și a lactat dehidrogenazei (LDH), legarea ireversibilă și inactivarea oxidului nitric (NO) de către Hgb și inhibarea sintezei NO, vasoconstricția și ischemia patului tisular din cauza absenței oxidului nitric (NO) cu rol vasodilatator precum și posibili microtrombi, care se manifestă prin durere abdominală, disfagie, activare trombocitară și o stare proinflamatoare și protrombotică.¹²

Tablou clinic, diagnostic și prognostic în HPN.

HPN se caracterizează prin distrugerea eritrocitelor (anemie hemolitică), cheaguri de sânge (tromboză), afectarea funcției măduvei osoase și hemoliză. Semnul clinic tipic al HPN este hemoliza intravasculară mediată de complement (HIV) (Schubert, 2015). O proporție substanțială dintre pacienții cu HPN prezintă disfuncție renală și hipertensiune pulmonară. Pacienții prezintă, de asemenea, tromboză venoasă sau arterială în diferite localizări, inclusiv în abdomen sau în sistemul nervos central. Consecințele, adițional riscului de deficiențe majore de organ datorate trombozei, includ dureri abdominale, oboseală extremă sau persistentă, dificultăți de concentrare sau de gândire și o calitate a vieții scăzută.¹²

Hemoliza intravasculară (HIV) acută și cronică este cauza de bază a morbidității progresive și a mortalității premature în HNP.^{2,7-11} Pacienții cu un nivel ridicat al hemolizei intravasculare (HIV), indicat de nivelurile de lactat dehidrogenază (LDH) $\geq 1,5$ x limita superioară a normalului (LSN), prezintă un risc semnificativ mai mare de simptome asociate HPN și au un risc de tromboză de 7 ori mai mare și un risc de 4 ori mai mare de deces, decât pacienții cu LDH $< 1,5$ x LSN la diagnostic.^{16,21-23} Nivelul crescut de LDH (lactat dehidrogenaza) este un biomarker cheie pentru hemoliza intravasculară și este asociat cu un risc crescut de tromboză; reducerea LDH la $< 1,5 \times$ LSN (limita superioară a normalului) este critică și reprezintă un obiectiv recunoscut al tratamentului.^{13,14} Pacienții cu HPN prezintă riscul apariției evenimentelor trombotice, principala cauză de deces, complicație care apare la ~36%-67% dintre pacienți și care poate fi fatală de la primul eveniment.^{5,9,15,16}

Înainte de apariția inhibitorilor complementului, pacienții cu HPN supraviețuiau de obicei 10 până la 22 de ani. Principala cauză de deces la acești pacienți erau evenimentele trombotice. În ultimii 15 ani, supraviețuirea

pacienților cu HPN s-a îmbunătățit cu 75% și în unele cazuri este apropiată de cea a persoanelor care nu au boala (Gembillo et al, 2020).¹²

Hemoliza extravasculară (HEV) are loc ca liză în afara circulației datorită opsonizării RBC în splină sau ficat. Devine o cale de hemoliză atunci când calea terminală a complementului este blocată de inhibarea C5.¹²

Managementul bolii în HPN.

Inhibarea imediată, completă și susținută a complementului terminal este esențială pentru reducerea riscului de hemoliză intravasculară, tromboză și deficiențe de organ.¹⁷⁻¹⁹

Standardul actual de îngrijire pentru HPN este tratamentul cu inhibitori C5 ai complementului (C5i), eculizumab sau ravulizumab (Kulasekararaj, 2022); ambii anticorpi monoclonali care sunt concepuți pentru a viza proteina 5 a complementului (C5), fiind aprobați în UE pentru tratamentul adulților și copiilor cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă din 2007 și, respectiv, din 2019.¹²

Un mic subgrup de pacienți care obțin controlul bolii cu un inhibitor C5 (C5i), poate prezenta hemoliză extravasculară semnificativă clinic. În timp ce hemoliza intravasculară (HIV) este controlată de inhibarea C5 (indicată de un nivel LDH $< 1,5 \times \text{LSN}$), un mic subgrup de pacienți cu HPN la care se obține un control durabil al hemolizei intravasculare și controlul bolii cu inhibitorii C5 (C5i), eculizumab sau ravulizumab, poate prezenta apariția unei hemolize extravasculare (HEV) semnificative clinic. Se crede că HEV este mediată de depunerea de fragmente C3 pe eritrocitele HPN și este caracterizată prin anemie cu Hgb scăzută și număr absolut de reticulocite crescut (cu sau fără necesar de transfuzie) și simptomele asociate, cum ar fi oboseala și scăderea calității vieții.¹²

Hemoliza extravasculară (HEV) semnificativă clinic apare la aproximativ 20% dintre pacienții tratați cu C5i, aproximativ 10% dintre acești pacienți necesitând transfuzii de eritrocite.¹²

Anemia simptomatică persistentă și/sau necesitatea transfuziilor împovărătoare care caracterizează HEV semnificativă clinic pot apare chiar și atunci când hemoliza intravasculară și tromboza sunt ținute sub control.^{14,24-26} Printre pacienții tratați cu inhibitori C5 care prezintă HEV semnificativă clinic, anemia și oboseala rezultantă reprezintă cel mai frecvent simptom raportat. Dificultățile de respirație la efort reprezintă, de asemenea, o manifestare frecventă. În consecință, funcționarea zilnică a pacienților poate fi afectată într-un mod debilitant.²⁷

Pacienții care necesită transfuzii repetate cresc utilizarea resurselor de asistență medicală, inclusiv un număr mai mare de spitalizări.²⁸ Mai mult, pacienții care primesc transfuzii pot fi expuși riscului de reacții adverse la transfuzii; infecțiile bacteriene transmise prin transfuzii au fost descrise la aproximativ 10% dintre pacienții cu boli hematologice.²⁹

Pacienții cu HEV semnificativă din punct de vedere clinic nu prezintă un risc crescut de complicații specifice PNH, care pun viața în pericol, cum ar fi cele observate la hemoliza intravasculară (HIV) și tromboza datorate

activării căii terminale a complementului. Cauzele anemiei la pacienții cărora li se administrează un inhibitor C5 (C5i) includ disfuncția măduvei osoase, niveluri scăzute ale folatului, deficiență relativă de eritropoietină, HIV, hipersplenism, supraîncărcare cu fier și/sau prezența alloanticorpilor.^{13,17,30}

HEV semnificativă clinic nu indică o inhibare inadecvată a complementului terminal. Majoritatea pacienților cu HPN tratați cu inhibiție terminală C5, așa cum s-a observat cu Ravulizumab, au niveluri stabilizate de hemoglobină (73,4%), scoruri de oboseală îmbunătățite (64,5%) și niveluri scăzute de anemie (4%).^{4,31}

Prin blocarea selectivă a factorului D al căii alternative, depunerea fragmentelor C3 pe eritrocitele PNH este prevenită și hemoliza extravasculară (HEV) subsecventă poate fi evitată.³²

Tratamentul cu inhibitori C5 a controlat eficient hemoliza intravasculară (HIV), a redus evenimentele trombotice și a îmbunătățit ratele de supraviețuire până aproape de cele ale populației generale, în studii clinice pe termen lung;^{1,34-36} cu toate acestea, simptomele și morbiditățile asociate cu HEV semnificativă clinic rămân o nevoie nesatisfăcută pentru 10 - 20% dintre pacienți.^{14,25,33}

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Comisia Europeană la data de 19.04.2024, prin decizia nr. C(2024)2727(final) produsul medicamentos DCI Danicopan (DC Voydeya) a fost desemnat ca produs medicamentos orfan de uz uman pentru indicația: *„Tratamentul hemoglobinurii paroxistice nocturne”*, statut confirmat la momentul aprobării autorizației de introducere pe piață de către Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA), și a fost înregistrată în registrul comunitar al medicamentelor cu nr. EU/1/24/1792 ca medicament orfan⁴⁰

DCI Danicopanum (DC Voydeya) a primit statutul Priority Medicines (PRIME) acordat de către Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA)⁴² și desemnarea Breakthrough Therapy de la Food and Drug Administration (FDA) din Statele Unite (SUA)⁴³.

În UE statutul de medicament orfan pentru medicamentul cu DCI Danicopan (DC Voydeya) în indicația „Tratamentul hemoglobinuriei paroxistice nocturne” a fost revizuit de către COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) la momentul evaluării medicamentului de către Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) și menținut la momentul aprobării:

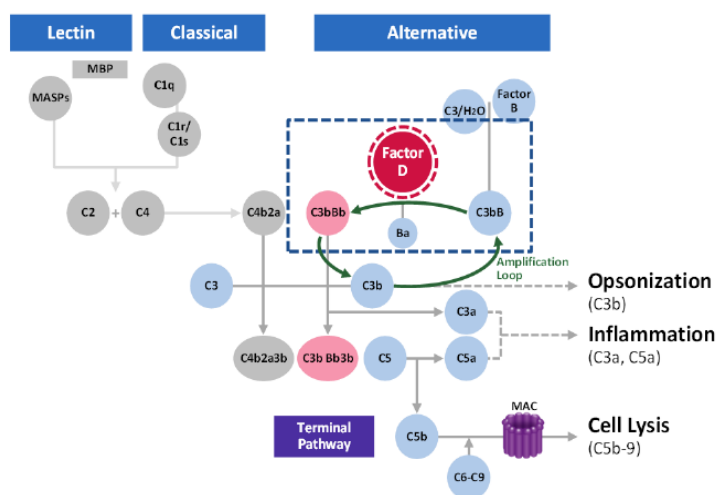
- Voydeya: Orphan maintenance assessment report - initial authorisation [Reference Number: EMA/OD/0000136076]⁴⁴

- Decizia CE nr. C(2024)2727 (final) din 19 Apr 2024 - confirmarea statutului de medicament orfan la momentul acordării autorizației de punere pe piață.

4. LOCUL VOYDEYA ÎN STRATEGIA TERAPEUTICĂ PENTRU TRATAMENTUL HEMOGLOBINURIEI PAROXISTICE NOCTURNE

Danicopan este un inhibitor reversibil oral cu moleculă mică al factorului D al complementului (FD), “first-in-class”, care blochează selectiv calea alternativă a complementului, dar nu și calea clasică a complementului sau calea lectinei. Danicopan a fost dezvoltat pentru tratamentul HPN și a altor afecțiuni mediate de complement.¹² Factorul D al complementului (FD) este o serin protează care catalizează scindarea factorului B al complementului (FB) în Ba și Bb, ceea ce permite formarea căii alternative (AP) C3 convertazei (C3bBb).¹²

Figura 1 (Voydeya EPAR Assessment Report¹²): Schema căii complementului.



Abrevieri: CX = componenta X a complementului; MAC = complex de atac membranar; MASP = serin protează asociată lectinei care leagă manoză; MBP = proteina de legare a manozei

Danicopan se leagă reversibil de factorul D (FD) al complementului și acționează ca un inhibitor selectiv al funcției FD. Prin inhibarea FD, danicopan blochează selectiv activarea căii alternative a complementului (AP), ceea ce duce la prevenirea producerii de efectori multipli, care includ fragmente C3, după activarea AP. Celelalte 2 căi ale complementului (cea clasică și lectina) rămân active. Efectul inhibitor al danicopan asupra activării AP inhibă depunerea fragmentelor C3 pe eritrocitele HPN; o astfel de depunere este o cauză cheie a hemolizei extravasculare (HEV), care poate deveni semnificativă din punct de vedere clinic la un mic subset de pacienți cu HPN tratați cu un inhibitor C5. Menținerea inhibării C5 controlează consecințele fiziopatologice cu risc letal ale activării terminale a complementului care stau la baza HPN.^{12,37}

Într-un studiu clinic la pacienții cu HPN cu HEV semnificativă din punct de vedere clinic, tratați cu ravulizumab sau eculizumab, danicopan a demonstrat inhibarea preconizată a activității AP, reducerea nivelului plasmatic de Bb (un produs de clivaj al factorului B al complementului în prezența FD), precum și reducerea în mod considerabil a depunerii de fragmente C3 pe eritrocitele HPN circulante.³⁷

Eficacitatea și siguranța clinică (ALPHA trial / studiul ALXN2040-PNH-301)

Eficacitatea și siguranța danicopan la pacienții adulți cu HPN care prezintă HEV semnificativă din punct de vedere clinic au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric (ALXN2040-PNH-301). În studiu au fost înrolați 86 pacienți cu HPN care au fost tratați cu o doză stabilă de ravulizumab sau eculizumab pentru cel puțin 6 luni, anterior înrolării și care au prezentat anemie (hemoglobină [Hgb] $\leq 9,5$ g/dl [5,9 mmol/l]) cu un număr absolut de reticulocite $\geq 120 \times 10^9/l$, cu sau fără susținere transfuzională.³⁷ A fost administrat danicopan în conformitate cu doza recomandată în RCP (150 mg de trei ori pe zi și până la maximum 200 mg de trei ori pe zi, în funcție de răspunsul clinic).³⁸ Pacienții au fost evaluați în ceea ce privește istoricul de vaccinare și trebuiau să fie vaccinați împotriva infecției meningococice înainte sau în momentul inițierii tratamentului cu danicopan, dacă statutul de vaccinare în decurs de 3 ani nu putea fi verificat.³⁷ Pacienții au fost repartizați aleatoriu la administrarea de danicopan sau placebo de trei ori pe zi, într-un raport de 2:1, timp de 12 săptămâni, în plus față de tratamentul de fond cu ravulizumab sau eculizumab în ambele grupuri. După săptămâna 12, tuturor pacienților li s-a administrat danicopan ca terapie adăugată la tratamentul de fond cu ravulizumab sau eculizumab până în săptămâna 24. La finalul perioadelor de tratament (săptămâna 24), pacienților li s-a propus să intre într-o perioadă de extensie pe termen lung (ETL) și li s-a administrat în continuare danicopan ca terapie adăugată la tratamentul de fond cu ravulizumab sau eculizumab.³⁸

- **Criteriul final principal de evaluare** a fost modificarea valorii Hgb de la momentul inițial până în săptămâna 12.
- **Criteriile finale secundare de evaluare** au fost: – proporția de pacienți cu o creștere a valorii Hgb de ≥ 2 g/dl [1,2 mmol/l] în săptămâna 12, în absența transfuziilor,
 - proporția de pacienți la care s-a evitat administrarea transfuziilor până la săptămâna 12,
 - modificarea față de momentul inițial a scorurilor Evaluării funcționale a tratamentului bolilor cronice (FACIT)-Fatigabilitate în săptămâna 12 și
 - modificarea față de momentul inițial a numărului absolut de reticulocite în săptămâna 12

Rezultate:

Studiul ALPHA (ALXN2040-PNH-301) și-a atins obiectivul principal, tratamentul cu danicopan ca terapie adăugată la ravulizumab sau eculizumab a dus la creșteri rapide ale nivelurilor hemoglobinei. Pacienții cărora li s-a administrat danicopan ca terapie adăugată au demonstrat o superioritate clinică și semnificativă statistic în nivelurile de hemoglobină de la momentul inițial până în săptămâna 12 comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo suplimentar.³⁷ Media CMMP a modificării valorii Hgb față de momentul inițial a fost de 2,94 g/dl [1,82 mmol/l] în grupul tratat cu danicopan, comparativ cu 0,50 g/dl [0,31 mmol/l] în grupul cu

administrare de placebo. Diferența între grupurile de tratament a fost de 2,44 g/dl [1,51 mmol/l] (ÎI 95%: 1,69 [1,05], 3,20 [1,99]); $p < 0,0001$).³⁷

Danicopan a atins de asemenea o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic față de placebo pentru toate cele 4 criterii finale secundare de evaluare³⁷:

– proporția de pacienți cu creștere a valorii Hgb ≥ 2 g/dl [1,2 mmol/l] în absența transfuziei (59,5% față de 0%, diferență între tratamente: 46,9 [ÎI 95%: 29,2, 64,7]; $p < 0,0001$)³⁷

– proporția de pacienți cu evitarea administrării transfuziei (83,3% față de 38,1%, diferență între tratamente: 41,7 [ÎI 95%: 22,7, 60,8]; $p = 0,0004$)³⁷

– modificarea scorului FACIT-Fatigabilitate (7,97 față de 1,85, diferență între tratamente: 6,12 [ÎI 95%: 2,33, 9,91]; $p = 0,0021$)³⁷

– modificarea numărului absolut de reticulocite (-83,8 față de 3,5, diferență între tratamente: -87,2 [ÎI 95%: -117,7, -56,7]; $p < 0,0001$)³⁷

În săptămâna 12, 60% dintre pacienții cu danicopan au obținut creșteri semnificative clinic (≥ 2 g/dL) ale hemoglobinei în absența transfuziei.³⁷ Dovezile primare pentru analiza eficacității se bazează pe o analiză prestabilită, care a fost efectuată atunci când primii 63 pacienți randomizați au ajuns la sfârșitul celor 12 săptămâni ale perioadei de tratament 1. Rezultatele suplimentare din săptămâna 12 obținute pe baza tuturor pacienților randomizați (N = 86) sunt în concordanță cu cele din analiza primară a eficacității (N = 63).³⁷

- Danicopan ca terapie adăugată la ravulizumab sau eculizumab a fost superior față de placebo administrat suplimentar la ravulizumab sau eculizumab pentru criteriul final de evaluare principal și a dus la o creștere semnificativă din punct de vedere statistic a valorii Hgb față de momentul inițial, până în săptămâna 12.³⁸

- Danicopan a atins de asemenea o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic față de placebo pentru toate cele 4 criterii finale de evaluare secundare³⁷

Rezultatele din săptămâna 24 au fost în concordanță cu cele din săptămâna 12 și susțin menținerea efectului³⁷:

- Modificarea medie CMMP a Hgb față de momentul inițial în săptămâna 24 a fost de 2,95 g/dl [1,83 mmol/l] (ÎI 95%: 2,42 [1,50], 3,48 [2,16]), la 69,1% dintre pacienți s-a menținut evitarea administrării transfuziilor până în săptămâna 24 și 41,8% au avut o creștere a valorii Hgb ≥ 2 g/dl [1,2 mmol/l], în absența transfuziei, în săptămâna 24. Acești pacienți au avut, de asemenea, o ameliorare constantă a scorurilor FACIT-Fatigabilitate, care s-a menținut până la 24 săptămâni, modificarea medie față de momentul inițial a fost de 6,19 (ÎI 95%: 4,10, 8,29).³⁷

Rezultatele de eficacitate până în săptămâna 72 sunt în concordanță cu cele din săptămâna 12 și săptămâna 24 și susțin durabilitatea și menținerea efectului în timp³⁷:



- La pacienții cărora li s-a administrat danicopan timp de 72 săptămâni (N = 16), modificarea medie a valorii Hgb față de momentul inițial în săptămâna 72 a fost de 2,99 g/dl [1,86 mmol/l].³⁷

5. PRECIZARI DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață Alexion Europe SAS, Franța, respectiv AstraZeneca Pharma S.R.L., a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI DANICOPANUM cu DC VOYDEYA 100 mg și VOYDEYA 50 mg+ 100 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică: *"ca terapie adăugată la ravulizumab sau eculizumab pentru tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care au anemie hemolitică reziduală"*, conform criteriilor de evaluare prevăzute în anexa nr. 1, tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Menționăm faptul că solicitantul a inclus în dosar autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă.

Este de aratat faptul că la dosarul de evaluare, AstraZeneca Pharma S.R.L., reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață pentru medicamentul DCI DANICOPANUM cu DC VOYDEYA 100 mg și VOYDEYA 50 mg + 100 mg comprimate filmate, a atasat un document prin care și-a exprimat intenția de angajare într-un mecanism cost-volum, pentru indicația propusă pentru evaluare.

6. PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Nr. puncte
<i>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</i>	70
<i>2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</i> <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>	10
TOTAL PUNCTAJ	80

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul **DCI DANICOPANUM** cu **DC VOYDEYA 100 mg** și **DC VOYDEYA 50 mg + 100 mg comprimate filmate** pentru indicația: *”ca terapie adăugată la ravulizumab sau eculizumab pentru tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care au anemie hemolitică reziduală”*, întrunește punctajul de admitere **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**.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul **DCI DANICOPANUM** cu **DC VOYDEYA 100 mg** și **VOYDEYA 50 mg + 100 mg comprimate filmate** pentru indicația: *”ca terapie adăugată la ravulizumab sau eculizumab pentru tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care au anemie hemolitică reziduală”*.

REFERINTE BIBLIOGRAFICE

1. **European Medicines Agency**. Summary of Product Characteristics VOYDEYA 100 mg și 50 mg + 100 mg comprimate filmate, [Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240419162306/anx_162306_ro.pdf, accesat oct.. 2024;
2. **Brodsky RA**. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2014;124(18):2804-2811. doi:10.1182/blood-2014-02-522128
3. **Rotoli B, Luzzatto L**. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Bailliere's Clinical Haematology. 1989;2(1):113-138.
4. **Schrezenmeier H, Kulasekararaj A, Mitchell L, et al**. One-year efficacy and safety of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitor therapy: open-label extension of a randomized study. Therapeutic Advances in Hematology. 2020;11:2040620720966137.
5. **Risitano AM, Rotoli B**. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathophysiology, natural history and treatment options in the era of biological agents. Biologics : targets & therapy. 2008;2(2):205-222.
6. **van Bijnen STA, van Heerde WL, Muus P**. Mechanisms and clinical implications of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2012;10(1):1-10.
7. **Holguin M, Fredrick L, Bernshaw N, Wilcox L, Parker C**. Isolation and characterization of a membrane protein from normal human erythrocytes that inhibits reactive lysis of the erythrocytes of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Journal of Clinical Investigation. 1989;84(1):7-17.
8. **Jang JH, Kim JS, Yoon S-S, et al**. Predictive factors of mortality in population of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): results from a Korean PNH registry. Journal of Korean medical science. 2016;31(2):214-221.
9. **Hill A, Kelly RJ, Hillmen P**. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2013;121(25):4985-4996.
10. **Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, et al**. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. Cytometry Part B: Clinical Cytometry. 2010;78(4):211-230.
11. **Risitano AM, Frieri C, Urcioli E, Marano L**. The complement alternative pathway in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: From a pathogenic mechanism to a therapeutic target. Immunological Reviews. 2022.
12. **Voydeya**: **EPAR** Public assessment report (Reference Number: EMA/107893/2024). https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/voydeya-epar-public-assessment-report_en.pdf (accesat 22 oct. 2024).
13. **Kulasekararaj AG, Brodsky RA, Hill A**. Monitoring of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria on a complement inhibitor. American Journal of Hematology. 2021;96(7):E232-E235.

14. **Risitano AM, Marotta S, Ricci P, et al.** *Anti-complement treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT.* *Frontiers in Immunology.* 2019;10:1157.
15. **Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al.** *Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.* *Blood.* 2007;110(12):4123-4128.
16. **Kulasekararaj AG, Brodsky RA, Nishimura JI, Patriquin CJ, Schrezenmeier H.** *The importance of terminal complement inhibition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.* *Ther Adv Hematol.* 2022;13:20406207221091046.
17. **Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al.** *Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study.* *Blood.* 2019;133(6):540-549.
18. **Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al.** *Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study.* *Blood.* 2019;133(6):530-539
19. **Voydeya: Orphan maintenance assessment report - initial authorisation (Reference Number: EMA/OD/0000136076).** https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/voydeya-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf, (accesat ultima dată la 23 iulie 2024).
20. **Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, et al.** *Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry.* *Haematologica.* 2014;99(5):922.
21. **Kim JS, Lee JW, Yoon S-S, et al.** *Association between elevated hemolysis at diagnosis and early mortality and risk of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients with cytopenia.* In: American Society of Hematology; 2010.
22. **Lee JW, Jang JH, Kim JS, et al.** *Uncontrolled complement activation and the resulting chronic hemolysis as measured by LDH serum level at diagnosis as predictor of thrombotic complications and mortality in a large cohort of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH).* *Blood.* 2011;118(21):3166.
23. **DeZern AE, Dorr D, Brodsky RA.** *Predictors of hemoglobin response to eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.* *European Journal of Haematology.* 2013;90(1):16-24.
24. **Mastellos DC, Reis ES, Yancopoulou D, Risitano AM, Lambris JD.** *Expanding complement therapeutics for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.* *Seminars in Hematology.* 2018;55(3):167-175.
25. **Parker CJ.** *Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.* *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book.* 2016;2016(1):208-216.
26. **Dingli D, Matos JE, Lehrhaupt K, Krishnan S, Sarda SP, Baver SB.** *Clinical Burden of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Among Patients Receiving C5 Inhibitors in the United States.* *Blood.* 2020;136:2
27. **Jeanblanc G, Roset Q, Schmidt A, Jouaneton B, Jolivel R.** *Study of the Burden of Blood Transfusions in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes Who Receive Regular Transfusions.* *Value in Health.* 2020;23(Suppl2):S448.
28. **Monchamont P, Quittançon E, Barday G, Benamara A.** *Adverse transfusion reactions in patients with aplastic anaemia or myelodysplastic syndromes.* *Vox Sang.* 2019;114(4):349-354.
29. **Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA.** *Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.* *Nature Reviews Disease Primers.* 2017;3(1):1-14.
30. **Risitano AM, Kulasekararaj AG, Lee JW, et al.** *Danicopan: an oral complement factor D inhibitor for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.* *Haematologica.* 2021;106(12):3188.
31. **Kulasekararaj AG, Risitano AM, Maciejewski JP, et al.** *Phase 2 study of danicopan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with an inadequate response to eculizumab.* *Blood.* 2021;138(20):1928-1938.
32. **Kulasekararaj A, Mellor J, Earl L, et al.** *Prevalence of clinically significant extravascular hemolysis in stable C5 inhibitor-treated patients with PNH and its association with disease control, quality of life and treatment satisfaction.* *Hemasphere.* 2023;7(Suppl):e35238f35230.
33. **Kulasekararaj AG, Griffin M, Langemeijer S, et al.** *Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies.* *European Journal of Haematology.* 2022;109(3):205-214
34. **Hillmen P, Muus P, Röth A, et al.** *Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.* *British Journal of Haematology.* 2013;162(1):62-73.
35. **Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al.** *Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival.* *Blood.* 2011;117(25):6786-6792.
36. **Loschi M, Porcher R, Barraco F, et al.** *Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study.* *American Journal of Hematology.* 2016;91(4):366-370.
37. **Lee JW, Griffin M, Kim JS, et al.** *Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial.* *The Lancet Haematology.* 2023;10(12):e955-e965.



38. **ORDIN Nr. 861/2014** "pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din 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, precum și a căilor de atac".

39. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/447?name=Paroxysmal%20nocturnal%20hemoglobinuria&mode=name> (accesat 02.10.2024)

40. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1792.htm>

41. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-oral-treatment-against-residual-haemolytic-anaemia-patients-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria>

42. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/prime-priority-medicines>

43. <https://www.fda.gov/drugs/nda-and-bla-approvals/breakthrough-therapy-approvals>

44. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/voydeya-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf

Raport finalizat în data de: 28.10.2024

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu