



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: ASFOTAZĂ ALFA**

**INDICAȚIA: *tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung, la pacienții cu hipofosfatazie cu debut în copilărie și adolescență, pentru tratamentul manifestărilor osoase ale bolii***

**Data depunerii dosarului**

**20.12.2022**

**Număr dosar**

**18848**

**PUNCTAJ: 70**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ASFOTAZĂ ALFA

1.2. 1. DC: Strensiq 40 mg/ml soluție injectabilă

1.2.2. DC: Strensiq 100 mg/ml soluție injectabilă

1.3. Cod ATC: A16AB13

1.4. Data eliberării APP: 01.09.2015

1.5. Deținătorul APP : Alexion Europe SAS

1.6. Tip DCI: orfană

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

Forma farmaceutică	soluție injectabilă	
Concentrație	40 mg/ml	100 mg/ml
Calea de administrare	subcutanat	
Mărimea ambalajului	Cutie cu 12 flac. din sticlă x 0,45 ml sol. Cutie cu 12 flac. din sticlă x 1,0 ml sol. Cutie cu 12 flac. din sticlă x 0,7 ml sol.	Cutie cu 12 flac. din sticlă x 0,8 ml sol. inj.

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 acualizat, pentru Strensiq :

Medicament	Strensiq 40 mg/ml (Cutie cu 12 flac. din sticlă x 0,45 ml sol. Inj)	Strensiq 40 mg/ml (Cutie cu 12 flac. din sticlă x 1,0 ml sol. inj.)	Strensiq 40 mg/ml (Cutie cu 12 flac. din sticlă x 0,7 ml sol. Inj.)	Strensiq 100 mg/ml (Cutie cu 12 flac. din sticlă x 0,8 ml sol. inj.)
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	45967,48	102063,24	71465,8	204056,7
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	3830,62	8505,27	5955,48	17004,725

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Strensiq (1):

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Strensiq este indicat pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung, la pacienții cu hipofosfatazie cu debut în copilărie și adolescență, pentru tratamentul manifestărilor osoase ale bolii.	Schema de dozaj recomandată este: asfotază alfa 2 mg/kg greutate corporală administrată subcutanat de trei ori pe săptămână, sau 1 mg/kg greutate corporală administrat subcutanat, de șase ori pe săptămână. Doza maximă recomandată de asfotază alfa este de 6 mg/kg și săptămână.	Tratament de substituție enzimatică pe termen lung.



### **Grupe speciale de pacienți**

#### **Pacienți adulți**

Farmacocinetica, farmacodinamica și siguranța asfotazei alfa au fost studiate la pacienți cu hipofosfatemie cu vârsta > 18 ani. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții adulți cu hipofosfatemie cu debut în copilărie.

#### **Vârstnici**

Siguranța și eficacitatea administrării asfotazei alfa la pacienții vârstnici nu au fost stabilite și nu se pot efectua recomandări privind o schemă de dozaj specifică pentru acești pacienți.

#### **Insuficiență renală**

Siguranța și eficacitatea administrării asfotazei alfa la pacienții cu insuficiență renală nu au fost evaluate și nu se pot efectua recomandări privind o schemă de dozaj specifică pentru acești pacienți.

#### **Insuficiență hepatică**

Siguranța și eficacitatea administrării asfotazei alfa la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost evaluate și nu se pot efectua recomandări privind o schemă de dozaj specifică pentru acești pacienți.

## **2. GENERALITĂȚI CU PRIVIRE LA HIPOFOSFATAZIE (HPP)**

Hipofosfatazia este o boală genetică rară, severă și potențial letală, provocată de o mutație/mutații cu pierderea funcției la nivelul genei care codifică fosfataza alcalină fără specificitate tisulară. Activitatea redusă a genei fosfatazei alcaline nespecifice din țesut duce la acumularea substraturilor sale, în principal pirofosfat anorganic și piridoxal-5'-fosfat, aberații metabolice care explică în mare măsură caracteristicile musculo-scheletice și sistemice ale bolii. Peste 400 mutațiile, sunt raportate până în prezent, transmise fie prin modul autozomal dominant, fie prin modul recesiv.

Hipofosfatazia este asociată cu manifestări osoase multiple, incluzând rahitism/osteomalacie, alterarea metabolismului calciului și fosforului, tulburări ale creșterii și mobilității, insuficiență respiratorie care poate necesita ventilație și convulsii care răspund la administrarea de vitamină B6.

Conform portalului ORPHA-net, date exacte privind prevalența și incidența hipofosfataziei (HPP) nu sunt disponibile. În Europa de Nord și de Vest, prevalența la naștere a formelor severe ale bolii (formele letale perinatale și infantile) a fost estimată la 1/300 000. (2)

Au fost descrise mai multe forme de HPP (3) :

- *HPP letal perinatal* care implică o hipomineralizare semnificativă și duce la hipercalcemie și insuficiență respiratorie.
- *HPP benign prenatal* care implică manifestări ale scheletului care se rezolvă încet pentru a deveni neletale.
- *HPP infantilă* ce se caracterizează prin rahitism care se dezvoltă între naștere și vârsta de șase luni.
- *HPP din copilărie* variază de la densitate minerală osoasă scăzută cu fracturi inexplicabile până la rahitism.
- *HPP adultului* care implică pierderea precoce a dentiției adulte și fracturi de stres ale extremităților inferioare la vârsta mijlocie. În cea mai ușoară formă, adulții pot prezenta doar semne nespecifice, cum ar fi durerea musculo-scheletică sau osteoporoza.
- *OdontoHPP* include exfolierea prematură a dinților primari și/sau carii dentare severe.



- *Pseudohipofosfatazie* : constatările clinice, biochimice și radiologice sunt în concordanță cu hipofosfatazia, dar valorile fosfatazei alcalina serică sunt normale.

Se știe că peste 400 de mutații diferite ale genei ALPL (1p36.12) provoacă hipofosfatazie. Gena codifică fosfataza alcalină, izoenzimă nespecifică de țesut (TNSALP) implicată în mineralizarea scheletului.

Diagnosticul se bazează pe teste de laborator și teste genetice moleculare ale genei ALPL pentru a detecta mutațiile cauzale. Activitatea fosfatazei alcaline serice (AP) este semnificativ redusă, în timp ce fosfatul 5'piridoxal (PLP) din sânge și fosfoetanolamina urinară (PEA) sunt crescute, dar aceasta din urmă nu este patognomonică. Ecografia este utilizată în formele prenatale și perinatale. Examenle clinice și radiografiile ajută la stabilirea diagnosticului în formele infantile, copilărie și adult.

În contextul prenatal, diagnosticul diferențial include osteogeneza imperfectă, displazia campomelică, rahitismul hipofosfatic și acondrogeza. Principalul diagnostic diferențial în alte forme este osteogeneza imperfectă. Diagnosticul prenatal poate fi efectuat prin analiza mutațiilor după prelevarea de vilozități coriale.

Diagnosticul poate fi dificil din cauza numărului mare de displazii scheletice cu caracteristici clinice suprapuse la copii și osteoporoză la adulți. Diagnosticul diferențial depinde de vârsta la care este luat în considerare diagnosticul.

Diagnosticul greșit poate duce la un management inefficient care poate exacerba consecințele clinice ale HPP. Pacienții care prezintă forme aparent mai puțin severe de HPP în copilărie (adică odontohipofosfatazie) pot fi nediagnosticsați/diagnosticsați greșit mulți ani și pot prezenta forme mai severe de boală mai târziu în viață.

Conform literaturii de specialitate, întârzierea mediană a diagnosticului poate fi de 46 de ani de la prezentarea dentară inițială și de 27 de ani de la prima fractură/problemă majoră dentară adultă. Diagnosticarea precoce și urmărirea adecvată a acestor pacienți, începând de la prezentarea inițială în copilărie și continuând până la vârsta adultă, sunt importante, astfel încât alte simptome ale HPP să poată fi identificate și tratate la prima prezentare, poate minimizând sarcina clinică.

Durata medie de timp de la simptome până la diagnostic variază din cauza unui număr de factori, de exemplu severitatea prezentării bolii sau conștientizarea bolii în rândul furnizorilor de servicii medicale. Managementul inefficient la pacienții cu HPP din cauza diagnosticului greșit poate include suplimente de calciu la pacienții cu hipercalcemie și nefrocalcinoză și bifosfonați administrați la adulți, crescând riscul de fracturi femurale atipice, chiar dacă bifosfonații sunt contraindicați la pacienții cu HPP. Tratamentul simptomatic de susținere în formele copilăriei și adulte include medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (copii), teriparatidă (adulți) și managementul ortopedic. Monitorizarea și îngrijirea dentară sunt esențiale. De la disponibilitatea sa, terapia de substituție enzimatică joacă un rol tot mai mare, în special în formele severe la copii.

Datele privind epidemiologia hipofosfataziei (HPP) sunt limitate și diferă probabil ca urmare a diferitelor expresii genotipice și fenotipice, mortalitate ridicată la populațiile perinatale și infantile și potențialul de diagnosticare greșită



(4). Prin urmare, prevalența exactă a HPP este necunoscută și depinde de formă, populație studiată și diferitele metode utilizate pentru a determina prevalența.

Un studiu de 10 ani din 20 de țări europene a raportat o prevalență estimată a HPP de 0,33 la 100.000 (5).

Pacienții cu HPP cu debut în copilărie suferă de întâzieri de creștere și dezvoltare, anomalii ale scheletului, fracturi, artralгии, mers întârziat, slăbiciune musculară, deformare a scheletului, craniosinostoza și durere. La sugari, convulsiile, deformarea toracică asemănătoare rahitismului, insuficiența respiratorie și craniosinostoza sunt deosebit de frecvente, în timp ce rahitismul, mersul înclinat și mersul întârziat apar adesea la copii, iar durerile musculo-scheletice, fracturile și durerile de cap recurente sunt frecvente la adulții cu HPP (6)

Forma perinatală este aproape întotdeauna fatală în câteva zile sau săptămâni. Complicațiile respiratorii duc la rate mari de mortalitate în forma infantilă. Speranța de viață nu este considerată a fi afectată în formele copilăriei și adulte sau în odontohipofosfatazia în mod similar, adulții cu HPP cu debut pediatric necesită adesea dispozitive de asistență la vârsta adultă. Hipophosphatasia Impact Patient Survey (HIPS) a ilustrat că pacienții adulți cu HPP cu debut pediatric (n=84) au nevoie de obicei de scaune cu rotile (36%) și cârje (32%), precum și modificări aduse locuinței, cum ar fi modificări la camera de bucătărie, baie, dormitor și/sau intrări (8). O analiză retrospectivă a diagramei a 30 de adulți cu debut pediatric a constatat că 37% au folosit o anumită formă de dispozitiv de asistență, dintre care cele mai frecvente erau bastoanele (17%) și cadrele de mers (13%) (8).

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

La 3 decembrie 2008, ASFOTAZA ALFA (Strensiq)-(fosfatază alcalină nespecifică de țesut uman recombinat - Fc - proteina de fuziune deca-aspartat) a primit statutul de medicament orfan pentru tratamentul de hipofosfatazie – (EU/ 3/08/594) în 03/12/2008. Ulterior, în septembrie 2010, sponsorizarea a fost transferată de la Rx Limited, Regatul Unit către Dr. Ulrich Granzer, Germania, iar în septembrie 2012 la Alexion Europe SAS, Franța.

Fosfataza alcalină nespecifică recombinantă a țesutului uman - Fc - proteina de fuziune deca-aspartat, ASFOTAZA ALFA (STRENSIQ) a fost autorizată în UE din 28 august 2015 pentru terapia de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții cu hipofosfatazie cu debut pediatric pentru tratarea manifestărilor osoase ale bolii.

În baza informațiilor furnizate decătore sponsor și a datelor Comitetului pentru produse medicamentoase orfane (COM), la momentul desemnării, hipofosfatazia afecta mai puțin de 0,01 din 10.000 de persoane din Uniunea Europeană (UE), ceea ce reprezintă un număr total de până la 500 de persoane\* care este sub pragul necesar pentru desemnarea statutului de afecțiune orfană (care este de 5 persoane din 10.000).

La momentul depunerii cererii pentru desemnarea statutului de medicament orfan, nu existau metode satisfăcătoare autorizate pentru tratamentul hipofosfataziei. Tratamentele aveau ca scop ameliorarea simptomelor bolii, cum ar fi fixarea fracturilor în gips, controlul durerii și controlul nivelurilor de calciu din sânge. Pacienții au fost uneori supuși intervențiilor chirurgicale și au fost atent monitorizate măsurile de igienă dentară(9).



#### 4. LOCUL STRENSIQ ÎN STRATEGIA TERAPEUTICĂ PENTRU HIPOFOSFATAZIE (HPP)

Enzima „fosfataza alcalină nespecifică a țesutului” (ALP) joacă un rol cheie în crearea și menținerea oaselor sănătoase și în gestionarea calciului și a fosfatului în organism. Pacienții cu hipofosfatazie nu pot produce suficient ALP de lucru, ceea ce duce la oase slabe.

**Asfotaza alfa**, substanța activă din Strensiq, este o versiune a enzimei ALP umană și servește ca înlocuitor, crescând astfel nivelurile de ALP de lucru, este o proteină de fuziune umană recombinantă, fără specificitate tisulară-Fc-deca-aspartat, exprimată într-o linie de celule ovariene de hamster chinezesc produsă prin inginerie genetică. Asfotaza alfa este o glicoproteină solubilă, alcătuită din două catene polipeptidice identice, fiecare cu o lungime de 726 aminoacizi, care cuprinde (i) domeniul catalitic al fosfatazei alcaline umane fără specificitate tisulară, (ii) domeniul Fc al imunoglobulinei G1 umane și (iii) domeniul peptidei deca-aspartat.

În continuare sunt prezentate datele clinice pentru medicamentul Strensiq (1)

**Studiul ENB-006-09/ENB-008-10** a fost un studiu în regim deschis, randomizat. Au fost înrolați 13 pacienți, dintre care 12 au finalizat studiul și 1 a fost retras (încetare la un moment precoce din cadrul studiului din cauza unei intervenții chirurgicale electiv planificate anterior pentru scolioză). La finalizarea studiului, pacienților li se administrase tratament pe o perioadă cu durata mediană de 76 luni (6,3 ani) (între 1 și 79 luni). Cinci pacienți au prezentat simptome de hipofosfatazie înainte de vârsta de 6 luni, iar 8 pacienți au prezentat hipofosfatazie după vârsta de 6 luni. Vârsta la includerea în studiu a fost cuprinsă între 6 și 12 ani și vârsta la finalizarea studiului a fost cuprinsă între 10 și 18 ani, 9 pacienți atingând o vârstă cuprinsă între 13 și 17 ani pe parcursul studiului.

Rezultate asupra aspectului imaginilor radiologice, biopsiei osoase și asupra creșterii au arătat următoarele :

- Majoritatea pacienților cărora li s-a administrat asfotază alfa au trecut la scoruri de +2 și +3 pe parcursul primelor 6 luni de expunere, iar această evoluție a fost sus ținută prin administrarea continuă a tratamentului. Controalele istorice nu au prezentat modificări în timp.

- în cazul a 10 pacienți din setul per protocol (fiind excluși acei pacienți cărora li s-a administrat vitamina D pe cale orală între momentul inițial și săptămâna 24), care au fost supuși unei biopsii transiliace înainte și după ce li s-a administrat asfotază alfa :

- Grosimea osteoidă medie (DS) a fost de 12,8(3,5) pm la momentul inițial și de 9,5(5,1) pm în săptămâna 24
- Volumul osteoid mediu (DS)/volumul osos a fost de 11,8(5,9) % la momentul inițial și de 8,6(7,2) % în săptămâna 24
- Defazajul mediu (DS) al mineralizării a fost de 93 (70) zile la momentul inițial și de 119 (225) zile în săptămâna 24

- Pentru perioada de observație a controalelor anterioare : 1/16 pacienți a manifestat o recuperare evidentă în ceea ce privește creșterea în înălțime, 12/16 pacienți nu au manifestat o recuperare evidentă în ceea ce privește creșterea în înălțime iar datele au fost neconcludente la 3/16 pacienți.



**Studiul ENB-002-08/ENB-003-08** a fost un studiu în regim deschis, nerandomizat, necontrolat. Au fost înrolați 11 pacienți în studiul inițial și 10 pacienți au fost înscriși în studiul de extensie, iar 9 pacienți au finalizat studiul de extensie. La finalul studiului, pacienții au avut o durată mediană de tratament de peste 79 luni (6,6 ani) (între 1 și > 84 luni). Debutul hipofosfataziei a avut loc înainte de 6 luni la toți pacienții. Vârsta la începerea tratamentului a fost cuprinsă între 0,5 și 35 luni.

Rezultate :

- 7/11 pacienți din setul complet de analiză au obținut scoruri la impresia radiografică globală privind modificările de +2 în săptămâna 24, comparativ cu radiografiile efectuate la momentul inițial.
- Ameliorarea severității rahitismului a fost menținută timp de cel puțin 72 luni de tratament de urmărire (inclusiv cel puțin 84 luni la 4 pacienți), așa cum a fost măsurată utilizând scorul RGI- C.
- 5/11 subiecți au manifestat o recuperare evidentă în ceea ce privește creșterea în înălțime. În cadrul ultimei evaluări (n = 10, dintre care 9 au beneficiat de cel puțin 72 luni de tratament), îmbunătățirile scorului Z median față de momentul inițial au fost de 1,93 pentru înălțime și 2,43 pentru greutate.
- Fluctuația în ceea ce privește creșterea în înălțime a fost evidentă și poate reflecta o severitate mai mare a bolii și o rată de morbiditate mai ridicată la acești pacienți mai tineri.

**Studiul ENB-010-10** a fost un studiu controlat, în regim deschis, efectuat la 69 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 zi și 72 luni, cu hipofosfatazie cu debut perinatal/infantil. Vârsta medie la debutul semnelor/simptomelor a fost de 1,49 luni.

- În săptămâna 48, 50/69 (72,5%) pacienți din setul complet de analiză au atins scoruri ale impresiei radiografice globale privind modificările (Radiographic Global Impression of Change) > 2 și au fost considerați respondenți. Îmbunătățirile scorului RGI-C median au fost menținute pe parcursul tratamentului, a cărui durată a variat între 0,9 și 302,3 săptămâni, chiar dacă mai puțini pacienți au fost urmăriți după săptămâna 96 (un număr total de 29 pacienți au fost urmăriți după săptămâna 96 și <8 pacienți după săptămâna 192).

- Un număr total de 24/69 (35%) pacienți au prezentat o recuperare evidentă în ceea ce privește creșterea în înălțime și 32/69 (46%) pacienți au prezentat o recuperare evidentă în ceea ce privește creșterea în greutate, după cum o arată trecerea de-a lungul timpului la un procentaj mai ridicat pe graficele de creștere ale CDC. 40/69 pacienți și 32/69 pacienți nu au prezentat o recuperare evidentă în ceea ce privește creșterea în înălțime și, respectiv, în greutate. 4 pacienți nu au avut suficiente date care să permită evaluarea iar în cazul unui pacient acest lucru nu s-a putut stabili cu certitudine.

**Studiul ENB-009-10** a fost un studiu în regim deschis, randomizat. Pacienții au fost repartizați în mod aleatoriu la grupul de tratament pentru perioada de tratament principală. Au fost înrolați 19 pacienți, dintre care 14 au finalizat studiul și 5 au fost retrași. La finalizarea studiului, pacienților li se administrase tratament pe o perioadă cu durată mediană de peste 60 luni (între 24 și 68 luni). Debutul hipofosfataziei a avut loc înainte de 6 luni la 4 pacienți, între 6



luni și 17 ani la 14 pacienți și peste 18 ani la un pacient. Vârsta la includere a fost cuprinsă între 13 și 66 ani și vârsta la finalizarea studiului a fost cuprinsă între 17 și 72 ani. Pacienții adolescenți (și cel adult) din acest studiu nu au manifestat o creștere evidentă în înălțime. Pacienții au fost supuși unei biopsii osoase transiliace, fie ca parte a unui grup de control, fie înainte și după expunerea la asfotază alfa :

- grupul de control, standardul de îngrijire (5 pacienți evaluabili): defazajul mediu al mineralizării (DS) a fost de 226 (248) zile la intrarea în studiu și de 304 (211) zile în săptămâna 24;
- grupul cu asfotază alfa 0,3 mg/kg și zi (4 pacienți evaluabili): defazajul mediu al mineralizării (DS) a fost de 1236 (1468) zile la intrarea în studiu și de 328 (200) zile în săptămâna 48;
- grupul cu asfotază alfa 0,5 mg/kg și zi (5 pacienți evaluabili): defazajul mediu al mineralizării (DS) a fost de 257 (146) zile la intrarea în studiu și de 130 (142) zile în săptămâna 48;

După aproximativ 48 săptămâni, tuturor pacienților le-a fost ajustată doza la doza recomandată de 1,0 mg/kg și zi.

În cadrul studiilor **ENB-002-08/ENB-003-08** (11 pacienți) și **ENB-010-10** (69 pacienți), ambele studii deschise, nerandomizate, necontrolate, la care au participat pacienți cu vârsta cuprinsă între 0,1 și 312 săptămâni la intrarea în studiu. 69 pacienți au finalizat studiile și 11 le-au întrerupt. Pacienților li s-a administrat un tratament cu durata mediană de 27,6 luni (interval cuprins între 1 zi și 90 luni). 29 din 80 de pacienți au necesitat suport ventilator la momentul inițial :

- 16 pacienți au necesitat suport ventilator invaziv (intubare sau traheostomie) la intrarea în studiu (un pacient a necesitat o scurtă perioadă de ventilație neinvazivă la intrarea în studiu înainte de transfer).

- 7 pacienți au renunțat cu succes la suportul ventilator invaziv (durata de ventilare cuprinsă între 12 și 168 săptămâni); 4 pacienți au renunțat la suportul ventilator și 3 pacienți au utilizat suport ventilator neinvaziv. Cinci din 7 pacienți au obținut un scor RGI-C >2 ;

- 5 pacienți au continuat cu suportul ventilator invaziv, 4 dintre aceștia având un scor RGI-C <2;

- 3 pacienți au decedat în timp ce primeau suport ventilator ;

- un pacient și-a retras consimțământul ;

- 13 pacienți au necesitat suport ventilator neinvaziv la momentul inițial.

- 10 pacienți au renunțat complet la suportul ventilator (durata de ventilație cuprinsă între 3 și 216 săptămâni). 9 din 10 pacienți au obținut un scor RGI-C >2, numai 1 având un scor RGI-C <2 ;

- 2 pacienți au necesitat suport ventilator invaziv și 1 pacient a continuat suportul ventilator neinvaziv ; toți cei 3 pacienți au decedat cu un scor RGI-C <2 ;

Evoluția naturală a pacienților cu hipofosfatazie cu debut în copilărie netratată sugerează o mortalitate ridicată în cazul în care este necesară ventilația.





## 6. PRECIZARI DETM

Aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în anexa nr. 1, tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare a fost solicitată de către reprezentantul DAPP în România, conform informațiilor furnizate în dosarul cu documentația Strensiq transmis pentru evaluare.

Solicitantul nu a inclus în dosar niciunul dintre următoarele documente :

- 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;
- b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă ;
- c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;
- 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.

## 7. 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 acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	<b>70</b>
<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>	<b>0</b>
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>70</b>



## 8. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI ASFOTAZĂ ALFA pentru indicația: *“tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung, la pacienții cu hipofosfatazie cu debut în copilărie și adolescență, pentru tratamentul manifestărilor osoase ale bolii”*, întrunește punctajul de admitere **condiționat** 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.

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de introducere pe piață, prin reprezentantul său din România, și-a exprimat intenția de a se angaja într-un mecanism cost-volum pentru medicamentul DC Strensiq (DCI ASFOTAZĂ ALFA) 40 mg/ml, respectiv 100 mg/ml soluție injectabilă, în funcție de punctajul obținut în urma procesului de evaluare a tehnologiilor medicale.

Totodată, având în vedere necesitatea efectuării testelor genetice (ce implică costuri corespunzătoare) pentru identificarea afecțiunii (datorate prevalenței generale scăzute în rândul populației), emitem recomandarea de decontare parțială/totală de către companie a testelor genetice la indicația medicului curant, pentru diagnosticarea hipofosfatazie.

## 8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI ASFOTAZĂ ALFA pentru indicația: *“tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung, la pacienții cu hipofosfatazie cu debut în copilărie și adolescență, pentru tratamentul manifestărilor osoase ale bolii”*

### REFERINTE BIBLIOGRAFICE

1. **European Medicines Agency.** Summary of Product Characteristics Strensiq 40 mg/ml, respectiv 100 mg/ml soluție injectabilă, respectiv soluție injectabilă, [Available from: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200428147607/anx\\_147607\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200428147607/anx_147607_ro.pdf), accesat martie 2023;
2. **Orphanet - The portal for rare diseases and orphan drugs - hypophosphatasia** Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=162&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=hypophosphatasia&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Hypophosphatasia&title=Hypophosphatasia&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=162&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hypophosphatasia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Hypophosphatasia&title=Hypophosphatasia&search=Disease_Search_Simple), accesat martie 2023;
3. **Wenkert D, Podgornik MN, Coburn SP.** Dietary phosphate restriction therapy for hypophosphatasia: Preliminary observations. *J Bone Miner Res.* 2002;17: S384.
4. **Conți F, Ciullini L, Pugliese G.** Hypophosphatasia: clinical manifestation and burden of disease in adult patients . *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis , Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases .* 2017;14(2):230-4.
5. **Momet E, Yvard A, Taillandier A, Fauvert D, Simon-Bouy B.** A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. *Ann Hum Genet.* 2011;75(3):439-45



6. Kishnani P, Martos -Moreno G, Dahir K, Petryk A, Linglart A, Fang S, et al., editors . *Real-World Clinical Profiles of Children and Adults With Hypophosphatasia (HPP) From the Global HPP Registry. ACMG Annual Clinical Genetics Meeting; 2020; Digital Edition.*
7. Weber TJ, Sawyer EK, Moseley S, Odrliin T, Kishnani PS. *Burden of disease in adult patients with hypophosphatasia: Results from two patient-reported surveys . Metabolism. 2016;65(10):1522-30.*
8. Dahir K, Flueckinger L, Black M, Jung S-H, Petryk A, Teynor M, et al., editors . *Clinical Burden in Adults With Pediatric-Onset Hypophosphatasia: A Retrospective Chart Review. American Society for Bone and Mineral Research Annual Meeting; 2019 September 20-23, 2019; Orlando, FL*
9. European Medicines Agency. *Strensiq EPAR*, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/strensiq-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/strensiq-epar-medicine-overview_en.pdf), accesat martie 2023;
10. **ORDIN Nr. 861/2014** "pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac".

Raport finalizat în data de: 07.04.2023

**Coordonator DETM**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**

