



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: IPTACOPANUM

INDICAȚIA: *în monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN), care au anemie hemolitică*

Data depunerii dosarului	30.08.2024
Număr dosar	27736

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: IPTACOPANUM
- 1.2. DC: FABHALTA 200 mg capsule
- 1.3. Cod ATC: L04AJ08
- 1.4. Data eliberării APP: 17.05.2024
- 1.5. Deținătorul de de APP: Novartis Europharm Limited, Irlanda
- 1.6. Tip DCI: orfană
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului pentru FABHALTA:

Forma farmaceutică	capsule
Concentrație	200 mg
Calea de administrare	orală
Marime ambalaj	Cutie cu 28 capsule

- 1.8. Prețuri conform adresei de înștiințare emisă de către Ministerului Sănătății nr. 20756/19.08.2024 prețuri avizate în baza notetei nr. AR 13736/14.08.2024, respectiv AR 10026/07.06.2024, pentru FABHALTA 200 mg capsule:

	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 FABHALTA 200 mg capsule:

<i>Indicație terapeutică</i>	<i>Doza recomandată</i>	<i>Durata medie a tratamentului</i>
FABHALTA este indicat în monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN), care au anemie hemolitică.	Doza recomandată este de 200 mg administrată oral, de două ori pe zi.	HPN este o boală care necesită tratament de lungă durată. Nu se recomandă întreruperea administrării acestui medicament, decât dacă este indicat clinic.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste.

Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (rată de filtrare glomerulară estimată [RFG_e] cuprinsă între 60 și <90 ml/min) sau moderată (RFG_e cuprinsă între 30 și <60 ml/min/min). În prezent, nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență renală severă sau care efectuează dializă și nu se pot face recomandări privind doza.

Insuficiența hepatică

Nu se recomandă utilizarea iptacopan la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A) sau moderată (Child-Pugh clasa B).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea FABHALTA 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 care afectează hematopoieza și care poate pune viața în pericol. În HPN, activarea necontrolată a complementului terminal afectează funcționarea normală a eritrocitelor, leucocitelor și trombocitelor, putând conduce la cele mai grave consecințe ale HPN, respectiv hemoliza intravasculară (HIV), evenimente trombotice, iar în cele din urmă la deces. Majoritatea pacienților sunt diagnosticați la vârsta adultă tânără, cu o medie de 35-40 de ani. Prevalența HPN este estimată la aproximativ 38 la un milion de persoane, cu o incidență de 0,08–0,57 la 100.000 de persoane-ani. (1,2)

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală rară caracterizată prin hemoliză, tromboză și insuficiență medulară. PNH este cauzată de expansiunea celulelor stem hematopoietice purtând o mutație somatică în PIGA, care codifică fosfatidilinozitol N-acetilglucozaminiltransferaza, subunitatea A. Globulele roșii afectate sunt lipsite de glicozilfosfatidilinozitol de suprafață, care le face susceptibile la reglarea complementului CD59 și CD55, activarea complementului conducând la intravasculară hemoliza.

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.

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). 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, adiționale 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.

Hemoliza intravasculară (HIV) acută și cronică este cauza de bază a morbidității progresive și a mortalității premature în HNP. Liza intravasculară a eritrocitelor duce la o reducere a oxidului de azot (NO), prin formarea redusă precum și prin creșterea consumului: după ce rezerva de haptoglobină este epuizată, hemoglobina liberă va fi transformată în methemoglobină prin consumul de NO. În plus, arginaza eliberată reduce L-arginina, eductul pentru sinteza NO. În cele din urmă, depleția de NO duce la constricția mușchilor netezi, disfuncția endotelială și agregarea trombocitelor provocând diversele caracteristici clinice ale HNP(4). Interacțiunea dintre activitatea complementului și coagulare este de o importanță deosebită. În plus, din cauza deficienței de NO care influențează inhibarea factorului XIII cu formarea de microvezicule, joacă un rol important în patofiziologia trombofiliei asociate cu PNH (5).

Manifestarea evenimentelor tromboembolice (TE) este cea mai gravă complicație și principala cauză de deces la pacienții cu HPN netratate (6). Aceste evenimente sunt adesea localizate în zone neobișnuite, cum ar fi venele splanhnice, hepatice (de exemplu, sindromul Budd-Chiari) sau venele cerebrale. Embolia pulmonară, vena profundă sau tromboza arterială este prezentă în până la 40%, iar evenimentele la nivelul sistemului nervos central sau miocardice apar în până la 23% din cazuri (5). Originea TE în HPN este complexă și multifactorială, aceasta a fost atribuită hemolizei mediate de complement, activării trombocitelor și leucocitelor, epuizării NO, proceselor proinflamatorii și fibrinolizei defectuoase(8).

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.

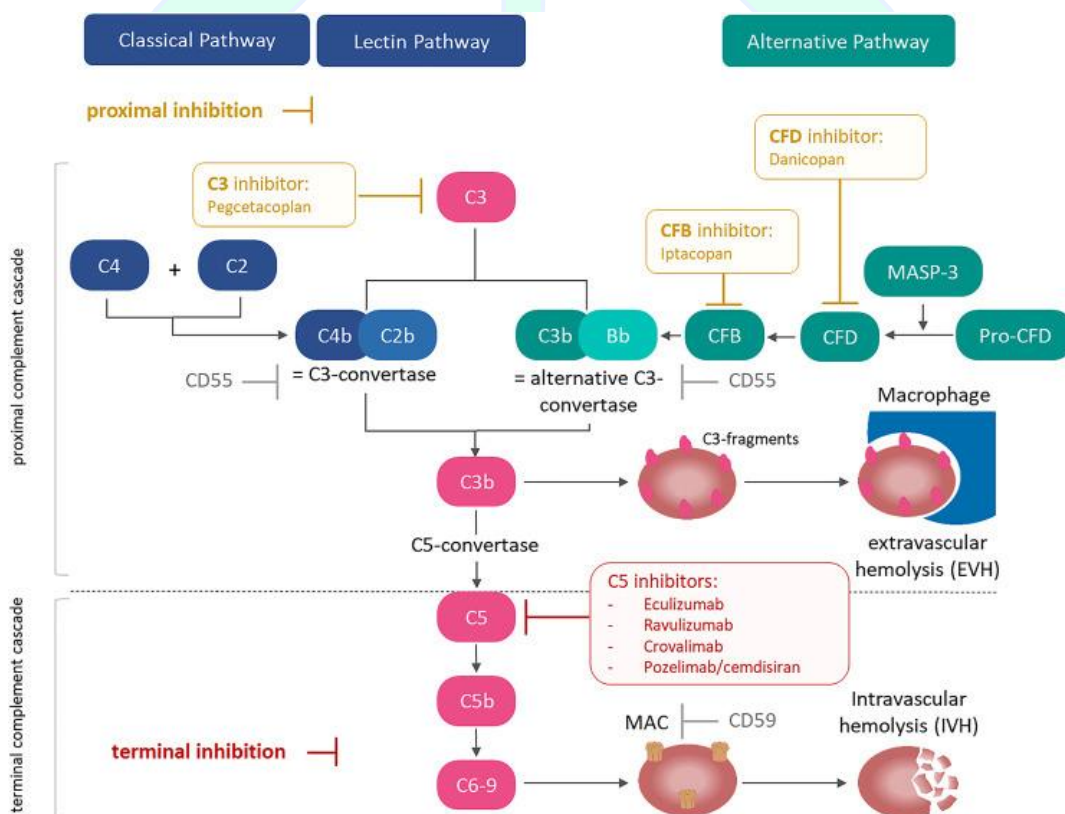
Hemoliza extravasculară (HEV) are loc ca liză în afara circulației datorită opsonizării RBC în splină sau ficat. Devine o cale de hemoliză atunci când calea terminală a complementului este blocată de inhibarea C5.

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

Dezvoltarea inhibitorilor cascadei complement a schimbat în principal strategia de tratament a HNP.

Standardul actual de îngrijire pentru HPN este tratamentul cu inhibitori C5 ai complementului (C5i), eculizumab sau ravulizumab; 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.

Anticorpii monoclonali anti-C5 intravenoși au devenit tratamentul standard pentru HPN hemolitică în 2007, după ce eculizumab a condus la controlul hemolizei intravasculare (cu stabilizare a hemoglobinei la aproximativ jumătate dintre pacienți), a redus riscul tromboembolic și a îmbunătățit supraviețuirea pe termen lung. Ravulizumab, un derivat de eculizumab cu acțiune prelungită, administrat la fiecare 8 săptămâni (în loc de administrarea la fiecare 2 săptămâni), a demonstrat o eficacitate similară. Cu toate acestea, mulți pacienți au continuat să aibă anemie în ciuda terapiei anti-C5, în principal din cauza activării continue a căilor complementului proximal care duce la opsonizarea eritrocitelor PNH cu fragmente C3 și eliminarea de către macrofage în splină și ficat (hemoliză extravasculară). Aceste observații au condus la dezvoltarea inhibitorilor complementului proximal, inclusiv agentul anti-C3 pegcetacoplan. Noii agenți anti-C5 reproduc siguranța și eficacitatea eculizumabului, cu o comoditate îmbunătățită pentru pacient. Inhibitorii complementului proximal au fost dezvoltați pentru a aborda hemoliza extravasculară mediată de C3 și par să îmbunătățească răspunsul hematologic.



Complementul este împărțit într-o cascadă proximală și una terminală. Sunt descrise hemolize intravasculare (IVH) și extravasculare (EVH), precum și ținte ale inhibitorilor complementului (CI) actuali și noi. MAC, complex de atac membranar; MASP-3, serin proteaza 3 asociată lectinei de legare a mananului; CFB, factorul component al complementului b; CFD, factorul component al complementului d; C3, complement componenta 3.

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

Comisia Europeană la data de 4 iunie 2020, prin decizia nr. C(2020)3864(final), a desemnat ca produs medicamentos orfan de uz uman, produsul medicamentos DCI IPTACOPANUM (DC FABHALTA) pentru tratamentul hemoglobinuriei paroxistice nocturne. Acesta fost înregistrat ca medicament orfan în registrul comunitar al medicamentelor cu nr. EU/3/20/2281 (10).

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

Iptacopan este un inhibitor oral al complementului care vizează Factorul B (FB) pentru a inhiba selectiv calea alternativă. Inhibarea FB pe calea alternativă a cascadei complementului previne activarea convertazei C3 și formarea ulterioară a convertazei C5 pentru a controla atât hemoliza extravasculară mediată de C3 (EVH), cât și hemoliza terminală intravasculară mediată de complement (IVH). Iptacopanul, un inhibitor oral de primă clasă a factorului B, s-a dovedit că îmbunătățește nivelul hemoglobinei la acești pacienți.

Eficacitatea și siguranța iptacopan la pacienții adulți cu HPN au fost evaluate în două studii multicentrice, deschise, de fază III, cu durata de 24 săptămâni: un studiu controlat cu comparator activ (APPLY-PNH) și un studiu cu un singur braț de tratament (APPOINT-PNH).

APPLY -PNH -Studiu la pacienții care au utilizat anterior anti- C5(Eculizumab sau ravulizumab).

APPLY-PNH a înrolat pacienți adulți cu HPN (dimensiunea clonelor RBC $\geq 10\%$) cu anemie reziduală (hemoglobină < 10 g/dl) în ciuda tratamentului anterior cu o schemă terapeutică stabilă cu anti-C5 (eculizumab sau ravulizumab) timp de cel puțin 6 luni înainte de randomizare.

Pacienții (N=97) au fost randomizați în raport de 8:5, fie pentru a li se administra oral iptacopan 200 mg de două ori pe zi (N=62), fie pentru a continua tratamentul anti-C5 (eculizumab N=23; sau ravulizumab N=12) pe toată durata perioadei controlate randomizate (PCR) de 24 săptămâni. Randomizarea a fost stratificată în funcție de tratamentul anterior cu anti-C5 și de istoricul transfuziilor în 6 luni anterioare.

Datele demografice și caracteristicile inițiale ale bolii au fost, în general, bine echilibrate între grupurile de tratament. Eficacitatea s-a bazat pe două criterii finale principale de evaluare pentru a demonstra superioritatea iptacopan față de anti-C5 în obținerea răspunsului hematologic după 24 săptămâni de tratament, fără a fi necesară transfuzia, prin evaluarea proporției de pacienți care au demonstrat: 1) creșterea susținută a valorilor hemoglobinei de ≥ 2 g/dl față de valoarea inițială (îmbunătățirea valorii hemoglobinei) și/sau 2) valori susținute ale hemoglobinei ≥ 12 g/dl.

Iptacopan a demonstrat superioritate față de tratamentul anti-C5 pentru cele două criterii finale principale de evaluare, precum și pentru câteva criterii secundare de evaluare, inclusiv evitarea transfuziilor, modificări față de valoarea inițială a valorilor hemoglobinei, scorurile Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue (Evaluarea Funcțională a Terapiei Bolilor Cronice (FACIT) – Oboseală), numărul absolut de reticulocite (NAR) și rata anualizată a hemolizei clinice (tabelul 1)

Tabelul 1-Rezultatele privind eficacitatea pentru perioada randomizată de 24 săptămâni în APPLYPNH

Criterii finale	Iptacopan (N=62)	Anti-C5 (N=35)	Diferență (Î 95%) valoare p
Criterii finale principale			
Număr de pacienți care obțin îmbunătățirea valorii hemoglobinei (creștere susținută a valorilor hemoglobinei ≥ 2 g/dl față de valoarea inițială în absența transfuziilor) 51/60b 0/35b	51/60b	0/35b	
Rata răspunsului (%)	82,3	2,0	80,2 (71,2, 87,6) <0,0001
Număr de pacienți care obțin îmbunătățirea valorii hemoglobinei ≥ 12 g/dl a în absența transfuziilor 42/60b 0/35b	42/60b	0/35b	
Rata răspunsului (%)	68,8	1,8	67,0 (56,4, 76,9) <0,0001
Criterii finale secundare			
Număr de pacienți care evită transfuzia ^{d,e}	59/62b	14/35b	
Rata de evitare a transfuziilor ^c (%)	94,8	25,9	68,9 (51,4, 83,9) <0,0001
Modificarea valorii hemoglobinei față de valoarea inițială (g/dl) (medie ajustată ^f)	3,60	-0,06	3,66 (3,20, 4,12) <0,0001
Modificarea scorului FACIT-Fatigue față de valoarea inițială (medie ajustată ^g)	8,59	0,31	8,29 (5,28, 11,29) <0,0001
Hemoliză clinică ^{h,i} , % (n/N)	3,2 (2/62)	17,1 (6/35)	
Rata anualizată a hemolizei clinice	0,07	0,67	RR=0,10 (0,02, 0,61) 0,01
Modificarea numărului absolut de reticulocite față de valoarea	-115,8	0,3	-116,2



inițială (10 ⁹ /l) (medie ajustată ^e)			(-132,0, -100,3) <0,0001
Raport LDH față de valoarea inițială (medie geometrică ajustată ^e)	0,96	0,98	Ratio = 0,99 (0,89, 1,10) 0,84
EVAMh % (n/N)	1,6 (1/62)	0	
Rata anualizată a EVAMh	0,03	0	0,03 (-0,03, 0,10) 0,32
<p>RR: rata răspunsului; LDH: lactat dehidrogenază; EVAM: evenimente vasculare adverse majore</p> <p>^{a,d,h} Evaluată între zilele 126 și 168(a), 14 și 168(d), 1 și 168(h).</p> <p>^b Pe baza datelor observate la pacienții evaluabili. (La 2 pacienți cu date parțial lipsă privind hemoglobina, între zilele 126 și 168, răspunsul hematologic nu a putut fi stabilit fără echivoc. Răspunsul hematologic a fost determinat pe baza unei metode statistice care gestionează lipsa datelor (imputări multiple) Acești pacienți nu au oprit definitiv tratamentul.)</p> <p>^c Rata răspunsului reflectă proporția estimată a modelului.</p> <p>^e Evitarea transfuziilor se definește ca absența administrării transfuziilor cu masă eritrocitară între zilele 14 și 168 sau îndeplinirea criteriilor de transfuzie între zilele 14 și 168.</p> <p>^{f,g} Media ajustată evaluată între zilele 126 și 168, valorile în decurs de 30 zile după transfuzie au fost excluse în analiză(f)/incluse(g).</p> <p>ⁱ Hemoliza clinică avansată este definită ca îndeplinind criteriile clinice (fie scăderea valorii hemoglobinei ≥ 2 g/dl comparativ cu ultima evaluare, fie în decurs de 15 zile, fie semne sau simptome de hemoglobinurie vizibilă, criză dureroasă, disfagie sau orice alte semne și simptome clinice semnificative asociate HPN) și criterii de laborator (LDH $>1,5$ x LSN și creștere comparativ cu ultimele 2 evaluări).</p>			

APPOINT-PNH: Studiu la pacienții care nu au utilizat anterior inhibitor de complement

APPOINT-PNH a fost un studiu cu un singur braț efectuat la 40 pacienți adulți cu HPN (mărimea clonelor RBC $\geq 10\%$) cu hemoglobină <10 g/dl și LDH $>1,5$ x LSN care nu au fost tratați anterior cu un inhibitor de complement. Tuturor celor 40 pacienți li s-a administrat oral iptacopan 200 mg de două ori pe zi în timpul perioadei de tratament inițial de 24 săptămâni, în regim deschis. Eficacitatea s-a bazat pe criteriul final principal de evaluare a efectului tratamentului cu iptacopan asupra proporției de pacienți care au obținut o ameliorare a valorii hemoglobinei (creștere susținută de ≥ 2 g/dl a valorilor hemoglobinei față de valoarea inițială, fără a fi nevoie de transfuzie cu masă eritrocitară, după 24 săptămâni) - (tabelul2)

Tabelul 2- Rezultatele privind eficacitatea pentru perioada de bază de tratament de 24 săptămâni în APPOINT-PNH

<p>Criterii finale</p>	<p>Iptacopan (N=40) Î 95%</p>
-------------------------------	---

Criteriu final principal	
Număr de pacienți care obțin îmbunătățirea valorii hemoglobinei (creștere susținută a valorilor hemoglobinei ≥ 2 g/dl față de valoarea inițială în absența transfuziilor)	31/33 ^b
Rata răspunsuluiic (%)	92,2 (82,5, 100,0) ^d
Criterii finale secundare	
Număr de pacienți care obțin îmbunătățirea susținută a valorii hemoglobinei ≥ 12 g/dla în absența transfuziilor	19/33 ^b 62,8
Rata răspunsuluiic (%)	
Număr de pacienți care evită transfuzia ^{e,f}	40/40 ^b
Rata de evitare a transfuziilorc (%)	97,6 (92,5, 100,0)
Modificarea valorii hemoglobinei față de valoarea inițială (g/dl) (medie ajustată ^g)	+4,3 (3,9, 4,7)
Hemoliză clinică ^{i,j} , % (n/N)	0/40
Rata anualizată a hemolizei clinice	0,0 (0,0, 0,2)
Modificarea numărului absolut de reticulocite față de valoarea inițială ($10^9/l$) (medie ajustată ^h)	-82,5 (-89,3, -75,6)
Raport LDH față de valoarea inițială (medie geometrică ajustată ^h)	-83,6 (-84,9, -82,1)
Procentaj de pacienți cu EVAM ⁱ	0,0
<p>^{a,e,j} Evaluată între zilele 126 și 168^(a), 14 și 168^(e), 1 și 168^(l).</p> <p>^b Pe baza datelor observate la pacienții evaluabili. (La 7 pacienți cu date parțial lipsă privind hemoglobina, între zilele 126 și 168, răspunsul hematologic nu a putut fi stabilit fără echivoc. Răspunsul hematologic a fost determinat pe baza unei metode statistice care gestionează lipsa datelor (imputări multiple). Acești pacienți nu au întrerupt tratamentul.)</p> <p>^c Rata de răspuns reflectă proporția estimată a modelului.</p> <p>^d Pragul pentru demonstrarea beneficiului a fost de 15%, reprezentând rata care ar fi fost de așteptat în cazul tratamentului cu anti-C5.</p> <p>^f Evitarea transfuziei este definită ca absența administrării transfuziilor cu masă eritocitară între zilele 14 și 168 sau îndeplinirea criteriilor de transfuzie între zilele 14 și 168.</p> <p>^{g,h} Media ajustată evaluată între zilele 126 și 168, valorile în decurs de 30 zile după transfuzie au fost excluse în analiză(g)/incluse^(h).</p> <p>ⁱ Hemoliză clinică definită ca îndeplinind criteriile clinice (fie scăderea concentrației hemoglobinei ≥ 2 g/dl comparativ cu ultima evaluare, fie în decurs de 15 zile; fie semne sau simptome de hemoglobinurie vizibilă, criză dureroasă, disfagie sau orice alte semne și simptome clinice semnificative legate de HPN) și criteriile de laborator (LDH $>1,5 \times$ LSN și creștere comparativ cu ultimele 2 evaluări).</p>	

Eficacitatea s-a bazat pe criteriul final principal de evaluare a efectului tratamentului cu iptacopan asupra proporției de pacienți care au obținut o ameliorare a valorii hemoglobinei (creștere susținută de ≥ 2 g/dl a



valorilor hemoglobinei față de valoarea inițială, fără a fi nevoie de transfuzie cu masă eritocitară, după 24 săptămâni).

5. PRECIZARI DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață Novartis Europharm Limited, respectiv Novartis Pharma Services România S.R.L., a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI IPTACOPANUM cu DC FABHALTA 200 mg capsule, pentru indicația terapeutică: "*indicat în monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN), care au anemie hemolitică*", 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 autorizația de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă.

De asemenea, la dosarul de evaluare, Novartis Pharma Services România S.R.L., reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață pentru medicamentul DCI IPTACOPANUM cu DC FABHALTA 200 mg capsule, a atasat un document prin care și-a exprimat intenția de angajare într-un mecanism cost-volum sau cost-volum rezultat, pentru indicația propusă pentru evaluare.

6. PUNCTAJ

Criteriu 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 afecțiune 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 IPTACOPANUM** cu **DC FABHALTA 200 mg capsule** pentru indicația: "*indicat în monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN), care au anemie hemolitică*", 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 IPTACOPANUM** cu **DC FABHALTA 200 mg capsule** pentru indicația: "*indicat în monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN), care au anemie hemolitică*".

REFERINTE BIBLIOGRAFICE

1. **European Medicines Agency**. Summary of Product Characteristics FABHALTA 200 mg capsule, [Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240517162437/anx_162437_ro.pdf, accesat oct. 2024;
2. **Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura JI, Bessler M, Ware R și colab.** Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. 2005;106(12):3699–709., <https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1717>;
3. **Richards SJ, Painter D, Dickinson AJ, Griffin M, Munir T, Arnold L și colab.** The incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and aplastic anaemia PNH syndrome: A retrospective analysis of the UK's population-based haematological malignancy research network 2004-2018. Eur J Haematol. 2021;107(2):211–8. <https://doi.org/10.1111/ejh.13640>;
4. **Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT.** The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. Jama. 2005;293(13):1653–62. doi:10.1001/jama.293.13.1653;
5. **Hill A, Kelly RJ, Hillmen P.** Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2013;121(25):4985–5105, <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-311381>;
6. **Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV.** Istoria naturală a hemoglobinuriei paroxistice nocturne. N Engl J Med. 1995;333(19):1253–8. DOI: 10.1056/NEJM19951109333190;
7. **Kelly RJ, Holt M, Vidler J, Arnold LM, Large J, Forrest B, et al.** Treatment outcomes of complement protein C5 inhibition in 509 UK patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2024;143(12):1157–66. <https://doi.org/10.1182/blood.2023021762>;
8. **Peffault de Latour R, Roth A, Kulasekararaj AG, Han B, Scheinberg P, Maciejewski JP, et al.** Monoterapia orală cu iptacopan în hemoglobinurie paroxistică nocturnă. N Engl J Med. 2024;390(11):994–1008. doi: 10.1056/NEJMoa2308695;
9. **Panse JP, et al.** Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, Pathophysiology, Diagnostics, and Treatment Transfus Med Hemother. 2024 Aug 21;51(5):310-320. PMID: 39371251, doi: 10.1159/000540474;
10. **FABHALTA: DECIZIE DE PUNERE ÎN APLICARE A COMISIEI din 4.6.2020 privind desemnarea produsului "(4-{{(2S,4S)-4-etoxi-1-[[5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il]metil]piperidin-2-yl}acid benzoic-clorura de hydrogen (1/1))" ca produs medicamentos orfan** https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200604148279/dec_148279_ro.pdf, (accesat ultima dată la dec 2024).
11. **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



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

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”.

Raport finalizat în data de: 16.01.2025

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

