



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEGCETACOPLANUM

INDICAȚIE: în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care au anemie hemolitică

Data depunerii dosarului

02.09.2024

Număr dosar

27864

Recomandare: actualizarea protocolului terapeutic



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: PEGCETACOPLANUM

1.2. DC: ASPAVELI 1 080 mg soluție perfuzabilă

1.3. Cod ATC: L04AA54

1.4. Data eliberării APP: 13 decembrie 2021

1.5. Deținătorul de APP: Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), Suedia

1.6. Tip DCI: cunoscut

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

Forma farmaceutică	soluție perfuzabilă
Concentrația	1 080 mg/20 ml (54 mg/ml)
Calea de administrare	perfuzie subcutanată
Mărimea ambalajului	ambalaj cu 1 flac. x 20 ml care conține 1080 mg (54 mg/ml) ambalaj multiplu cu 8 flacoane (8 ambalaje cu câte 1 flac.)

1.8. Preț conform O.M.S nr. 5994/2024 actualizat, Publicat în M.Of. Nr. 151/20.02.2025.

Medicament	ASPAVELI 1 080 mg soluție perfuzabilă 1 flac. x 20 ml	ASPAVELI 1 080 mg soluție perfuzabilă 8 ambalaje cu câte 1 flac.
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (RON)	15576,57 RON	124114,36 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (RON)	15576,57 RON	15.514,29 RON

1.9. Indicații terapeutice și dozele de administrare conform RCP:

Indicație:

ASPAVELI este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care au anemie hemolitică.

Doze

Pegcetacoplan poate fi administrat de către un profesionist din domeniul sănătății sau de către pacient sau îngrijitor urmând instrucțiunile corespunzătoare.

Pegcetacoplan se administrează de două ori pe săptămână sub formă de perfuzie subcutanată în doză de 1 080 mg, cu un sistem de pompă de perfuzie pentru seringă disponibil pe piață care poate administra doze de până la 20 ml.



Doza cu administrare de două ori pe săptămână trebuie administrată în Ziua 1 și Ziua 4 ale fiecărei săptămâni de tratament.

HPN este o boală cronică și se recomandă ca tratamentul cu ASPAVELI să continue pe toată durata vieții pacientului, până când este indicată clinic oprirea administrării acestui medicament.

Ajustarea dozelor

Schema de administrare poate fi modificată la 1 080 mg o dată la trei zile (de exemplu, Ziua 1, Ziua 4, Ziua 7, Ziua 10, Ziua 13 și așa mai departe), dacă un pacient are un nivel de lactat dehidrogenază (LDH) mai mare de $2 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSN). În cazul unei creșteri a dozei, LDH trebuie monitorizat de două ori pe săptămână timp de cel puțin 4 săptămâni.

Doză omisă

În cazul omiterii unei doze de pegcetacoplan, aceasta trebuie administrată imediat ce este posibil, apoi trebuie reluat programul obișnuit.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Cu toate că nu există diferențe aparente asociate vârstei, observate în studiile clinice, numărul de pacienți cu vârsta de 65 ani și peste nu este suficient pentru a stabili dacă aceștia răspund diferit față de pacienții mai tineri. Nu există dovezi care să indice faptul că sunt necesare precauții speciale pentru tratarea grupei de pacienți vârstnici.

Insuficiență renală

Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii (FC) pegcetacoplan; prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de pegcetacoplan la pacienții cu insuficiență renală. Nu sunt disponibile date privind utilizarea pegcetacoplan la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care necesită hemodializă.

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea pegcetacoplan nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică, însă nu se recomandă o ajustare a dozei, deoarece nu se preconizează ca insuficiența hepatică să aibă un impact asupra clearance-ului pegcetacoplan.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ASPAVELI la copiii cu HPN cu vârsta cuprinsă între 0 și < 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii cu vârsta < 12 ani, deoarece nu sunt disponibile date non-clinice privind siguranța la această grupă de vârstă.

Mod de administrare

ASPAVELI trebuie administrat numai prin administrare subcutanată utilizând un sistem de pompă de perfuzie pentru seringă disponibil pe piață. Acest medicament poate fi autoadministrat. Atunci când este inițiată autoadministrarea, pacientul va fi instruit de către un profesionist din domeniul sănătății calificat în tehnicile de perfuzie, utilizarea unui sistem de pompă de perfuzie pentru seringă, păstrarea unei fișe de tratament, recunoașterea reacțiilor adverse posibile și măsurile care trebuie luate în caz că acestea apar.

ASPAVELI trebuie administrat prin perfuzie la nivelul abdomenului, șoldurilor, coapselor sau părții superioare a brațelor. Locurile perfuziei trebuie să fie situate la o distanță de cel puțin 7,5 cm unul de altul. Locurile de perfuzie trebuie rotite între administrări. Trebuie evitată administrarea perfuziei în zone în care pielea este sensibilă, învinețită, roșie sau întărită. Trebuie evitată administrarea perfuziei în zonele cu tatuaje, cicatrice sau vergeturi. Durata obișnuită a perfuziei este de aproximativ 30 minute (dacă se utilizează două locuri) sau de aproximativ 60 minute (dacă se utilizează un loc). Perfuzia trebuie inițiată prompt după extragerea acestui medicament în seringă. Administrarea trebuie efectuată în interval de 2 ore după pregătirea seringii.

Mecanism de acțiune

Pegcetacoplan este o moleculă simetrică compusă din două pentadecapeptide legate covalent la capetele unei molecule liniare de PEG 40-kDa. Frațiunile de peptide se leagă la complementul C3 și exercită o inhibare amplă a cascadei complementului. Frațiunea PEG 40-kDa furnizează solubilitate îmbunătățită și timp de remanență prelungit în organism după administrarea medicamentului.

Pegcetacoplan se leagă de proteina complement C3 și fragmentul său de activare C3b, cu afinitate crescută, reglând astfel clivajul C3 și generarea efectorilor din aval ai activării complementului. În HPN, hemoliza extravasculară (extravascular haemolysis, EVH) este facilitată de opsonizarea C3b, în timp ce hemoliza intravasculară (intravascular haemolysis, IVH) este mediată de complexul membranelor de atac din aval (membrane attack complex, MAC). Pegcetacoplan exercită reglarea amplă a cascadei complementului, acționând proximal pentru formarea C3b și a MAC, controlând astfel mecanismele care duc la EVH și IVH.

PRECIZĂRI DETM

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania DM Regulatory Consulting SRL, a solicitat evaluarea documentației depuse pentru medicamentul cu DCI PEGCETACOPLANUM și DC ASPAVELI 1 080 mg soluție perfuzabilă, pentru indicația *“ASPAVELI este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care au anemie hemolitică”*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare *Tabelului nr. 1: „Criterii de adăugare a unei DCI compensate”* din OMS nr. 861/2014 actualizat. Medicamentul Aspaveli a fost evaluat pentru indicația *“ASPAVELI este indicat în tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care sunt anemici după tratamentul cu un inhibitor al C5 timp*

de cel puțin 3 luni” și a fost emisă Decizia Președintelui ANMDMR nr. 821/20.09.2023 de includere condiționată în Listă. Compania solicită modificarea liniei de tratament.

Precizăm că medicamentul ASPAVELI a fost autorizat prin decizia CE nr. C(2021)9581/13.12.2021 pentru indicația “ASPAVELI este indicat în tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care sunt anemici după tratamentul cu un inhibitor al C5 timp de cel puțin 3 luni”. Ulterior, prin decizia CE nr. C(2024)3210/06.05.2024 de modificare a autorizației de comercializare acordate prin Decizia C(2021)9581, indicația terapeutică a fost extinsă: „ASPAVELI este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care au anemie hemolitică”, pentru a include și tratamentul pacienților adulți cu HPN, care nu au fost tratați anterior cu un inhibitor al complementului, pe baza rezultatelor finale din studiul APL2-308.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca *includerea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale[...]*

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redate în Tabelul nr. 1 din OMS 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	<i>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.</i>
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	<i>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.</i>
3.	Analiza de impact financiar	<i>Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.</i>

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”

2. „În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/**pentru modificarea liniei de tratament**/inclusiunea 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, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.**”

2.1 Crearea adresabilității pentru pacienți

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN)

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală hematologică non-malignă dobândită, rară, clonală și care poate pune viața în pericol, caracterizată prin hemoliză eritrocitară mediată de complement, cu sau fără hemoglobinurie, cu susceptibilitate crescută pentru episoade trombotice și/sau un anumit grad de disfuncție a măduvei osoase. Debutul HPN este adesea insidios. Deși au existat raportări de remisie spontană, evoluția bolii este în general cronic progresivă.

Epidemiologie

HPN este o tulburare genetică dobândită care afectează în general adulții tineri (vârsta medie la diagnostic este de 30 de ani) din ambele sexe, cu o ușoară preponderență feminină. Deși a fost raportată la nivel global, incidența și prevalența exactă la nivel mondial rămân necunoscute. În Europa sau Marea Britanie, incidența anuală a HPN a fost raportată ca fiind de la 1,3 până la 2,98 la 1.000.000.

Caracteristici biologice

Nu există o clasificare universal acceptată pentru HPN, dar Grupul Internațional de Interes privind HPN (IPIG) a clasificat boala în 3 categorii:

- HPN clasică la care pacienții prezintă manifestări clinice de hemoliză sau tromboză,
- HPN în contextul altor tulburări primare ale măduvei osoase, cum ar fi anemia aplastică sau sindroamele mielodisplazice,
- HPN subclinică, în care pacienții au proporții scăzute de clone HPN, dar nu există dovezi clinice sau de laborator de hemoliză sau tromboză.

Pacienții cu HPN hemolitică au tendința de a avea un număr aproape fiziologic de trombocite și neutrofile, niveluri ale lactat dehidrogenazei (LDH) mai mari de peste 2 ori limita fiziologică superioară (indicativ de hemoliză intravasculară (IVH)), măduva osoasă normocelulară, un număr crescut de reticulocite și o populație relativ mare a clonei de granulocite HPN (de obicei >50 %). Pacienții cu anemie aplastică și HPN (anemie aplastică dobândită cu o proporție scăzută până la moderată de clonă HPN) sunt sever pancitopeni. Ei tind să aibă măduva osoasă hipocelulară, un ARC (număr absolut de reticulocite) scăzut și procente scăzute ale clonei de granulocite HPN.

Etiologie și patogeneză

Istoricul natural a pacienților cu HPN este foarte variabil. Boala poate apărea de novo sau poate evolua din anemie aplastică dobândită. În HPN, celulele stem dobândesc o mutație genetică care are ca rezultat producerea de

celule sanguine anormale. Boala este cauzată de mutații somatice ale genei PIG-A (Xp22.1), care codifică o proteină necesară biosintezei glicozil-fosfatidil-inozitolului (GPI).

Globulele roșii, globulele albe și trombocitele prezintă deficite în ceea ce privește conectorul glicozil-fosfatidil-inozitol pentru 2 proteine de suprafață importante (CD55 și CD59) care reglează activitatea complementului. Lipsa acestor proteine de suprafață face ca globulele roșii să fie susceptibile pentru distrugere de către sistemul complement propriu al organismului. Lipsa GPI duce la lipsa proteinelor reglatoare ale complementului, ceea ce declanșează în cele din urmă distrugerea celulelor sanguine (hemoliză) și formarea de cheaguri de sânge care pun viața în pericol (tromboză).

Fiziopatologia HPN implică activarea necontrolată a complementului, având ca rezultate hemoliza intravasculară și hemoliză extravasculară. Activarea necontrolată a complementului duce la hemoliza intravasculară mediată de complexul de atac membranar dependent de C5 și hemoliza extravasculară mediată de acumularea de fragmente C3 pe suprafața globulelor roșii.

Prezentare clinică

Hemoliza poate avea ca rezultat o serie de consecințe debilitante precum și dependența de transfuzii, toate acestea contribuind la povara grea a bolii și la reducerea calității vieții. Cele mai frecvente simptome sunt oboseala (80%), dispneea (64%) și hemoglobinuria (62%). HPN are de obicei consecințe hematologice semnificative clinic ale hemolizei cronice: anemie, creșterea semnificativă a riscului de tromboembolism, care poate duce în cele din urmă la leziuni ale organelor țintă și deces.

Crizele de hemoliză cu hemoglobinurie apar mai ales noaptea, din cauza scăderii pH-ului sângelui. Perioadele de criză pot fi declanșate de diverși factori, inclusiv infecții banale, vaccinări, intervenții chirurgicale. Sarcina, în special perioada peripartum, reprezintă o situație cu risc ridicat de complicații trombotice sau hemoragice.

Anemia în HPN este adesea multifactorială și poate rezulta dintr-o combinație de hemoliză și insuficiență medulară. Hemoliza intravasculară cu anemie moderată până la severă, un ARC (număr absolut de reticulocite) crescut, un volum mediu eritocitar mediu normal până la crescut și un nivel semnificativ crescut de LDH sunt frecvente în HPN hemolitică. Oboseala invalidantă poate fi disproporționată cu gradul de anemie. Oboseala este adesea mai intensă în timpul unui atac hemolitic, dar a fost raportată în mod obișnuit a fi prezentă în orice moment.

Anemia se manifestă de obicei prin paloare, oboseală și dificultăți de respirație la efort. Hemoglobinuria poate duce la o culoare închisă a urinei, cel mai adesea mai evidentă dimineața (aproximativ 25% din cazuri) și în cazuri rare poate duce la insuficiență renală.

Trombozele arteriale și venoase sunt cele care determină gravitatea HPN și erau principala cauză de morbiditate și mortalitate înainte de aprobarea tratamentului cu eculizumab. În funcție de localizarea lor, trombozele (care afectează 30-40% din pacienții netratați) pot duce la dispnee, dureri abdominale, hepatomegalie, ascită și cefalee. Tromboza rămâne o complicație a HPN ce trebuie prevenită și depistată, în special în faza de debut

a bolii sau într-un context proinflamator care determină creșterea sintezei complementului și scăderea activității anti-C5.

HPN este strâns legată de aplazia medulară dobândită: la diagnosticarea acesteia, 30% dintre adulți au clone HPN, 25% vor dezvolta HPN pe parcursul urmăririi și invers, 30% dintre pacienții cu HPN vor dezvolta aplazie medulară dobândită pe parcursul urmăririi. Clonele HPN la diagnostic sunt mai rare la copii.

Pacienții cu HPN au un risc de evoluție clonală medulară, cu o incidență cumulată de leucemie acută mieloblastică și sindrom mielodisplazic estimată la 10% în 15 ani (dar aceste evenimente pot apărea mai devreme pe parcursul urmăririi). Evoluția este de obicei lentă. Palpitațiile și durerile abdominale sau toracice pot obliga la reducerea efortului fizic. În unele cazuri, pacienții au dificultăți semnificative de respirație la mers și/sau la urcat scări.

Distonia musculaturii netede este de asemenea frecventă. Durerea abdominală, durerea de spate, spasmul esofagian, dispneea și disfuncția erectilă (38 % dintre pacienții de sex masculin) sunt manifestări frecvente asociate cu HPN hemolitică și sunt adesea o consecință directă a hemolizei intravasculare și a eliberării de Hb liberă. Episoade de icter și hemoglobinurie au fost de asemenea raportate frecvent (~50 % dintre pacienți). Aceste semne și simptome pot fi constante sau paroxistice și sunt adesea exacerbate de infecții, intervenții chirurgicale, exerciții fizice, sarcină sau consumul excesiv de alcool. Pacienții cu HPN au un risc crescut de boală cronică de rinichi ca urmare a hemolizei intravasculare pe termen lung. Leziunile tubulare renale pot apărea din tromboza microvasculară, acumularea de depozite de fier sau în ambele cazuri.

Alte simptome raportate frecvent au fost: cefalee (63%), icterul scleral (~45%), durere în piept (33,5%) și confuzie (~30%). De asemenea a fost raportată hipertensiune pulmonară ușoară până la moderată.

Diagnostic și prognostic

Tromboza este cea mai frecventă cauză de mortalitate în HPN, reprezentând aproape 50 % din decese înainte de introducerea terapiei de inhibiție a complementului. Evenimentele trombotice asociate HPN apar la până la 30% dintre pacienții din țările occidentale și la <15% dintre pacienții din țările asiatice. Proporțiile de pacienți cu antecedente de evenimente vasculare adverse majore sau evenimente trombotice la momentul inițial au fost semnificativ corelate cu o dimensiune mai mare a clonelor. Tromboza poate apărea în anemia aplastică și HPN, dar este mai puțin frecventă decât în HPN hemolitică.

Morbiditatea și mortalitatea în HPN s-au îmbunătățit substanțial în ultimii 30 de ani datorită creșterii gradului de conștientizare, monitorizării bolii și îmbunătățirii opțiunilor de tratament pentru pacienții cu HPN. Analizele cohortelor de pacienți cu HPN arată că speranța de viață după diagnostic a fost de aproximativ 10 și 20 de ani în anii 1990 și, respectiv, 2000. Mortalitatea este atribuită în mare parte evenimentelor trombotice; cauze suplimentare includ hemoragia și infecțiile.

Insuficiența măduvei osoase este o tulburare asociată și o comorbiditate importantă. Poate apărea independent de mutațiile genei PIG-A la pacienții cu HPN și poate contribui la expansiunea clonală a celulelor stem hematopietice mutante PIG-A. Insuficiența măduvei osoase în HPN ar putea fi cauzată de autoimunitatea la celulele stem hematopietice, un mecanism similar cu cel observat în anemia aplastică idiopatică.

Management

S-a observat că o proporție mică de pacienți prezintă o remisie spontană a bolii, de obicei după mulți ani de la diagnosticul inițial; cu toate acestea, pentru majoritatea pacienților, HPN necesită un tratament cronic.

Din punct de vedere istoric, managementul HPN a fost limitat la utilizarea măsurilor de susținere, cum ar fi transfuziile de sânge și terapia cu anticoagulante. Riscul de evenimente tromboembolice la pacienții cu HPN a rămas ridicat. Terapia cu anticoagulante ar putea reduce riscul de tromboză, dar complicațiile, cum ar fi hemoragia, sunt frecvente.

Transplantul de măduvă osoasă și terapiile cu inhibitori ai complementului sunt terapii eficiente pentru tratamentul HPN. Singura terapie potențial curativă pentru HPN este transplantul alogen de măduvă osoasă; totuși, această procedură este asociată cu morbiditate și mortalitate substanțiale. Deși funcția măduvei osoase poate fi restabilită la până la jumătate dintre pacienții care primesc un transplant, provocările și riscurile considerabile (de exemplu eșecul grefei și infecțiile) fac ca această opțiune să fie rezervată pacienților cu insuficiență a măduvei osoase severă, celor cu incidente tromboembolice care pun viața în pericol sau celor cu anemie hemolitică refractară, dependentă de transfuzii.

Inhibitori ai complementului

Inhibirea C5 reprezintă standardul curent pentru tratarea HPN. Eculizumab a fost autorizat în UE pentru utilizare la pacienții adulți cu HPN în anul 2007, iar ravulizumab a primit autorizație de introducere pe piață în anul 2019. Eculizumab și ravulizumab au un mecanism comun de acțiune prin faptul că sunt anticorpi monoclonali umanizați inhibitori ai fazei finale de activare a complementului, cu afinitate mare de legare, specifică, la nivelul fracțiunii C5 a complementului, inhibând astfel separarea sa în C5a și C5b și împiedicând generarea complexului final al complementului C5b-9.

Inhibirea C5 reduce eficient hemoliza intravasculară, așa cum este demonstrat prin scăderea nivelului de LDH. Tratamentul cu inhibitori ai C5 duce la îmbunătățirea rezultatelor bolii la pacienții cu HPN. Eculizumab reduce hemoliza, oboseala, necesitatea transfuziilor și aduce îmbunătățiri ale calității vieții. De asemenea, este asociat cu o reducere de 92% a riscului de evenimente trombotice și o supraviețuire îmbunătățită a pacienților.

Într-un studiu clinic de fază 3 pe pacienți cu HPN tratați anterior cu eculizumab și randomizați pentru a primi fie ravulizumab, fie eculizumab, normalizarea LDH a fost obținută la 64 din 97 de pacienți (66,0 %) tratați cu ravulizumab și 58 din 98 de pacienți (59,2 %) tratați cu eculizumab. Proporții similare de pacienți tratați cu

ravulizumab și eculizumab au atins stabilizarea hemoglobinei (~76%). O proporție de pacienți cu HPN încă prezintă hemoliză subiacentă, care poate duce la sechele semnificative clinic.

Terapia de susținere

În ciuda tratamentului cu inhibitori ai complementului, terapia de susținere poate fi totuși necesară pentru gestionarea simptomelor sau a manifestărilor în curs ale HPN. Managementul HPN cu măsuri de susținere nu modifică evoluția HPN hemolitică și include transfuzii de globule roșii pentru a reduce hemoliza în curs și a ameliora anemia. În plus, suplimentarea cu folat rămâne necesară pentru a susține creșterea eritropoiezei în măduva osoasă în timpul hemolizei. Terapia anticoagulantă a fost utilizată profilactic și în managementul trombozei; totuși, riscul de tromboembolism rămâne ridicat. În cazul evenimentelor de hemoliză care apar în ciuda tratamentului cu inhibitori ai complementului, pot fi utilizați corticosteroizi, dar pe termen lung aceștia au un potențial de toxicitate. Înainte de utilizarea inhibitorilor complementului, suplimentele cu fier erau utilizate pentru insuficiența renală.

Odată cu apariția noilor terapii, tratamentul HPN se îndreaptă în prezent de la inhibitori C5 la inhibitori proximali.

Pegcetacoplan, un inhibitor C3 administrat prin perfuzie subcutanată, a fost aprobat în anul 2021 pentru tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă care sunt anemici după tratamentul cu un inhibitor al C5 timp de cel puțin 3 luni. Ulterior, prin decizia CE nr. C(2024)3210/06.05.202, indicația terapeutică a fost extinsă pentru a include și tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă netratați anterior cu un inhibitor al complementului, pe baza rezultatelor finale din studiul APL2-308.

Eficacitate și siguranța pegcetacoplan la pacienții cu HPN

Eficacitatea și siguranța pegcetacoplan la pacienții cu HPN a fost evaluată în cadrul a două studii de fază 3 în regim deschis, randomizate și controlate: la pacienți expuși anterior la inhibitori ai complementului în studiul APL2-302 și la **pacienți neexpuși anterior la inhibitori ai complementului în studiul APL2-308**. În ambele studii, doza de pegcetacoplan a fost de 1 080 mg de două ori pe săptămână. Dacă era necesar, doza putea fi ajustată la 1 080 mg o dată la 3 zile.

Studiu la pacienți adulți neexpuși anterior la inhibitori ai complementului (APL2-308)

Studiul APL2-308 a fost un studiu în regim deschis, randomizat, controlat, care a **înrolat pacienți cu HPN care nu fuseseră tratați cu niciun inhibitor al complementului cu 3 luni înainte de înrolare** și cu valori ale hemoglobinei mai mici decât limita inferioară a normalului (LIN). Pacienții eligibili au fost randomizați într-un raport de 2:1 pentru a li se administra pegcetacoplan sau îngrijire de susținere (de exemplu, transfuzii, corticosteroizi, suplimente precum fier, acid folic și vitamina B12), într-un grup denumit în continuare brațul de control pe durata perioadei de tratament de 26 săptămâni.

Randomizarea a fost stratificată pe baza numărului de transfuzii de masă eritrocitară (PRBC) în cele 12 luni de dinaintea Zilei -28 (<4; ≥4). În orice moment al studiului, un pacient repartizat în brațul de control care a avut valori

ale hemoglobinei ≥ 2 g/dl sub valoarea inițială sau care a manifestat un eveniment tromboembolic asociat cu HPN a fost, conform protocolului, capabil să efectueze tranziția la pegcetacoplan pentru restul studiului.

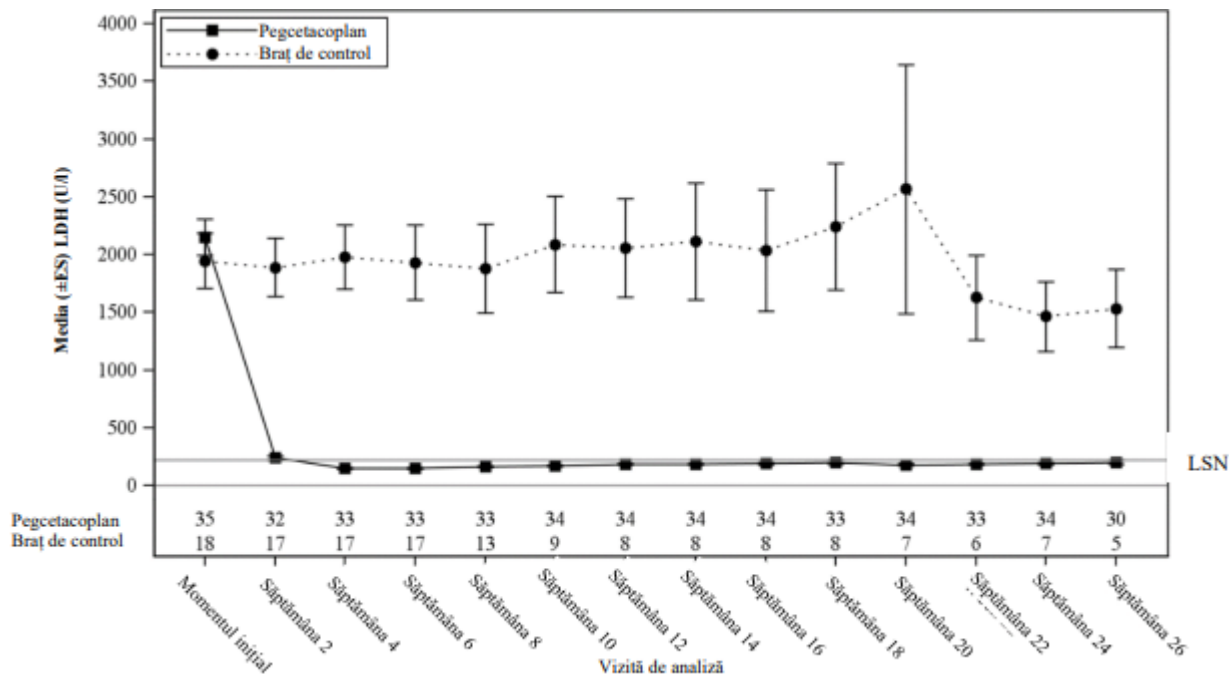
Un total de 53 pacienți au fost randomizați, 35 la pegcetacoplan și 18 pacienți la brațul de control. Datele demografice și caracteristicile inițiale ale bolii au fost în general bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta medie a fost de 42,2 ani în brațul cu pegcetacoplan și de 49,1 ani în brațul de control. Numărul mediu de transfuzii de masă eritocitară în intervalul de 12 luni anterior selecției a fost de 3,9 în brațul cu pegcetacoplan și de 5,1 în brațul de control. Cinci pacienți din fiecare braț (14,3% din brațul cu pegcetacoplan și 27,8% din brațul de control) au avut antecedente de anemie aplastică. Alte valori inițiale au fost următoarele: valorile medii inițiale ale hemoglobinei (brațul cu pegcetacoplan: 9,4 g/dl față de brațul de control; 8,7 g/dl), ARC (numărul absolut de reticulocite, brațul cu pegcetacoplan: $230,2 \times 10^9$ /l față de brațul de control: $180,3 \times 10^9$ /l), LDH (brațul cu pegcetacoplan: 2 151,0 U/l față de brațul de control: 1 945,9 U/l) și numărul de trombocite (brațul cu pegcetacoplan: $191,4 \times 10^9$ /l față de brațul de control: $125,5 \times 10^9$ /l). Unsprezece dintre cei 18 pacienți randomizați în brațul de control au efectuat tranziția la pegcetacoplan deoarece valorile lor pentru hemoglobină au scăzut cu ≥ 2 g/dl sub valoarea inițială. Dintre cei 53 pacienți randomizați, la 52 (97,8%) s-a administrat tratament profilactic cu antibiotic în conformitate cu ghidurile locale de prescriere.

Criteriul final principal și criteriile secundare de eficacitate au fost evaluate la Săptămâna 26. Cele două criterii finale de evaluare coprimare ale eficacității au fost stabilizarea hemoglobinei, definită ca evitarea unei scăderi >1 g/dl a concentrației de hemoglobină față de valoarea inițială în absența transfuziei, și modificarea concentrației de LDH față de valoarea inițială.

În grupul tratat cu pegcetacoplan, 30 din 35 pacienți (85,7%) au obținut stabilizarea hemoglobinei față de 0 pacienți în brațul de control. Diferența ajustată între pegcetacoplan și brațul de control a fost de 73,1% (ÎI 95%, între 57,2% și 89,0%; $p < 0,0001$).

Modificările mediei celor mai mici pătrate (LS) (ES) față de valoarea inițială în ceea ce privește concentrația LDH în Săptămâna 26 au fost de -1 870 U/l în grupul tratat cu pegcetacoplan, față de -400 U/l în brațul de control ($p < 0,0001$). Diferența dintre pegcetacoplan și brațul de control a fost de -1 470 (ÎI 95%, între -2 113 și 827). Diferențele dintre tratamentul cu pegcetacoplan și tratamentul din brațul de control au fost evidente în Săptămâna 2 și s-au menținut până în Săptămâna 26 (Figura 1). Concentrațiile LDH în brațul de control au rămas crescute.

Figura 1. Modificarea medie (\pm ES) a concentrației LDH (U/l) în timp în funcție de grupul de tratament în Studiul APL2-308



Pentru criteriile finale de evaluare secundare cheie selectate ale eficacității în ceea ce privește răspunsul hemoglobinei în absența transfuziilor, modificarea valorii hemoglobinei și modificarea valorii ARC, grupul tratat cu pegcetacoplan a demonstrat o diferență semnificativă a tratamentului față de brațul de control (Tabelul 1).

Tabelul 1: Criterii finale de evaluare secundare cheie analiză în studiul APL2-308

Parametru	Pegcetacoplan (N=35)	Brațul de control (N=18)	Diferența (Î 95%) valoarea p
Răspunsul hemoglobinei în absența transfuziilor^a n (%)	25 (71%)	1 (6%)	54% (34%, 74%) p < 0,0001
Modificarea valorii hemoglobinei de la momentul inițial până în Săptămâna 26 (g/dl) Media LS (ES)	2,9 (0,38)	0,3 (0,76)	2,7 (1,0, 4,4)
Modificarea valorii ARC de la momentul inițial până în Săptămâna 26 (10⁹/l) Media LS (ES)	-123 (9,2)	-19 (25,2)	-104 (-159; -49)

^a Răspunsul hemoglobinei a fost definit ca o creștere ≥ 1 g/dl a valorii hemoglobinei de la momentul inițial până în Săptămâna 26. ARC = număr absolut de reticulocite, Î = interval de încredere, LS = cele mai mici pătrate, ES = eroare standard

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții tratați cu pegcetacoplan au fost reacțiile la locul de injectare: eritem la locul de injectare, prurit la locul de injectare, tumefiere la locul de injectare, durere la locul de injectare, echimoză la locul de injectare. Alte reacții adverse raportate la mai mult de 10% dintre pacienți în cadrul studiilor clinice au fost infecție la nivelul căilor respiratorii superioare, diaree, hemoliză, durere abdominală, cefalee,

oboseală, pirexie, tuse, infecție la nivelul tractului urinar, complicație a vaccinării, durere la nivelul extremităților, amețeală, artralgie și durere de spate. Reacțiile adverse grave raportate cel mai frecvent au fost hemoliza și sepsisul.

2.2 Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, compania DM Regulatory Consulting SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul Aspaveli este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în **3 state** membre ale Uniunii Europene după cum urmează: Austria, Danemarca și Germania.

Evaluări internaționale prezentate în scop informativ

HAS - Haute Autorité de Santé

Comisia de Transparență, prin avizul adoptat la data de 9 Octombrie 2024 consideră că beneficiul terapeutic pentru medicamentul Aspaveli este insuficient pentru tratamentul hemoglobinuriei paroxistice nocturne (HPN) la pacienții adulți care au anemie hemolitică și nu au fost expuși anterior la inhibitori ai complementului.

Locul în strategie terapeutică: având în vedere datele disponibile și în absența unor date comparative solide față de tratamentul de referință recomandat în prezent (inhibitori C5 ai complementului) pentru pacienții cu anemie hemolitică care nu au fost expuși anterior la inhibitori ai complementului, și în special lipsa unui studiu de comparație directă într-un context în care acest lucru a fost fezabil, nu poate fi exclus un risc mai mare de crize hemolitice severe, având în vedere mecanismul de acțiune al pegcetacoplanului (inhibitor proximal al căii complementului).

Prin urmare, Comisia consideră că medicamentul ASPAVELI (pegcetacoplan), pentru pacienții cu anemie hemolitică care nu au primit anterior tratament cu inhibitori ai complementului, nu are loc în strategia terapeutică.

IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Concluzia raportului de evaluare nr. G24-13/29.08.2024 a fost că beneficiul adițional al terapiei cu pegcetacoplan pentru pacienții cu HPN neexpuși anterior la inhibitori ai complementului, prevede că un beneficiu suplimentar este deja considerat a fi dovedit prin aprobarea medicamentului ca fiind cu statut orfan, destinat tratamentului unei boli rare.

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

Decizia G-BA adoptată la data de 22 Noiembrie 2024 referitoare la terapia cu pegcetacoplan pentru pacienții cu HPN neexpuși anterior la inhibitori ai complementului prevede un beneficiu suplimentar necuantificabil, deoarece baza de date științifică nu permite o cuantificare precisă. Compania farmaceutică a transmis date din studiul pivot, finalizat, multicentric, randomizat, controlat, deschis, de fază III, PRINCE, pentru evaluarea beneficiilor, însă datele disponibile din studiul PRINCE nu sunt evaluabile și prin urmare, nu sunt adecvate pentru a cuantifica măsura beneficiului suplimentar.

3. CONCLUZIE

Conform OMS nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **PEGCETACOPLANUM** și DC **ASPAVELI 1 080 mg soluție perfuzabilă**, pentru indicația „*ASPAVELI este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care au anemie hemolitică*”, **întreunește 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: DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6.30: Sindrom hemolitic uremic atipic (SHU_a) și hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN).**

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **PEGCETACOPLANUM** și DC **ASPAVELI 1 080 mg soluție perfuzabilă**, pentru indicația „*ASPAVELI este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care au anemie hemolitică*”, ulterior elaborării și aprobării protocolului terapeutic corespunzător indicației “*ASPAVELI este indicat în tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care sunt anemici după tratamentul cu un inhibitor al C5 timp de cel puțin 3 luni*” pentru care a fost emisă Decizia Președintelui ANMDMR de includere condiționată nr. 821/20.09.2023.

Referințe bibliografice:

1. Epar Aspaveli [ASPAVELI, INN-peqcetacoplan](#)
2. RCP Aspaveli [ASPAVELI, INN-peqcetacoplan](#)
3. HAS Aspaveli [ASPAVELI 1 080 mg](#),
4. IQWIG [G24-13 - Peqcetacoplan - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V - Version 1.0](#)
5. G-BA [Beschluss](#)
6. Decizia [dec_153802_ro.pdf](#)
7. Decizia [dec_161982_ro.pdf](#)

Raport finalizat în data de:03.03.2025

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