



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RAVULIZUMABUM

INDICAȚIE: *tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți cu o greutate corporală de 10 kg sau mai mult, cu HPN:*

- la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) sugestiv(e) pentru activitatea crescută a bolii

- la pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu eculizumab cel puțin în ultimele 6 luni

Data depunerii dosarului

15.05.2023

Numărul dosarului

15472

Actualizare protocol terapeutic – adăugare segmente/grupuri populaționale



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 cunoscut
1.7. Forma farmaceutică: *concentrat pentru soluție perfuzabilă*

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

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 2408/2023 publicat în M.Of. Nr. 82/29.01.2024

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

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : *Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN)*

Ultomiris este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți cu o greutate corporală de 10 kg sau mai mult, cu HPN:

- la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) sugestiv(e) pentru activitatea crescută a bolii
- la pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu eculizumab cel puțin în ultimele 6 luni.

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 ≥ 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 ± 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
≥ 40 până la < 60	2400	3000	La interval de 8 săptămâni
≥ 60 până la < 100	2700	3300	La interval de 8 săptămâni
≥ 100	3000	3600	La interval de 8 săptămâni

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

Instrucțiunile privind începerea tratamentului la pacienții cărora nu li s-a administrat tratament cu inhibitor al complementului sau care efectuează conversia de la tratamentul cu eculizumab sau ravulizumab soluție injectabilă subcutanată sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Instrucțiuni privind începerea tratamentului cu ravulizumab

Grupă de pacienți	Doza de încărcare de ravulizumab intravenos, bazată pe greutate	Timpul până la prima doză de întreținere de ravulizumab intravenos, bazată pe greutate
În prezent, nu urmează tratament cu ravulizumab sau eculizumab	La începutul tratamentului	2 săptămâni după doza de încărcare de ravulizumab intravenos
În prezent, urmează tratament cu eculizumab	La momentul următoarei doze de eculizumab programate	2 săptămâni după doza de încărcare de ravulizumab intravenos
În prezent, urmează tratament cu formula subcutanată de ravulizumab*	Nu este cazul	1 săptămână după ultima doză de întreținere de ravulizumab subcutanat

*Numai pacienți adulți cu HPN sau SHUa

Pacienți copii și adolescenți cu HPN sau SHUa

Pacienți copii și adolescenți cu greutatea corporală ≥ 40 kg

Acestor pacienți trebuie să li se administreze tratament în conformitate cu recomandările privind dozele la adulți (vezi Tabelul 1).

Pacienți copii și adolescenți cu greutatea corporală ≥ 10 kg și < 40 kg

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

Administrarea ravulizumab nu a fost studiată la pacienții copii și adolescenți cu HPN care cântăresc mai puțin de 30 kg. Dozele recomandate pentru acești pacienți 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.

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 4).

HPN este o boală cronică și se recomandă continuarea tratamentului cu ravulizumab pe toată durata vieții pacientului, cu excepția cazului în care încetarea tratamentului cu ravulizumab este indicată clinic.

Tabelul 4. 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.
≥ 40 până la < 60	2400	1200	600
	3000	1500	
≥ 60 până la < 100	2700	1500	600
	3300	1800	
≥ 100	3000	1500	600
	3600	1800	
Programarea administrării dozei suplimentare de ravulizumab		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.

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, 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, Alexion Europe S.A.S., a solicitat evaluarea 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 pentru tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți cu o greutate corporală de 10 kg sau mai mult, cu HPN:

- *la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) sugestiv(e) pentru activitatea crescută a bolii*
- *la pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu eculizumab cel puțin în ultimele 6 luni”, în vederea adăugării următoarelor segmente/grupuri populaționale, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr.1 din OMS nr.861/2014 actualizat, „Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate”:*

- *Segmentul populațional reprezentat de pacienții adulți cu HPN, cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) sugestiv(e) pentru activitatea crescută a bolii, fără istoric de transfuzii;*
- *Grupul populațional reprezentat de pacienții adulți cu HPN, care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu eculizumab cel puțin în ultimele 6 luni;*
- *Grupul populațional reprezentat de pacienții copii și adolescenți cu o greutate corporală de 10 kg sau mai mult, cu HPN :*

- *cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) sugestiv(e) pentru activitatea crescută a bolii*
- *pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu eculizumab cel puțin în ultimele 6 luni.*



Compensarea actuală a DCI RAVULIZUMABUM

Ca urmare a Deciziei Președintelui ANMDMR nr.40/12.01.2023 și erata Deciziei nr.73/18.01.2023 de includere necondiționată în Listă pentru indicația „**Ultomiris este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu HPN, la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) sugestiv(e) pentru activitatea crescută a bolii, cu istoric de transfuzii**”, la data prezentei evaluări DCI RAVULIZUMABUM este inclus în proiectul de HOTĂRÂRE privind modificarea și completarea anexei la Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea *Listei 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*, postat pe site-ul oficial al Ministerului Sănătății, în secțiunea „Transparență decizională”, cu propunerea de completare a programului P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever, subprogramul P6.30 „Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa) și hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN)”, cu o nouă poziție, poziția 2: Ravulizumabum - DCI nou.

Conform adresei AstraZeneca Pharma SRL înregistrată la ANMDMR cu nr.33591C/26.10.2023, compania a solicitat evaluarea dosarului ETM nr.15472/15.05.2023, după includerea DCI RAVULIZUMABUM în Hotărârea de Guvern nr.720/2008 cu modificările și completările ulterioare și publicarea acesteia în Monitorul Oficial.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea ravulizumabului la pacienții adulți cu HPN au fost evaluate în două studii de fază 3, deschise, randomizate, controlate activ:

- un studiu fără expunere anterioară la inhibitorii de complement, efectuat la pacienți adulți cu HPN neexpuși anterior la tratamentul cu inhibitori de complement,
- un studiu cu expunere anterioară la eculizumab, efectuat la pacienți adulți cu HPN care erau stabili din punct de vedere clinic după ce au fost tratați anterior cu eculizumab timp de cel puțin 6 luni.

Ravulizumab a fost administrat conform dozelor recomandate descrise în RCP (4 perfuzii cu ravulizumab într-o perioadă de 26 săptămâni), în timp ce eculizumab a fost administrat conform schemei terapeutice aprobate pentru eculizumab cu administrarea dozei de 600 mg la interval de o săptămână pentru primele 4 săptămâni și, ulterior, administrarea dozei de 900 mg la interval de 2 săptămâni (15 perfuzii în interval de 26 săptămâni).

Pacienții au fost vaccinați împotriva infecției meningococice înainte de, sau în momentul inițierii tratamentului cu ravulizumab sau eculizumab sau li s-a administrat tratament profilactic cu antibiotice adecvate în decurs de 2 săptămâni după vaccinare.



În niciunul dintre studiile de fază 3 nu au existat diferențe notabile în ceea ce privește caracteristicile demografice sau inițiale între grupurile de tratament cu ravulizumab și eculizumab. Istoricul transfuzional pe 12 luni a fost similar între grupurile de tratament cu ravulizumab și eculizumab în cadrul fiecăruia dintre studiile de fază 3.

Studiul la pacienți adulți cu HPN neexpuși anterior la inhibitori de complement (ALXN1210-PNH-301)

Studiul fără expunere anterioară la inhibitori de complement a fost un studiu de fază 3, de 26 săptămâni, multicentric, în regim deschis, randomizat, controlat activ, desfășurat la 246 pacienți neexpuși la tratamentul cu inhibitori de complement anterior intrării în studiu. A fost necesar ca pacienții eligibili pentru participarea la acest studiu să prezinte o activitate crescută a bolii, definită ca valori ale LDH $\geq 1,5 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSN) la selecție, împreună cu unul sau mai multe dintre următoarele semne sau simptome legate de HPN în primele 3 luni după selecție: fatigabilitate, hemoglobinurie, durere abdominală, scurtare a respirației (dispnee), anemie (hemoglobină < 10 g/dl), antecedente de eveniment advers vascular major (inclusiv tromboză), disfagie sau disfuncție erectilă sau antecedente de transfuzie cu concentrat eritrocitar (pRBC) din cauza HPN.

Mai mult de 80% dintre pacienții din ambele grupuri de tratament au avut antecedente de transfuzii în interval de 12 luni de la intrarea în studiu. Majoritatea populației studiului fără expunere anterioară la inhibitori de complement a prezentat activitate hemolitică marcată la momentul inițial; 86,2% dintre pacienții înrolați au prezentat valori crescute ale LDH $\geq 3 \times$ LSN, ceea ce reprezintă o măsurătoare directă a hemolizei intravasculare în contextul HPN.

Tabelul 4 prezintă caracteristicile la momentul inițial ale pacienților cu HPN înrolați în studiul fără expunere anterioară la inhibitori de complement, fără diferențe evidente semnificative clinic observate între brațele de tratament.

Criteriile de evaluare co-principale au fost evitarea necesității transfuziei și hemoliza, măsurată direct prin normalizarea valorilor LDH (valori LDH $\leq 1 \times$ LSN; LSN pentru LDH este 246 U/l). Criteriile de evaluare secundare cheie au inclus modificarea procentuală a valorilor LDH față de valoarea inițială, modificarea calității vieții (FACIT-Fatigabilitate), proporția pacienților cu hemoliză depistată și proporția pacienților cu valori ale hemoglobinei stabilizate.

Ravulizumabul a fost non-inferior față de eculizumab pentru ambele criterii de evaluare co-principale, evitarea necesității transfuziei de concentrat eritrocitar conform îndrumărilor specificate în protocol și normalizarea LDH din ziua 29 până în ziua 183, precum și pentru toate cele 4 criterii de evaluare secundare cheie (Figura 1).

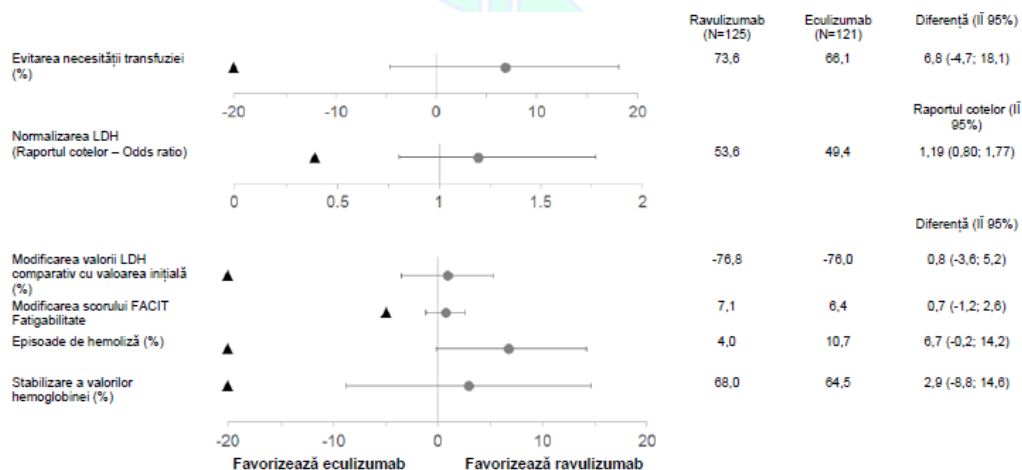
Tabelul 4: Caracteristici la momentul inițial în studiul fără expunere anterioară la inhibitori de complement

Parametru	Date statistice	Ravulizumab (N = 125)	Ecilizumab (N = 121)
Vârsta (ani) la momentul diagnosticului HPN	Medie (AS)	37,9 (14,90)	39,6 (16,65)
	Mediană	34,0	36,5
	Min., max.	15, 81	13, 82
Vârsta (ani) la momentul primei perfuzii în cadrul studiului	Medie (AS)	44,8 (15,16)	46,2 (16,24)
	Mediană	43,0	45,0
	Min., max.	18, 83	18, 86
Sex (n, %)	Bărbați	65 (52,0)	69 (57,0)
	Femei	60 (48,0)	52 (43,0)
Valori LDH înainte de tratament	Medie (AS)	1633,5 (778,75)	1578,3 (727,06)
	Mediană	1513,5	1445,0
Număr de pacienți cu transfuzii de concentrat eritrocitar (pRBC) în interval de 12 luni înainte de prima doză	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Unități de pRBC transfuzate în interval de 12 luni înainte de prima doză	Total	925	861
	Medie (AS)	9,0 (7,74)	8,6 (7,90)
	Mediană	6,0	6,0
Dimensiunea totală a clonei eritrocitare HPN	Mediană	33,6	34,2
Valoarea totală a clonei granulocitare HPN	Mediană	93,8	92,4
Pacienți cu orice afecțiuni HPN ^a anterior consimțământului informat	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
	Anemie	103 (82,4)	105 (86,8)
	Hematurie sau hemoglobinurie	81 (64,8)	75 (62,0)
	Anemie aplastică	41 (32,8)	38 (31,4)
	Insuficiență renală	19 (15,2)	11 (9,1)
	Sindrom mielodisplazic	7 (5,6)	6 (5,0)
	Complicații legate de sarcină	3 (2,4)	4 (3,3)
	Altele ^b	27 (21,6)	13 (10,7)

^a Pe baza istoricului medical.

^b „Alte” conform specificării din formularul de raportare a cazului au inclus trombocitopenie, boală cronică de rinichi și pancitopenie, precum și un număr de alte afecțiuni.

Figura 1: Analiza criteriilor de evaluare co-principale și secundare – set complet de analiză (studiu fără expunere anterioară la inhibitori de complement)



Notă: Triunghiul negru indică marjele de non-inferioritate și punctele gri indică estimările punctuale

Notă: LDH = lactat dehidrogenază, II = interval de încredere. FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (Evaluarea funcțională a tratamentului bolilor cronice).

Studiul la pacienți adulți cu HPN tratați anterior cu eculizumab (ALXN1210-PNH-302)

Studiul cu expunere anterioară la eculizumab a fost un studiu de fază 3, de 26 săptămâni, multicentric, în regim deschis, randomizat, controlat activ, desfășurat la 195 pacienți cu HPN care erau stabili din punct de vedere clinic ($LDH \leq 1,5 \times LSN$) după ce au fost tratați cu eculizumab cel puțin pe parcursul ultimelor 6 luni. Istoricul medical al HPN a fost similar între grupurile de tratament cu ravulizumab și eculizumab. Istoricul privind transfuziile efectuate în interval de 12 luni a fost similar între grupurile de tratament cu ravulizumab și eculizumab și **peste 87% dintre pacienții din cadrul ambelor grupuri de tratament nu au primit o transfuzie în interval de 12 luni de la intrarea în studiu**. Valoarea medie totală a clonei eritrocitare HPN a fost de 60,05%, valoarea medie totală a clonei granulocitare HPN a fost de 83,30% și valoarea medie totală a clonei monocitare HPN a fost de 85,86%. Tabelul 5 prezintă caracteristicile la momentul inițial ale pacienților cu HPN înrolați în studiul cu expunere anterioară la eculizumab, fără diferențe evidente semnificative clinic observate între brațele de tratament.

Criteriul de evaluare principal a fost hemoliza măsurată prin modificarea procentuală a LDH față de valoarea inițială. Criteriile de evaluare secundare au inclus procentul de pacienți cu episoade de hemoliză, calitatea vieții (FACIT-Fatigabilitate), evitarea necesității transfuziei (TA) și procentul de pacienți cu valori ale hemoglobinei stabilizate. Ravulizumabul a fost non-inferior față de eculizumab pentru criteriul de evaluare principal, modificarea procentuală a LDH față de valoarea inițială până la ziua 183 și pentru toate cele 4 criterii de evaluare secundare cheie (Figura 2).

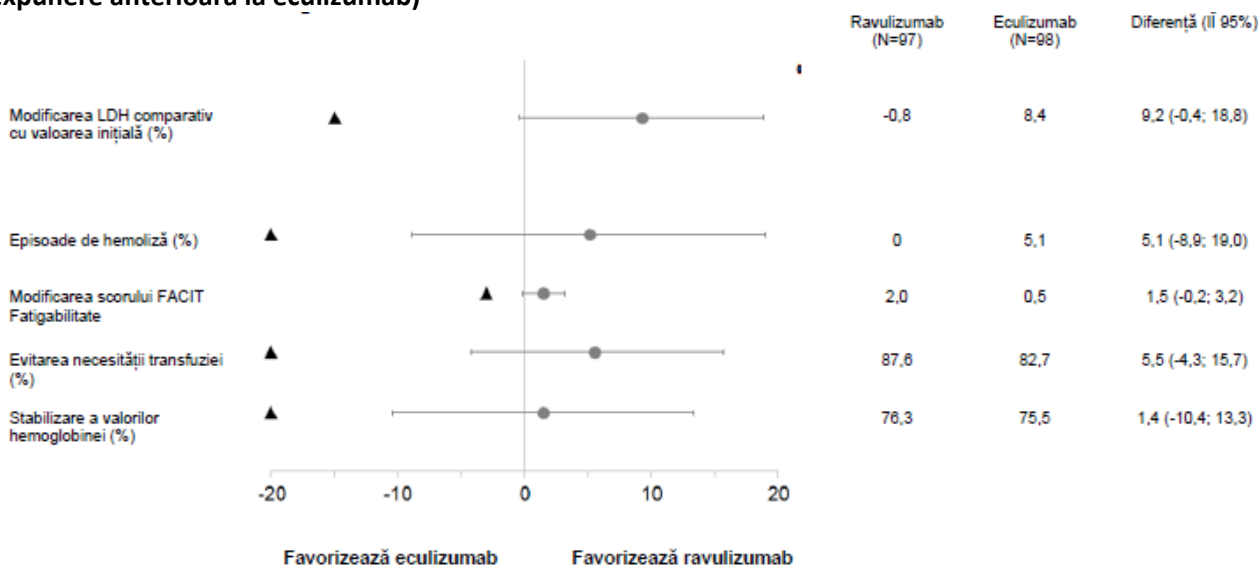
Tabelul nr. 5: Caracteristici la momentul inițial în studiul cu expunere anterioară la eculizumab

Parametru	Date statistice	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)
Vârstă (ani) la momentul diagnosticului HPN	Medie (AS)	34,1 (14,41)	36,8 (14,14)
	Mediană	32,0	35,0
	Min., max.	6, 73	11, 74
Vârstă (ani) la momentul primei perfuzii în cadrul studiului	Medie (AS)	46,6 (14,41)	48,8 (13,97)
	Mediană	45,0	49,0
	Min., max.	18, 79	23, 77
Sex (n, %)	Bărbați	50 (51,5)	48 (49,0)
	Femei	47 (48,5)	50 (51,0)
Valori LDH înainte de tratament	Medie (AS)	228,0 (48,71)	235,2 (49,71)
	Mediană	224,0	234,0
Număr de pacienți cu transfuzii de pRBC/sânge total în interval de 12 luni înainte de prima doză	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Unități de pRBC/sânge total transfuzate în interval de 12 luni înainte de prima doză	Total	103	50
	Medie (AS)	7,9 (8,78)	4,2 (3,83)
	Mediană	4,0	2,5
Pacienți cu orice afecțiuni HPN ^a anterior consimțământului informat	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
	Anemie	64 (66,0)	67 (68,4)
	Hematurie sau hemoglobinurie	47 (48,5)	48 (49,0)
	Anemie aplastică	34 (35,1)	39 (39,8)
	Insuficiență renală	11 (11,3)	7 (7,1)
	Sindrom mielodisplazic	3 (3,1)	6 (6,1)
	Complicații legate de sarcină	4 (4,1)	9 (9,2)
	Altele ^b	14 (14,4)	14 (14,3)

a Pe baza istoricului medical.

b Categoria „Altele” a inclus neutropenie, disfuncție renală și trombocitopenie, precum și un număr de alte afecțiuni.

Figura 2: Analiza criteriilor de evaluare principale și secundare – set complet de analiză (studiu cu expunere anterioară la ecilizumab)



Notă: Triunghiul negru indică marjele non-inferioritate și punctul gri indică estimările punctuale
 Notă: LDH = lactat dehidrogenază, ÎI = interval de încredere.

Toleranță

În ambele studii de fază III a fost observată o frecvență similară a evenimentelor adverse în ambele grupuri de tratament în timpul perioadei de evaluare primară de 26 de săptămâni. Niciun pacient nu a oprit prematur studiul din cauza unui eveniment advers. Cele mai frecvente reacții adverse au fost infecțiile tractului respirator superior (foarte frecvente), rinofaringita (foarte frecvente) și cefaleea (foarte frecvente). În aceste studii nu au existat raportări de infecție meningococică sau sepsis meningococic la evaluarea datelor la 26 de săptămâni.

În studiul la pacienții naivi, procentul de pacienți care au prezentat cel puțin un eveniment advers (EA) de interes special a fost de 13,6% în grupul ravulizumab și 10,7% în grupul cu ecilizumab. „Reacțiile la perfuzie” au fost evenimentele cel mai frecvent raportate (erupții cutanate, rinită alergică, hipersensibilitate), cu o frecvență similară în ambele grupuri. Au fost raportate 3 cazuri de angioedem, toate în grupul ravulizumab (1 caz de edem labial și 2 cazuri de urticarie). De asemenea, au fost raportate 2 cazuri de „tulburare cardiacă” gravă în grupul cu ravulizumab (inclusiv un caz de insuficiență ventriculară stângă considerată posibil ca fiind datorată tratamentului). Procentul de pacienți care au prezentat cel puțin un EA grav a fost de 8,8% în grupul ravulizumab față de 7,4%, cea mai frecventă fiind febra (1 caz față de 2 cazuri). Toate celelalte reacții adverse grave nu au fost raportate la mai mult de un pacient.

La evaluarea datelor la 26 de săptămâni, 2 evenimente vasculare majore au fost raportate în grupul ravulizumab și 1 în grupul ecilizumab (tromboză a venei mezenterice), toate la pacienții naivi.

Studiul la pacienții copii și adolescenți cu HPN (ALXN1210-PNH-304)

Studiul la pacienții copii și adolescenți (ALXN1210-PNH-304) a fost un studiu de fază 3, multicentric, în regim deschis, efectuat la **pacienții copii și adolescenți cu HPN expuși anterior la eculizumab și neexpuși anterior la inhibitorii de complement**. Pe baza rezultatelor intermediare, un număr total de 13 pacienți copii și adolescenți cu HPN au finalizat tratamentul cu ravulizumab în timpul perioadei de evaluare primară (26 săptămâni) a studiului ALXN1210-PNH-304. Cinci dintre cei 13 pacienți nu au fost expuși anterior la tratamentul cu inhibitori de complement și 8 pacienți au fost tratați cu eculizumab înainte de intrarea în studiu. Majoritatea pacienților au avut vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani la momentul primei perfuzii (medie: 14,4 ani), iar 2 pacienți au avut vârsta sub 12 ani (11 ani și 9 ani). Opt dintre cei 13 pacienți au fost de sex feminin. Greutatea corporală medie la momentul inițial a fost de 56 kg, variind între 37 și 72 kg. Tabelul 6 prezintă istoricul bolii și caracteristicile de la momentul inițial la pacienții copii și adolescenți înrolați în studiul ALXN1210-PNH-304.

În funcție de greutatea corporală, pacienților li s-a administrat o doză de încărcare de ravulizumab în ziua 1, urmată de un tratament de întreținere în ziua 15 și ulterior, o dată la fiecare 8 săptămâni (q8w) la pacienții cu greutatea ≥ 20 kg sau o dată la fiecare 4 săptămâni (q4w) la pacienții cu greutatea < 20 kg. Pentru pacienții care au intrat în studiu în timpul tratamentului cu eculizumab, ziua 1 a tratamentului de studiu a fost planificată să aibă loc la 2 săptămâni de la ultima doză de eculizumab administrată pacientului.

Schema terapeutică pentru ravulizumab în funcție de greutate a determinat inhibarea imediată, completă și susținută a complementului pe parcursul perioadei de evaluare primară de 26 săptămâni, indiferent de expunerea anterioară la eculizumab. În urma începerii tratamentului cu ravulizumab, concentrațiile serice terapeutice la starea de echilibru ale ravulizumabului au fost atinse imediat după prima doză și menținute de-a lungul perioadei de evaluare primară de 26 săptămâni în ambele cohorte.

Nu au existat episoade de hemoliză în cadrul studiului și niciun pacient nu a avut valorile C5 liber de după momentul inițial mai mari de 0,5 $\mu\text{g/ml}$. Modificarea procentuală medie a valorilor LDH față de valoarea inițială a fost de -47,91% în ziua 183 în cohorta fără expunere anterioară la inhibitori de complement și a rămas stabilă în cohorta cu expunere anterioară la eculizumab pe parcursul perioadei de evaluare primară de 26 săptămâni. Șaizeci la sută (3/5) dintre pacienții neexpuși anterior la inhibitori de complement și respectiv 75% (6/8) dintre pacienții expuși anterior la eculizumab au atins stabilizarea valorilor hemoglobinei până în săptămâna 26. Evitarea necesității transfuziei a fost atinsă de 84,6% (11/13) dintre pacienți pe parcursul perioadei de evaluare primară de 26 săptămâni. Aceste rezultate intermediare de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 7 de mai jos.

Pe baza datelor din aceste rezultate intermediare, eficacitatea ravulizumabului la pacienții copii și adolescenți cu HPN pare a fi similară cu cea observată la pacienții adulți cu HPN.

Tabelul nr. 6: Istoricul bolii și caracteristicile la momentul inițial (set complet de analiză)

Parametru	Pacienți neexpuși anterior la inhibitori de complement (N = 5)	Pacienți expuși anterior la eculizumab (N = 8)
Dimensiunea totală a clonei eritrocitare HPN (%) Mediană (min, max)	(N = 4) 40,05 (6,9, 68,1)	(N = 6) 71,15 (21,2, 85,4)
Valoarea totală a clonei granulocitare HPN (%) Mediană (Min, max)	78,30 (36,8, 99,0)	91,60 (20,3, 97,6)
Număr de pacienți cu transfuzii de concentrat eritrocitar (pRBC) în interval de 12 luni înainte de prima doză, n (%)	2 (40,0)	2 (25,0)
Număr de transfuzii de concentrat eritrocitar (pRBC) în interval de 12 luni înainte de prima doză Total Mediană (min, max)	10 5,0 (4, 6)	2 1,0 (1, 1)
Unități de pRBC transfuzate în interval de 12 luni înainte de prima doză Total Mediană (min, max)	14 7,0 (3, 11)	2 2,0 (2, 2)
Pacienți cu orice afecțiuni asociate HPN anterior consimțământului informat, n (%)	5 (100)	8 (100)
Anemie	2 (40,0)	5 (62,5)
Hematurie sau hemoglobinurie	2 (40,0)	5 (62,5)
Anemie aplastică	3 (60,0)	1 (12,5)
Insuficiență renală	2 (40,0)	2 (25,0)
Altele ^a	0	1 (12,5)
Valori LDH înainte de tratament (U/l) Mediană (min, max)	588,50 (444, 2269,7)	251,50 (140,5, 487)

^a Alte afecțiuni asociate HPN raportate au fost „infarctul renal și splenic” și „leziuni multiple care vizează un proces embolic”

Notă: Procentajele se bazează pe numărul total de pacienți din fiecare cohortă.

Abrevieri: LDH = lactat dehidrogenază; max = maxim; min = minim; HPN = hemoglobinurie paroxistică nocturnă, pRBC = concentrat eritrocitar.

Tabelul 7: Rezultate intermediare de eficacitate din studiul la pacienții copii și adolescenți cu HPN (ALXN1210-PNH-304) – perioadă de evaluare primară de 26 săptămâni

Criteriu de evaluare	Ravulizumab (neexpuși anterior, N = 5)	Ravulizumab (conversie, N = 8)
LDH- Modificare procentuală față de valoarea inițială Medie (AS)	-47,91 (52,716)	4,65 (44,702)
Evitarea necesității transfuziei Procentaj (ÎI 95%)	60,0 (14,66, 94,73)	100,0 (63,06, 100,00)
Stabilizarea valorilor hemoglobinei Procentaj (ÎI 95%)	60,0 (14,66, 94,73)	75 (34,91, 96,81)
Episoade de hemoliză (%)	0	0

Abrevieri: LDH = lactat dehidrogenază

Toleranță

Toți cei 13 pacienți incluși în studiu au prezentat cel puțin un eveniment advers (EA) și au fost raportate 88 de EA în total:

- 46,2% (6/13) dintre pacienți au prezentat reacții adverse evaluate de investigator ca fiind datorate terapiei cu ravulizumab: anemie, dureri abdominale, greață, oboseală, creșterea tensiunii arteriale și cefalee;
- 23,1% (3/13) dintre pacienți au raportat unul sau mai multe evenimente adverse grave (EIG). Nici unul nu a fost evaluat de către investigator ca fiind datorat medicamentului de studiu;
- nici un pacient nu a decedat sau nu a renunțat la studiu din cauza reacțiilor adverse în perioada analizată și nu au fost raportate infecții meningococice.

Profilul de siguranță raportat în studiu a fost comparabil cu cel stabilit la adulți, cu toate acestea, sunt necesare date suplimentare pe termen lung pentru a confirma acest profil de siguranță în contextul utilizării cronice pe termen lung.

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 la nivel național în **3** state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Franța, Germania și Luxemburg.

4. PUNCTAJUL OBȚINUT

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un **segment sau grup populațional nou**/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament **pentru medicamentul cu o DCI compensată**, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din Tabelul nr.1 din Ordinul nr. 861/2014 actualizat.

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

Luând în considerare următoarele elemente:

- Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (PNH) este o afecțiune rară și gravă, rezultată dintr-o mutație clonală dobândită care afectează toate liniile hematopoietice. Boala este polimorfă, dar cel mai frecvent (90% dintre pacienți) are ca rezultat hemoliza, datorită sensibilității globulelor roșii la acțiunea hemolitică a complementului. Crizele de hemoliză cu hemoglobinurie apar mai ales noaptea, din cauza scăderii pH-ului sângelui. Evoluția bolii este variabilă și pune viața pacienților în pericol datorită complicațiilor survenite: evenimente tromboembolice (responsabile pentru 40 până la 67% din decese), hemoragie, infecții, insuficiență renală și medulară. Boala poate afecta toate vârstele, dar afectează în special adulții tineri (mediana în jur de 30-40 de ani). Este rar întâlnită la copiii sub 15 ani;
- ULTOMIRIS (ravulizumab) este un inhibitor al complementului care a demonstrat o eficacitate non-inferioară SOLIRIS (eculizumab) în ceea ce privește controlul hemolizei și necesitatea transfuziei la pacienții adulți care nu au primit inhibitori de complement și la pacienții care sunt stabili clinic sub tratament cu SOLIRIS (eculizumab) cel puțin 6 luni;
- Nevoia medicală parțial acoperită de alternativa terapeutică rambursată, SOLIRIS (Eculizumabum)- un alt inhibitor al complementului;
- Datele clinice foarte limitate la copiii și adolescenții cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN), bazate pe rezultatele unui studiu non-comparativ care a inclus 13 pacienți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani și datele de farmacocinetică și farmacodinamică din acest studiu care sunt susținute de rezultate care sugerează o similitudine a răspunsului clinic la tratamentul cu ravulizumab între populația adultă și cea pediatrică și datele obținute anterior la adulții cu HPN și la adulți și copii în SHUa;
- Un profil de toleranță pe termen scurt la copii, în general, similar cu cel observat la adulți, dar cu incertitudini cu privire la toleranța pe termen lung;
- Avantaj în ceea ce privește modul de administrare al ULTOMIRIS, cu o frecvență scăzută de administrare - o perfuzie la fiecare 8 săptămâni, comparativ cu SOLIRIS;
- ULTOMIRIS nu deține autorizație de introducere pe piață pentru tratamentul pacienților cu eșec la SOLIRIS, concluzionăm că ULTOMIRIS îndeplinește criteriile de adăugare nr.1 și 2 ale Tabelului nr.1 menționat anterior.

5. 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 pentru tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți cu o greutate corporală de 10 kg sau mai mult, cu HPN:

- la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) sugestiv(e) pentru activitatea crescută a bolii

- la pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu eculizumab cel puțin în ultimele 6 luni”, întrunește criteriile de **adăugare** 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: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever, P6.30: Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa) și hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN).

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea 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 pentru tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți cu o greutate corporală de 10 kg sau mai mult, cu HPN:

- la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) sugestiv(e) pentru activitatea crescută a bolii

- la pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu eculizumab cel puțin în ultimele 6 luni”,

cu includerea în protocolul terapeutic a segmentelor/grupurilor populaționale reprezentate de:

- populația de pacienții adulți cu HPN, cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) sugestiv(e) pentru activitatea crescută a bolii, **fără** istoric de transfuzii;
- populația de pacienții adulți cu HPN, care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu eculizumab cel puțin în ultimele 6 luni;
- populația de pacienții copii și adolescenți cu o greutate corporală de 10 kg sau mai mult, cu HPN :

- cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) sugestiv(e) pentru activitatea crescută a bolii

- pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu eculizumab cel puțin în ultimele 6 luni.

Conform prevederilor legislative ale OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, recomandăm actualizarea protocolului terapeutic corespunzător DCI RAVULIZUMABUM cu includerea segmentelor/grupurilor populaționale menționate mai sus, **ulterior** includerii în Listă a DCI RAVULIZUMABUM și elaborării și aprobării protocolului terapeutic aferent în OMS/CNAS nr.564/499/2021 actualizat, ca urmare a emiterii Deciziei Președintelui ANMDMR nr.40/12.01.2023 și erata Deciziei nr.73/18.01.2023 de **includere necondiționată** în



Listă pentru indicația „*Ultomiris este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu HPN, la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) sugestiv(e) pentru activitatea crescută a bolii, cu istoric de transfuzii*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP ULTOMIRIS ([Ultomiris, INN-ravulizumab \(europa.eu\)](#))
2. EPAR ULTOMIRIS ([ultomiris-h-c-004954-ii-0010-epar-assessment-report-variation_en.pdf \(europa.eu\)](#))
3. AVIZ HAS ([ULTOMIRIS 100 mg/ml \(has-sante.fr\)](#))

Raport finalizat in data de: 09.02.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu