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

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CONESTAT ALFA

INDICAȚIE: pentru tratamentul episoadelor acute de angioedem la adulții, adolescenții și copiii (cu vârsta de 2 ani sau mai mari) cu angioedem ereditar (AEE) cauzat de deficitul de inhibitor al C1-esterazei

Data depunerii dosarului	**05.08.2021**
Numărul dosarului	**14001**

PUNCTAJ: 85

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

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Conestat alfa

1.2. DC: Ruconest 2100 unități pulbere pentru soluție injectabilă;
Ruconest 2100 unități pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1.3 Cod ATC: B06AC04

1.4 Data eliberării APP: 28 octombrie 2010

1.5. Deținătorul de APP: Pharming Group N.V., Olanda

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică: [illegible] mărimea [illegible]

Forma farmaceutică	**pulbere pentru soluție injectabilă**	**pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**
Concentrație	2100 unități/14 ml (150 unități/ml)	2100 unități/14 ml (150 unități/ml)
Calea de administrare	intravenoasă	intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 fl. din sticlă a 25 ml x 2100 U pulbere pt. sol. inj.	Cutie cu 1 flacon pulbere x 2100 unităţi + 1 flacon x 20 ml solvent + kit de administrare

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Mărimea ambalajului	**Cutie cu 1 fl. din sticlă a 25 ml x 2100 U pulbere pt. sol. inj.**	**Cutie cu 1 flacon pulbere x 2100 unităţi + 1 flacon x 20 ml solvent + kit de administrare**
Concentrație	2100 unități/14 ml (150 unități/ml)	2100 unități/14 ml (150 unități/ml)
Preţul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	3647,15	4026,96
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	260,51	287,64

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicația terapeutică : Ruconest este indicat pentru tratamentul episoadelor acute de angioedem la adulții, adolescenții și copiii (cu vârsta de 2 ani sau mai mari) cu angioedem ereditar (AEE) cauzat de deficitul de inhibitor al C1-esterazei.

Doze și mod de administrare

Administrarea Ruconest trebuie inițiată sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul angioedemului ereditar.

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

Dozele la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau mai mari

O greutate corporală de până la 84 kg

- injecție intravenoasă a 50 U/kg greutate corporală.

O greutate corporală de 84 kg sau mai mare

- O injecție intravenoasă a 4200 U (2 flacoane).

În majoritatea cazurilor, o singură doză de Ruconest este suficientă pentru tratamentul unui episod acut de angioedem. În cazul unui răspuns clinic insuficient, se poate administra la discreția medicului o doză suplimentară (50 U/kg greutate corporală, până la 4200 U).

- Poate fi administrată o doză suplimentară la adulți și adolescenți dacă pacientul nu a răspuns adecvat după 120 de minute.

- Poate fi administrată o doză suplimentară la copii dacă pacientul nu a răspuns adecvat după 60 de minute.

Nu trebuie să se administreze mai mult de două doze în decurs de 24 de ore.

Mod de administrare

Pentru utilizare intravenoasă. Ruconest trebuie administrat de către un cadru medical.

Volumul necesar de soluție reconstituită trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă lentă, în decurs de aproximativ 5 minute.

Categorii speciale de populație

Copii și adolescenți

Ruconest poate fi utilizat la copii și adolescenți (2 ani sau mai mari) în aceleași doze ca la adulți (50 U/kg greutate corporală). Siguranța și eficacitatea Ruconest la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date clinice.

Pacienți vârstnici (≥65 ani)

Datele la pacienți cu vârsta peste 65 de ani sunt limitate.
Nu există niciun motiv pentru care pacienții cu vârsta peste 65 de ani ar răspunde diferit la Ruconest.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, întrucât conestat alfa nu prezintă clearance renal.

Insuficiență hepatică

Nu există experiență clinică cu Ruconest la pacienții cu insuficiență hepatică. Insuficiența hepatică poate prelungi timpul de înjumătățire plasmatică al conestat alfa, dar nu se consideră că acesta este un motiv de îngrijorare din punct de vedere clinic. Nu se poate face nicio recomandare privind ajustarea dozei.

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

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS – Franța

Avizul Comitetului de Transparență din 10 martie 2021, care reprezintă o reevaluare a beneficiului terapeutic al DC Ruconest 2100 unități pulbere pentru soluție injectabilă, Ruconest 2100 unități pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, concluzionează un ***beneficiu important*** al tehnologiei medicale pentru indicația de la punctul 1.9.

Având în vedere:

- datele clinice disponibile, adică un studiu de fază II, non-comparativ, deschis, care a inclus 20 de copii cu vârste cuprinse între 5 și 14 ani, care nu cuantifică în mod specific eficacitatea RUCONEST (conestat alfa) la copiii cu vârsta de cel puțin 2 ani, comparativ cu alternativele disponibile,
- caracteristicile substanței active - conestat alfa, care pot conține urme de proteină de iepure, care determină măsuri suplimentare de precauție înainte de administrarea acesteia într-un context de urgență,
- nevoia medicală acoperită de alternativele disponibile, deși acestea sunt expuse unei situații de întrerupere a aprovizionării,

Comitetul consideră că RUCONEST (conestat alfa) nu oferă nicio îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) în comparație cu alte tratamente pentru atacurile acute de AEE, disponibile la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 14 ani.

NICE

Autoritatea de reglementare National Institute for Health and Care Excellence nu a postat pe site, până la data prezentei evaluări, un raport de evaluare al DC RUCONEST pentru indicația de la punctul 1.9.

SMC

Conform avizului nr. 745/11 din data de 6 iulie 2018, SMC ***a acceptat utilizarea în cadrul NHS Scotland*** a terapiei cu conestat alfa 2100 unităţi pulbere (şi solvent) pentru soluţie injectabilă, pentru indicația: tratamentul crizelor acute de angioedem la adulți și adolescenți cu angioedem ereditar (HAE) cauzat de deficitul de inhibitor de C1 esterază.

Conestat alfa a fost asociat cu o durată semnificativ mai mică până la ameliorarea simptomelor atacului de AEE în comparație cu placebo în timpul studiilor controlate de fază III.

Avizul SMC ia în considerare beneficiile Schemelor de Acces pentru Pacienți (PAS) care îmbunătățesc cost-eficacitatea tratamentului cu conestat alfa. Această recomandare depinde de disponibilitatea continuă a acestor PAS în NHS Scoţia sau de prețuri de listă care sunt echivalente sau mai mici. De asemenea, această recomandare ia în considerare opiniile organizației Implicarea Pacientului și a Clinicianului (PACE).

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

IQWIG/G-BA

Până la data prezentei evaluări, pe site-urile autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania, respectiv IQWIG și G-BA nu există publicat niciun raport de evaluare al medicamentului cu DC Ruconest.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Deținătorul autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Conestat alfa este rambursat pentru indicaţia de la punctul 1.9 în ***20*** de state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Bulgaria, Croația, Cehia, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Ungaria, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Olanda, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia.

3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie sau combinaţii în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente:
(i) autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă.

Solicitantul a depus la dosar autorizațiile de studii clinice și rapoartele finale care dovedesc derularea pe teritoriul României a 3 studii clinice pentru medicamentul cu DC Ruconest, după cum urmează:

- Studiul clinic protocol C1 1209 cu nr. EudraCT 2011-000987-92, cu titlul: Studiu de fază II, deschis, cu un singur braț, de evaluare a imunogenicității, farmacocineticii și eficacității inhibitorului recombinant uman C1 pentru tratamentul atacurilor acute de angioedem ereditar la pacienții pediatrici cu vârste cuprinse între 2 și 13 ani. Studiul clinic s-a desfășurat la Spitalul Clinic Județean Mureș, Secția Clinică Medicină Internă, Compartiment Alergologie-Imunologie;
- Studiul clinic protocol C1 1304-01 cu titlul: Studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, de evaluare a eficacității și siguranței inhibitorului recombinant C1 pentru tratamentul atacurilor acute la pacienții cu angioedem ereditar. Studiul clinic s-a desfășurat la Spitalul Clinic Județean Mureș.
- Studiul clinic protocol C1 1310 cu nr. EudraCT 2011-000049-19, cu titlul: Studiu de fază 3 randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, deschis, extins, de evaluare a eficacității, siguranței și imunogenității inhibitorului C1 uman recombinant pentru tratamentul atacurilor acute de angioedem la pacienții cu AEE. Studiul clinic s-a desfășurat la Spitalul Clinic Județean Mureș, Secția Clinică Medicină Internă, Compartiment Alergologie-Imunologie.

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

Studiul clinic C1 1304-01 OLE

Studiu randomizat de fază III, deschis, cu fază extinsă (OLE), dublu-orb, placebo-controlat, care a evaluat eficacitatea și siguranța inhibitorului uman recombinant C1 (rC1INH) pentru tratamentul atacurilor acute la pacienții cu angioedem ereditar.

Studiul a inclus 57 de pacienți de sex feminin și masculin cu vârsta ≥ 16 ani, diagnosticați cu AEE (angioedem ereditar), eligibili pentru a fi tratați cu medicația de studiu, dacă au avut un atac acut de angioedem:

- cu debutul simptomelor de atac < 5 ore înainte de începerea evaluării;
- severitatea atacului, evaluată prin scorul VAS (scală vizuală analogă) al severității generale ≥ 50 mm la timpul de 1 oră;
- absența regresiei simptomelor de angioedem, definită printr-o scădere a severității generale, cu un scor VAS ≥ 20 mm între timpul de 1 oră și timpul 0 ore.

În timpul fazei de dublu-orb a studiului, pacienții cu angioedem ereditar (HAE) considerați eligibili, au fost randomizați pentru a primi fie rhC1INH, fie placebo într-un raport de 1:1 atunci când au prezentat un atac de angioedem acut eligibil. După faza de dublu-orb a studiului, pacienții cu AEE ulterioare eligibile au putut fi tratați în mod repetat cu rhC1INH în faza OLE deschisă a studiului. În plus, pacienții cu un atac de angioedem acut eligibil, care nu au participat anterior în faza de dublu-orb a studiului au putut fi tratați în faza OLE.

În faza OLE, tratamentul a constat într-o doză fixă de 2100 U, adică conținutul unui flacon de rhC1INH per atac, cu posibilitatea de a administra una sau două fiole suplimentare în 4 ore de la administrarea primului flacon.

Criteriile de evaluare

Eficacitate: Obiectivul principal de eficacitate a fost timpul până la debutul ameliorării, evaluat folosind scorurile de severitate VAS, unde începutul ameliorării a fost definit ca o scădere a scorului VAS ≥ 20 mm la o locație anatomică eligibilă comparativ cu valoarea inițială (Timp = 0, chiar înainte de perfuzia medicamentului de studiu). În cazul în care un pacient a avut un atac în mai mult de o locație eligibilă, a fost luată în considerare cea mai timpurie ameliorare a acestor locații anatomice.

Obiectivul secundar de eficacitate l-a reprezentat timpul până la instalarea simptomelor minime, unde „simptomele minime” au fost definite ca un scor general al severității VAS < 20 mm pentru toate locațiile anatomice ale unui atac. Principalele variabile ale eficacității exploratorii au fost eșecul terapeutic și timpul până la debutul ameliorării pe baza Scorul investigatorului (IS).

Siguranța și tolerabilitatea: Siguranța și tolerabilitatea au fost investigate prin evaluarea evenimentelor adverse emergente apărute în timpul tratamentului (TEAE), a semnelor vitale, a electrocardiogramei (ECG), a examenului fizic, a parametrilor de laborator de siguranță și a imunogenității.

Rezultatele de eficacitate

Din cele 194 de atacuri de angioedem tratate, 110 (57%) au fost tratate cu 1 flacon, iar 84 (43%) au fost tratate cu 2 sau mai multe fiole.

Rezultatele obiectivului primar, timpul până la debutul ameliorării simptomelor, au arătat o eficacitate susținută a rhC1INH în tratamentul repetat al atacurilor acute de AEE. Timpul median până la începutul ameliorării simptomelor în setul final de analize (mITT), folosind scorurile generale VAS, pentru atacurile de la 1 la 5 au fost 60, 65, 120, 60 și respectiv 61 de minute. Diferența aparentă pentru timpul median al atacului 3 (120 min) este probabil o evidență clinică a timpilor de evaluare, adică 60 de minute apoi 120 de minute, având în vedere că intervalele de încredere de 95% pentru timpii până la începutul ameliorării pentru atacul 3 au fost similare cu ale celorlalte patru atacuri analizate. Celelalte analize privind obiectivul primar, referitoare la doză, la analiza de sensibilitate (adică persistența scăderii VAS) și la setul de analize per protocol, au arătat rezultate consistente cu analiza primară.

Analiza obiectivului secundar, timpul până la simptomele de intensitate minimă, folosind scorurile generale VAS, pentru atacurile de la 1 la 5 au arătat timpi medii de 241, 241, 603, 451 și, respectiv, 240 de minute. Deși medianele au fost mai mari pentru atacurile 3 și 4, acestea au avut intervale de încredere foarte mari de 95% (240-1385 min. și, respectiv, 240-971 min.) comparativ cu celelalte trei atacuri analizate (240-485, 240-705 și 120-244, respectiv pentru atacurile 1, 2 și 5). Celelalte analize privind obiectivul secundar, referitoare la doză și la setul de analiză per protocol, au arătat rezultate concludente.

În faza OLE s-au înregistrat 24 (13%) eșecuri terapeutice dintr-un total de 194 de atacuri. Majoritatea eșecurilor terapeutice (18) s-au datorat ameliorării tardive a simptomelor (începutul ameliorării a apărut mai târziu de 4 ore după momentul inițial). Douăzeci și unu (21) au avut loc în atacurile 1-5, alte 3 au avut loc în atacurile ulterioare. Eșecul terapeutic pentru atacurile 1 până la 5 a apărut la 3 (6%), 9 (22%), 4 (13%), 3 (20%) și, respectiv 2 (20%) dintre pacienți.

Medianele timpilor până la începutul ameliorării simptomelor, folosind scorurile IS pentru atacurile de la 1 la 5 au fost de 32, 60, 60, 62 și, respectiv 24 de minute. Medianele timpilor până la începutul ameliorării au fost oarecum mai scurte pentru scorurile IS decât pentru scorurile VAS și au fost similare pentru atacurile succesive.

Șapte (7) pacienți au avut mai mult de 5 atacuri. Primele 5 atacuri ale acestor pacienți au fost analizate în setul complet de analize (mITT), toate atacurile ulterioare au fost descrise separat. Tratamentul acestor atacuri suplimentare cu rhC1INH au arătat o eficacitate în concordanță cu rezultatele din setul complet de analize (mITT), după cum arată rezultatele similare ale parametrilor de eficacitate primară și secundară și ale eșecului terapeutic.

Rezultatele de siguranță

Douăzeci și șapte (47%) de pacienți au raportat cel puțin un TEAE. Cele mai multe evenimente au fost uşoare până la moderate ca severitate şi doar 3 evenimente adverse la 3 pacienți au fost considerate severe (niciunul dintre aceste 3 evenimente, vărsături, dureri abdominale și infarctul miocardic, nu au fost considerate a fi legate de

medicația de studiu). Patru pacienți au prezentat un posibil TEAE asociat, după cum a stabilit investigatorul, dar niciunul dintre ei nu a necesitat niciun tratament (1 pacient cu vertij și greață, 1 pacient cu parestezii ușoare, disurie și erupții cutanate veziculare, 1 pacient cu greață ușoară și 1 pacient cu parestezii periorale ușoare). Nu a existat o creștere a TEAE în cazul tratamentelor repetate.

Tulburările gastrointestinale au fost înregistrate la cei mai mulți pacienți care au raportat cel puțin 1 TEAE (n=9), durerile abdominale (n=5) și greața (n=3) fiind cele mai frecvent raportate TEAE.

Nu au existat decese sau întreruperi din cauza TEAE. Două evenimente adverse serioase, SAE, (infarct miocardic acut la 70 de zile după tratament și amigdalită) au fost raportate și ambele au fost considerate a fi fără legătură cu tratamentul. Un alt eveniment advers semnificativ de avort spontan a fost considerat improbabil legat de medicația studiată.

Testarea inițială pentru anticorpii anti-C1INH și anti-HRI a evidențiat o frecvență scăzută a valorilor tranzitorii peste limită, fără evenimente adverse asociate și fără legătură cu numărul de tratamente. Tratamentul cu rhC1INH nu a dus la modificări ale semnelor vitale, ale ECG și ale parametrilor de siguranță clinică.

Concluzii

Rezultatele prezentate în raportul din faza OLE a studiului C1 1304-01 indică o eficacitate continuă obținută în urma tratamentelor repetate cu rhC1INH la pacienții cu AEE care au prezentat ulterior noi atacuri acute de angioedem.

Nu au fost raportate probleme de siguranță noi sau neașteptate în această analiză de fază a studiului OLE. Tratamentele repetate cu rhC1INH au părut în general sigure și bine tolerate și nu au dus la o modificare a profilului sau incidenței evenimentelor adverse.

Studiul clinic C1 1310 OLE

Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, multinațional, cu fază deschisă extinsă (OLE). Un total de 75 de pacienți eligibili au fost randomizați central (3:2) pentru a primi fie rhC1INH intravenos (iv) fie placebo (ser fiziologic) într-un mod dublu-orb.

Pentru a fi considerați eligibili, pacienții au trebuit să îndeplinească următoarele cerințe:

- Un atac acut în cel puțin o locație eligibilă (abdominală, periferică, facială sau orofaringian-laringiană) cu debutul simptomelor cu < 5 ore înainte de începerea evaluării;
- Un scor general de severitate VAS de cel puțin 50 mm, atât la includerea în studiu, cât și înainte de prima administrare (timp = 0);
- Să nu fi prezentat dovezi de regresie a simptomelor (regresia definită ca o scădere a scorului general VAS cu ≥ 20 mm de la momentul evaluării inițiale la includere până la randomizare).

Criteriile de includere au cuprins: pacienți de sex masculin sau feminin cu vârsta ≥ 13 ani (≥ 18 ani pentru pacienții din afara Statelor Unite sau Canada) cu diagnostic de AEE suspectat clinic și confirmat de laborator.

Criteriile de diagnosticare ale AEE au constat într-un istoric medical susținut de investigațiile laboratorului central, inclusiv un nivel funcțional de C1INH <50% din valoarea normală.

Pacienții au putut fi tratați cu medicamentul de studiu dacă au avut un atac acut eligibil care a îndeplinit următoarele criterii:

- Debutul simptomelor cu < 5 ore înainte de începerea evaluării;
- Severitatea generală a scorului VAS la momentul evaluării inițiale și chiar înainte de dozare (timp = 0) de cel puțin 50 mm;
- Să nu existe dovezi de regresie a simptomelor (regresia definită ca o scădere a scorului general VAS de ≥ 20 mm de la momentul evaluării inițiale la includere până la randomizare).

Obiectivele de eficacitate

Obiectivul principal de eficacitate a fost timpul până la debutul ameliorării simptomelor la locația atacului primar (pe baza întrebărilor 1 și 2 din Chestionarul privind efectul tratamentului [TEQ], cu o îmbunătățire continuă la următoarea evaluare).

Obiectivul secundar de eficacitate l-a constituit timpul până la simptomele de intensitate minimă la nivelul tuturor locațiilor (timpul până la simptomele minime [pe baza întrebării 3 din TEQ]).

Dintre obiectivele exploratorii amintim: timpul până la debutul ameliorării simptomelor pe baza VAS, timpul până la debutul ameliorării simptomelor pe baza Scorului simptomelor investigatorului (IS), eșecul terapeutic.

Din cei 75 de pacienți randomizați în faza de studiu clinic (RCT ITT), 74 au fost tratați (43 rhC1INH; 31 soluție salină) și incluși în setul de analiză de siguranță a studiului clinic. Patru pacienți (2 rhC1INH; 2 ser fiziologic) au fost excluși din setul de analiză PP (ce cuprinde pacienții incluși în studiu fără deviații majore anterioare) (N=70) din cauza abaterilor sau încălcărilor majore ale protocolului. Un total de 44 de pacienți au fost tratați în faza OLE (OLE ITT/Seturi de analiză de siguranță).

Majoritatea pacienților din setul de analiză RCT ITT au fost caucazieni (96%), cu o vârstă medie de 40 de ani; o proporție mai mare de pacienți erau femei (63%). Caracteristicile demografice și inițiale ale pacienților din grupurile de tratament cu rhC1INH și placebo au fost similare. În setul de analiză OLE ITT, caracteristicile demografice și de bază au fost similare cu setul de analiză RCT ITT.

Rezultatele de eficacitate

În setul de analiză RCT ITT, timpul până la debutul ameliorării simptomelor a fost semnificativ mai scurt în grupul rhC1INH comparativ cu grupul placebo (timpi medii: 90,0 minute față de 152,0 minute; p=0,031). Numai pentru analiza obiectivului primar, au fost efectuate teste suplimentare de rang logaritmic, stratificate în funcție de gen și locația principală a atacului sau după locația geografică și locația principală a atacului.

Analizele multiple de sensibilitate pentru obiectivul principal au susținut rezultatele analizei primare. O diferență semnificativă statistic pentru timpul până la debutul ameliorării simptomelor în favoarea rhC1INH față de

placebo a fost, de asemenea, observată în cazul setului de analiză PP (p=0,038), când s-a luat în considerare locația clinică de cea mai mare gravitate la includere (p=0,031) și stabilirea pacienților care în 24 de ore au primit medicație de salvare sau au avut interdicție pentru medicația concomitentă (p=0,010).

Timpul până la simptomele de intensitate minimă pe baza TEQ (obiectiv secundar) a fost numeric mai scurt în grupul rhC1INH comparativ cu grupul palcebo; cu toate acestea, semnificația statistică la nivelul 0,05 nu a fost atinsă.

În cazul obiectivelor exploratorii, eșecul terapeutic, definit ca lipsa răspunsului terapeutic în decurs de 4 ore, recidivă în 24 de ore, apariția unui atac de angioedem acut la o nouă locație anatomică în 24 de ore (după debutul ameliorării) sau utilizarea unui medicament care ar putea interfera cu evaluarea eficacității, a avut loc la 10 (23%) pacienți din grupul rhC1INH, comparativ cu 20 (65%) pacienți din grupul placebo.

În plus, numărul de pacienți cu debutul ameliorării simptomelor (răspuns) a fost evaluat la fiecare durata de timp stabilită. În timp ce odds ratio la 60 de minute au fost toate mai mari decât unu, ceea ce indică faptul că probabilitatea de a obține debutul ameliorării simptomelor în 60 de minute (răspuns precoce) a fost numeric mai mare pentru pacienții tratați cu rhC1INH în comparație cu pacienții care au primit placebo, acest rezultat a fost doar semnificativ statistic, luând în considerare scăderea IS ≥ 1 punct (p=0,005). Toate rezultatele de răspuns la 4 ore au indicat că probabilitatea debutului ameliorării simptomelor a fost semnificativ mai mare statistic (p<0,05) pentru pacienții din grupul rhC1INH comparativ cu pacienții din grupul placebo.

Rezultatele de eficacitate în faza OLE

În timpul fazei OLE, de studiu extins deschis, timpii medii până la debutul ameliorării simptomelor persistente pe baza TEQ au fost în concordanță cu rezultatele fazei studiului clinic și comparabile între atacuri, ceea ce sugerează că eficacitatea rhC1INH a fost menținută în timpul atacurilor repetate de HAE.

În calculul numărului de atacuri OLE, au fost luați în considerare pacienții tratați cu rhC1INH în faza de studiu clinic (RCT). Primul atac din faza OLE este considerat ca al 2-lea atac pentru pacienții care au primit rhC1INH în faza RCT. În faza OLE, timpul median până la apariția simptomelor de intensitate minimă pe baza TEQ la pacienții tratați cu rhC1INH a fost în concordanță cu cel observat în faza RCT și comparabil între atacuri.

Timpii mediani până la debutul ameliorării simptomelor considerați pe baza reducerii VAS ≥20 mm și ≥30 mm (post hoc) în faza OLE au fost în concordanță cu cei din faza RCT și au fost comparabili între atacurile repetate atât pentru locația atacului primar, cât și pentru orice locație a atacului.

Evenimente adverse în faza RCT

Un procent mai mic de pacienți au prezentat TEAE în grupul rhC1INH (18/56 [32%] pacienți) comparativ cu grupul placebo (10/18 [56%] pacienți). Doi pacienți din grupul rhC1INH (2/43 [5%]) au prezentat TEAE de intensitate ușoară în decurs de 4 ore după administrarea medicamentului de studiu. Un pacient din grupul rhC1INH a prezentat un TEAE evaluat ca fiind legat de medicația de studiu în primele 4 ore după administrarea medicamentului de studiu. Majoritatea TEAE au apărut la mai mult de 4 ore după administrarea medicamentului de studiu. Cele mai frecvente

TEAE care au apărut la pacienții din ambele grupuri de tratament au fost infecții și infectări legate de clasa de aparate și organe (11/56 [20%] rhC1INH; 3/18 [17%] soluție salină) și tulburări gastrointestinale (4/56 [7%] rhC1INH; 3/18 [17%] ser fiziologic).

Un pacient (grupul rhC1INH) a prezentat TEAE grav de hernie abdominală severă la 79 de zile după administrarea medicamentului de studiu; evenimentul a fost evaluat de către investigator ca neavând legatură cu medicamentul de studiu.

Imunogenitatea în faza RCT

În timpul fazei RCT, nu au fost observați anticorpi neutralizanți pentru C1INH la niciun pacient tratat cu rhC1INH. Un pacient tratat cu soluție salină a prezentat anticorpi confirmați, dar nu emergenți în timpul tratamentului, împotriva C1INH a izotipului IgM și 11 pacienți (6 rhC1INH; 5 soluție salină) au prezentat anticorpi anti-HRI confirmați, dintre care 7 s-au datorat tratamentului. Pe baza analizei medicale, apariția rezultatelor pozitive la anticorpi nu a fost asociată cu evenimente adverse sau modificări ale eficacității.

Evenimente adverse în faza OLE

Profilul general al evenimentelor adverse din faza OLE a fost similar cu cel observat pentru grupul rhC1INH în faza RCT. Un total de 30 (68%) pacienți au prezentat cel puțin 1 TEAE în urma tratamentului cu rhC1INH în timpul fazei OLE. Nu s-a observat nicio creștere a incidenței TEAE odată cu creșterea numărului de administrări de rhC1INH; comparativ cu 7/12 (58%) după atacul 1, au existat 16/40 (40%), 10/32 (31%), 8/25 (32%) și 8/20 (40%) pacienți care au avut TEAE după atacurile 2, 3, 4 și, respectiv, 5.

Imunogenitatea în faza OLE

În timpul fazei OLE, nu au fost observați anticorpi neutralizanți pentru C1INH la niciun pacient tratat cu rhC1INH. Cinci pacienți au prezentat anticorpi anti-rhC1INH ai izotipului IgG confirmați, apăruți în timpul tratamentului, în faza OLE. Un total de 16 pacienți au prezentat anticorpi anti-HRI confirmați, dintre care toți au fost tratați, cu excepția a doi pacienți. Pe baza analizei medicale, apariția rezultatelor pozitive la anticorpi nu a părut a fi asociată temporar cu evenimente adverse sau modificări ale eficacității.

Concluzii

Rezultatele acestui studiu oferă dovezi suplimentare pentru beneficiul clinic al rhC1INH în tratamentul atacurilor de angioedem acut la pacienții cu AEE.

- În faza RCT, tratamentul cu rhC1INH a fost superior placebo (soluția salină) în demonstrarea unui timp semnificativ mai scurt până la debutul ameliorării simptomelor (obiectivul principal) (timpi mediani: 90,0 minute vs. 152,0 minute; p=0,031);
- Analizele multiple de sensibilitate efectuate pentru obiectivul principal au susținut rezultatele analizei primare;

• În faza RCT, timpul până la apariția simptomelor de intensitate minimă (obiectiv secundar) a fost numeric mai scurt pentru grupul rhC1INH comparativ cu grupul tratat cu soluție salină, oferind o susținere suplimentară pentru rezultatele obiectivului primar;

• Analizele tuturor obiectivelor, cu excepția unuia dintre obiectivele exploratorii din faza RCT, au demonstrat superioritate fie numerică, fie statistică în favoarea rhC1INH față de soluția salină;

• Rezultatele eficacității primare, secundare și exploratorii ale fazei OLE au fost în concordanță cu cele din faza RCT și au arătat că eficacitatea rhC1INH ar putea fi menținută cu tratamentul repetat cu rhC1INH pentru atacurile de angioedem la pacienții cu AEE;

• În ambele faze ale studiului, RCT și OLE, a existat o absență a evenimentelor tromboembolice sau anafilactice și rhC1INH s-a dovedit a fi bine tolerat, cu un profil general favorabil de siguranță pentru tratamentul atacurilor de angioedem acut la pacienții cu AEE.

Studiul clinic C1 1209

Studiu deschis, de fază 2, cu un singur braț, care a evaluat siguranța, imunogenitatea, farmacocinetica și eficacitatea inhibitorului C1 uman recombinant pentru tratamentul atacurilor acute la copii și adolescenți cu angioedem ereditar, cu vârste de la 2 până la 13 ani inclusiv.

Criteriile de includere în studiu au cuprins:

• angioedem subcutanat autolimitat, neinflamator, fără urticarie, de regulă recurent și cu o durată mai mare de 12 ore și/sau
• dureri abdominale autoremitente recurente, fără etiologie organică clară, de regulă recurente și care durează mai mult de 6 ore și/sau
• edem laringian recurent

Obiectivele de eficacitate ale studiului

Obiectivul principal a fost acela de a evalua siguranța clinică, imunogenitatea și tolerabilitatea rhC1INH în tratamentul atacurilor de angioedem acut la pacienții cu AEE de 2-13 ani.

Obiectivele secundare:

• evaluarea farmacocineticii (PK) și farmacodinamiei (PD) rhC1INH în tratamentul atacurilor de angioedem acut la pacienții cu AEE cu vârsta de 2-13 ani;
• evaluarea eficacității rhC1INH în tratamentul atacurilor de angioedem acut la pacienții cu AEE de 2-13 ani.

Din cei 20 de pacienți cuprinși în setul de analiză ITT, următorul număr de pacienți au primit tratament de studiu pentru un atac și au fost eligibili pentru evaluări de eficacitate, PK și PD la fiecare atac: 20/20 (100%) pacienți pentru un atac, 12/20 (60%) pacienți pentru două atacuri, 9/20 (45%) pacienți pentru trei atacuri, 7/20 (35%) pacienți pentru patru atacuri, 6/20 (30%) pacienți pentru cinci atacuri , 5/20 (25%) pacienți pentru șase atacuri, 4/20 (20%) pacienți pentru șapte și opt atacuri și 3/20 (15%) pacienți pentru nouă și 10 atacuri. Deoarece un număr mai

mic sau egal cu cinci pacienți au fost tratați pentru mai mult de cinci atacuri de AEE, rezultatele rezumate pentru aceste atacuri ulterioare pot fi mai puțin fiabile.

Rezultatele evaluării primare a eficacității au arătat că timpul median până la debutul ameliorării simptomelor persistente pentru setul de analiză ITT estimat, utilizând analiza KM bazată pe scăderea globală a VAS ≥ 20 mm, a fost de aproximativ 60 de minute după doză, în cazul atacurilor repetate.

Rezultatele evaluării secundare a eficacității au arătat că timpul median până la apariția simptomelor de intensitate minimă pentru setul de analiză ITT estimat, utilizând analiza KM pe baza scăderii globale a VAS ≥ 20 mm, a fost de aproximativ 120 de minute după doză, în timpul atacurilor repetate.

Un număr de 3/20 (15,0%) pacienți pentru 3/73 (4,1%) dintre atacurile din setul de analiză ITT au avut eșec terapeutic în timpul studiului: doi pacienți la atacul 1 din cauza timpului VAS până la debutul ameliorării simptomelor care au apărut mai târziu de 4 ore după momentul inițial și un pacient la atacul 2 din cauza administrării unui medicament concomitent nepermis (paracetamol) cu 45 de minute înainte de administrarea rhC1INH. Un total de 3/73 de atacuri au fost tratate cu o a doua doză de rhC1INH în timpul studiului: atacurile care au necesitat o a doua doză au fost raportate la 2/20 (10,0%) pacienți din setul de analiză ITT (un pacient a primit o a doua doză de rhC1INH pentru atacurile 3 și 8 și un pacient a primit o a doua doză de rhC1INH pentru atacul 3).

Pentru toți pacienții cărora li s-a administrat o singură doză iv de rhC1INH pentru primul atac, concentrațiile de C1INH funcționale au fost maxime pentru majoritatea pacienților la 5 minute după doză, cu valori individuale variind de la 62% la 168% din valoarea normală. La 2 până la 4 ore după administrarea dozei, concentrațiile funcționale ale C1INH au fost mai mici comparativ cu cele obținute la 5 minute după administrarea dozei, dar peste valorile inițiale (includere) pentru majoritatea pacienților (interval 28% până la 81% din normal, la 18/20 de pacienți). Conform criteriilor de includere ale studiului, toți cei 20 de pacienți au avut concentrații ale C1INH funcționale care au fost < 50% față de cele normale la momentul inițial (includere).

Un număr de 18/20 pacienți au avut concentrații ale C1INH funcționale care au fost > 70% din normal (limita inferioară a intervalului normal) la 5 minute și/sau la 2 până la 4 ore după administrarea dozei.

Întrucât HAE se caracterizează prin atacuri recurente, rhC1INH va fi probabil utilizat în mod repetat de-a lungul timpului la pacienții ce prezintă această boală. Administrarea de rhC1INH a fost în mod constant bine tolerată în acest studiu în cazul atacurilor recurente, cu un profil general favorabil de siguranță. În general, în setul de analiză referitor la siguranță, 11 pacienți (55,0%) au prezentat cel puțin un TEAE după tratamentul cu rhC1INH. Majoritatea TEAE au fost de intensitate ușoară sau moderată și nu au avut legătură cu tratamentul studiului.

Doi pacienți (10,0%) au raportat TEAE de intensitate severă după tratamentul de studiu pentru atacul 1 (durere abdominală [un pacient] și vărsături [un pacient]), iar doi pacienți (10,0%) au raportat TEAE considerate posibil legate de tratamentul studiului (limfocite anormale după tratamentul de studiu pentru atacurile 1 și 2 [un pacient] și atacul 4 [un pacient]). Nu a existat nicio dovadă a unei creșteri a frecvenței TEAE între atacuri, deși o

proporție mai mare de pacienți au prezentat TEAE după tratamentul studiului pentru atacul 1 (8/20 pacienți [40,0%]) și atacul 4 (3/7 pacienți [42,9%]) comparativ cu tratamentul ulterior pentru următoarele atacuri.

Nu au existat decese sau întreruperi datorate TEAE pe durata studiului.

Concluzii

- Rezultatele acestui studiu sunt în concordanță cu constatările din studiile clinice anterioare la adulți și adolescenți (inclusiv Studiul C1 1205, Studiul C1 1304 și Studiul C1 1310) și susțin eficacitatea rhC1INH pentru tratamentul atacurilor de AEE acute repetate la copii și adolescenți;
- Tratamentul repetat cu 50 U/kg rhC1INH a părut a fi în general sigur și bine tolerat la copii și adolescenți cu AEE atunci când a fost administrat pentru tratamentul atacurilor de AEE și nu au fost observate evenimente tromboembolice sau anafilactice;
- Rezultatele de eficacitate și siguranță, în combinație cu rezultatele programului complet de dezvoltare clinică rhC1INH, au stabilit că rhC1INH are un profil general de siguranță pozitiv, este bine tolerat și oferă un tratament eficient pentru atacurile de angioedem acut la pacienții pediatrici cu AEE.

4. COSTURILE TERAPIEI

Angioedemul ereditar (HAE) este o tulburare rară cu 3 manifestări cunoscute (tipurile I, II și III). În timp ce tipurile I și II sunt caracterizate printr-o deficienţă cantitativă și/sau funcțională de C1 esterază (C1-INH), tipul III se caracterizează prin niveluri normale ale complementului și poate fi cauzată de mutații ale genei factorului XII. C1-INH reprezintă una dintre proteinele de control care reglează permeabilitatea vasculară pentru sistemul complementului. Prin inhibarea componentelor sistemului complementului (în special C1r și C1s), a factorilor de contact (factorul XII și kalikreina), de coagulare (factorul XI și trombina) și fibrinolitici (activatorul de plasminogen și fibrinolizina), C1-INH reglează generarea de peptide vasoactive, dintre care bradikinina este considerată a fi cea mai importantă. Reglarea nivelelor bradikininei este un pas cheie în prevenirea dezvoltării angioedemului.

În HAE de tipul I, deteriorarea sintezei de C1-INH activă funcțional și turnover-ul crescut au ca rezultat concentrații plasmatice insuficiente de C1-INH, în timp ce în tipul HAE de tipul II, o moleculă de C1-INH disfuncțională se sintetizează în cantităţi normale. Cu excepția unei familii homozigote, ambele defecte sunt moștenite ca o trăsătură autozomal-dominantă. Manifestările clinice ale HAE de tip I sau II reprezintă edeme episodice bine delimitate, fără mâncărime, ale pielii profunde, țesuturilor subcutanate, submucoase și subepiteliale. Pacienții pot prezenta manifestări precum: umflarea abdomenului, feței, organelor genitale și extremităților, dureri abdominale, greață, vărsături sau diaree, de asemenea şi edemul laringelui care pune viața în pericol.

Un aspect important al tratamentului HAE acut este acela de a obține o ameliorare fiabilă a simptomelor, care să evite necesitatea unor tratamente suplimentare sau redozări.

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

Redozarea sau utilizarea medicamentelor de salvare pentru a obține ameliorarea simptomelor din atacurile de angioedem acut a fost, de asemenea, raportată în studii recente ale tratamentelor pentru HAE.

Astfel, conform datelor de eficacitate ale studiilor clinice, numărul de atacuri de angioedem pe an/pacient au fost de aproximativ 27, iar ***ratele de redozare*** au fost, după cum urmează:

- 9,3 % pentru Ruconest;
- 65,7 % pentru Cinryze şi
- 17,8 % pentru Firazyr (3).

Conform HG 720/2008 republicată, programul P6.22: Angioedem ereditar, comparatorii relevanți clinic ai tehnologiei medicale RUCONEST (conestat alfa), rambursaţi în *Listă* sunt: Berinert (Inhibitor uman de esterază C1), Cinryze (Inhibitor uman de esterază C1) şi Firazyr (Icatibantum).

Indicaţiile terapeutice ale comparatorilor conform RCP-urilor sunt, după cum urmează:

Berinert (Inhibitor uman de esterază C1)

Indicaţii terapeutice: Angioedem ereditar tip I şi II (AEE)

Tratamentul şi procedura de prevenire prealabilă a episoadelor acute.

Cinryze (Inhibitor uman de esterază C1)

Indicaţii terapeutice:

Tratamentul şi prevenţia pre-procedurală a episoadelor de angioedem la adulţi, adolescenți și copii (cu vârsta de 2 ani și peste) cu angioedem ereditar (AEE).
Prevenţia de rutină a episoadelor de angioedem la adulţi, adolescenţi și copii (cu vârsta de 6 ani și peste) cu crize severe şi recurente de angioedem ereditar (AEE), care prezintă intoleranţă la tratamentele orale preventive sau sunt insuficient protejaţi de acestea, sau la pacienţi a căror stare este inadecvat controlată prin tratamente de fază acută aplicate în mod repetat.

Firazyr (Icatibantum)

Indicaţii terapeutice: Firazyr este indicat pentru tratamentul simptomatic al crizelor de angioedem ereditar (AEE) la adulţi, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste, cu deficit de inhibitor al C1-i esterazei.

Conform OMS 1353/2020, anexa 1, art.1, lit.c), comparatorul este definit astfel:

*"c) **comparator** - **un medicament aferent unei DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin*

Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, ***care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional sau aceluiaşi subgrup populaţional cu medicamentul evaluat, după caz****. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea preţurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiţionată, chiar dacă punctajul final obţinut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiţionată";*

Anexa 2, secţiunea I, lit.A, punctul 23:

"1. ***Costul terapiei*** *- preţul total al DCI calculat la nivel de preţ cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcţie de dozele şi durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populational ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piaţă atât medicamentul inovator, cât şi genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât şi biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preţ cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică.*

Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducţie a tratamentului şi o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câţiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici".

Observaţie: Luând în considerare faptul că, pe baza criteriilor de includere ale studiilor clinice IMPACT 1 şi IMPACT 2, care au evaluat eficacitatea şi siguranţa Berinert comparativ cu placebo în atacurile acute de angioedem ereditar, pacienţii eligibili au avut vârsta de cel puţin 6 ani, în studiul IMPACT 1 şi vârste cuprinse între 10 şi 53 de ani în studiul IMPACT 2, nu vom lua în considerare în calculul costurilor terapiei ***comparatorul Berinert***, întrucât indicaţia terapeutică a acestuia nu cuprinde şi segmentul populaţional de vârstă 2-6 ani, segment cuprins în indicaţia terapeutică a medicamentului evaluat, Ruconest.

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

Medicament	Ambalaj	Concentraţie/ ambalaj	PAM/ambalaj (lei)
Ruconest	Cutie cu 1 flacon pulbere x 2100 unităţi + 1 flacon x 20 ml solvent + kit de administrare	2100U/14 ml (150 U/ml)	4026,96
	Cutie cu 1 fl. din sticlă a 25 ml x 2100 U pulbere pt. sol.inj.	2100U/14 ml (150 U/ml)	3647,15
Cinryze	Cutie cu 2 flac. cu pulb. pt. sol. inj. + 2 flac.cu solvent + 2 dispozitive de transfer cu filtru + 2 seringi de unică folosinţă + 2 seturi pt. puncţie venoasă + 2 materiale împletite cu rol protector	1000 UI/10ml (100 UI/ml)	6186,15
Firazyr	Cutie x 1 seringă preumplută x 3 ml + ac hipodermic	30 mg/3ml (10 mg/ml)	5582,21

PAM – preţ cu amănuntul maximal cu TVA

Calculul costurilor terapiei

Ruconest (conestat alfa) 2100 unităţi pulbere pentru soluţie injectabilă

Doze şi mod de administrare conform RCP: Dozele la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau mai mari

O greutate corporală de până la 84 kg : o injecție intravenoasă a 50 U/kg greutate corporală.

O greutate corporală de 84 kg sau mai mare: o injecție intravenoasă a 4200 U (2 flacoane).

În majoritatea cazurilor, o singură doză de Ruconest este suficientă pentru tratamentul unui episod acut de angioedem. În cazul unui răspuns clinic insuficient, se poate administra la discreția medicului o doză suplimentară (50 U/kg greutate corporală, până la 4200 U).

- Poate fi administrată o doză suplimentară la adulți și adolescenți dacă pacientul nu a răspuns adecvat după 120 de minute.

- Poate fi administrată o doză suplimentară la copii dacă pacientul nu a răspuns adecvat după 60 de minute.

Nu trebuie să se administreze mai mult de două doze în decurs de 24 de ore.

Pacienţi cu o greutate standard de 75 kg: 75 kg x 50 U/kg: 150 U/ml = 25 ml, respectiv 2fl. x 3.647,15 = 7.294,3 lei/atac.

În cazul unui răspuns clinic insuficient sunt necesare 4 fl. x 3.647,15 = 14.588,6 lei/24 de ore.

Pacienţi cu o greutate > 84 kg: maxim 2 fl./atac şi maxim 4 fl. x 3.647,15 = 14.588,6 lei/24 de ore.

Considerând un număr de atacuri de angioedem/an de aproximativ 27 (conform datelor studiilor clinice), pentru o rată de redozare de 9,3% obţinem: 3 atacuri ce necesită doza maximă de 4fl. şi 24 de atacuri ce necesită doza recomandată de 2fl., respectiv un cost total/an: 3 x 14.588,6 + 24 x 7.294,3 = **218.829 lei/an.**

Copii și adolescenți – considerăm o G_{medie} = 38 kg: 38 kg x 50 U/kg: 150 U/ml = 12,70 ml, respectiv 1fl. x 3.647,15 = 3.647,15 lei.

Cost anual: 3 x 7294,3 + 24 x 3647,15 = **109.414,5 lei/an**.

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

Ruconest (conestat alfa) 2100 unități pulbere şi solvent pentru soluție injectabilă

Pacienţi cu o greutate standard de 75 kg: 75 kg x 50 U/kg: 150 U/ml = 25 ml, respectiv 2fl. x 4.026,96 = 8.053,92 lei/atac.

În cazul unui răspuns clinic insuficient sunt necesare 4 fl. x 4.026,96 = 16.107,84 lei/24 de ore.

Pacienţi cu o greutate > 84 kg: maxim 2 fl./atac şi maxim 4 fl. x 4.026,96 = 16107,84 lei/24 de ore.

Cost anual: 3 x 16.107,84 + 24 x 8.053,92 = **241.617,6 lei/an.**

Cost anual copii și adolescenți: 3 x 8053,82 + 24 x 4026,96 = **120.808,5 lei/an**.

Cinryze (inhibitor de C1 uman) 500 UI pulbere şi solvent pentru soluție injectabilă - Doze şi mod de administrare conform RCP

Adulţi

Tratamentul episoadelor de angioedem

• Cinryze 1000 UI la primul semn de debut al unui episod de angioedem.

• O a doua doză de 1000 UI poate fi administrată dacă pacientul nu a răspuns adecvat după 60 de minute.

• În cazul pacienţilor care prezintă episoade cu manifestări laringiene, sau în cazul în care iniţierea tratamentului este întârziată, cea de-a doua doză poate fi administrată mai devreme de 60 de minute.

Prevenţia de rutină a episoadelor de angioedem

• Doza iniţială recomandată pentru prevenţia de rutină a episoadelor de angioedem este de 1000 UI Cinryze la interval de 3 sau 4 zile; este posibil să fie necesară ajustarea intervalului de administrare, conform răspunsului individual. Necesitatea continuă de tratament profilactic regulat cu Cinryze trebuie re-evaluată în mod regulat.

Prevenţia pre-procedurală a episoadelor de angioedem

• 1000 UI Cinryze în decurs de 24 de ore înaintea unei proceduri medicale, stomatologice sau chirurgicale.

Copii şi adolescenţi

Adolescenți

Pentru tratament, prevenţia de rutină şi prevenţia pre-procedurală la adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 şi 17 ani, doza este aceeaşi ca şi la adulţi.

Copii

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

Tratamentul episoadelor de angioedem	Prevenția episoadelor de angioedem înaintea procedurilor	Prevenția de rutină a episoadelor de angioedem
Vârste cuprinse între 2 și 11 ani, >25 kg: 1000 UI de Cinryze la primul semn al debutului unui episod acut. Poate fi administrată o a doua doză de 1000 UI, dacă pacientul nu a răspuns în mod adecvat după 60 de minute. *Vârste cuprinse între 2 și 11 ani, 10-25 kg:* 500 UI de Cinryze la primul semn al debutului unui episod acut. Poate fi administrată o a doua doză de 500 UI, dacă pacientul nu a răspuns în mod adecvat după 60 de minute.	*Vârste cuprinse între 2 și 11 ani, >25 kg:* 1000 UI de Cinryze în interval de 24 de ore înainte de o procedură medicală, stomatologică sau chirurgicală. *Vârste cuprinse între 2 și 11 ani, 10-25 kg:* 500 UI de Cinryze în interval de 24 de ore înainte de o procedură medicală, stomatologică sau chirurgicală.	*Vârste cuprinse între 6 și 11 ani:* 500 UI de Cinryze o dată la 3 sau 4 zile este doza inițială recomandată pentru prevenția de rutină a episoadelor de angioedem. Este posibil ca intervalul de dozare și doza să trebuiască să fie ajustate în funcție de răspunsul individual. Necesitatea continuă a profilaxiei regulate cu Cinryze trebuie să fie evaluată periodic.

Luând în considerare faptul că indicaţia terapeutică a medicamentului Cinryze este mai largă şi include şi prevenţia episoadelor de angioedem, vom lua în considerare în calculul costurilor terapiei doar dozele indicate pentru ***tratamentul episoadelor de angioedem.***

Doza recomandată: 1000 UI, respectiv 1fl.x 6.186,15 lei = 6.186,15 lei/atac.

Doza maximă utilizată: 2000 UI, respectiv 2fl. x 6.186,15 lei = 12.372,3 lei/atac.

Considerând un număr de atacuri de angioedem/an de aproximativ 27, pentru o rată de redozare de 65,7% obţinem: 18 atacuri cu doza maximă şi 9 atacuri cu doza recomandată/an: 18 x 12.372,3 + 9 x 6.186,15 = **278.376,75 lei/an.**

Firazyr 30 mg, soluţie injectabilă în seringă preumplută - Doze şi mod de administrare conform RCP

Adulți

Doza recomandată pentru adulți este o singură administrare subcutanată a soluţiei conţinute în Firazyr 30 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută.

În majoritatea cazurilor, o singură injecţie cu Firazyr este suficientă pentru tratamentul unei crize de angioedem ereditar. În cazul în care nu se obţine o ameliorare suficientă sau dacă simptomele reapar, se poate administra o a doua injecţie cu Firazyr după 6 ore. Dacă cea de-a doua injecţie nu produce o ameliorare suficientă sau se observă o revenire a simptomelor, poate fi administrată o a treia injecţie de Firazyr, după un alt interval de 6 ore. ***În decursul a 24 de ore nu este recomandat să se administreze mai mult de 3 injecţii cu Firazyr.***

În cadrul studiilor clinice nu s-au administrat mai mult de ***8 injecţii cu Firazyr pe lună***.

Copii și adolescenți

Doza recomandată de Firazyr în funcție de greutatea corporală la copii și adolescenți (cu vârsta între 2 și 17 ani) este prezentată în tabelul 1 de mai jos.

În cadrul studiului clinic a fost administrată cel mult o injecție cu Firazyr per criză de AEE.

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

Greutate corporală	Doza (volumul injecției)
12 kg - 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 kg - 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg - 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg - 65 kg	25 mg (2,5 ml)
>65 kg	30 mg (3,0 ml)

Doza recomandată: 1 injecţie/atac: 1 x 5.582,21 lei = 5.582,21 lei/atac.

Doza maximă: 3 injecţii/24h, respectiv: 3 x 5.582,21 lei = 16.746,63 lei/24h.

Doza maximă/lună: 8 injecţii în studiile clinice: 8 x 5.582,21 lei = 44.657,68 lei/lună.

Considerând un număr de atacuri de angioedem/an de aproximativ 27, pentru o rată de redozare de 17,8% obţinem: 5 atacuri cu doza maximă şi 22 de atacuri cu doza recomandată/an: 5 x 16.746,63 + 22 x 5.582,21 = **206.541,77 lei/an**.

Costurile comparative ale terapiilor - adulți

Medicament	PAM/ambalaj (lei)	Rată redozare (%)	Cost anual (lei)	% costuri Ruconest față de comparator	
Ruconest	① 4026,96	9,3	241617,6		
	② 3647,15	9,3	218829		
Cinryze	6186,15	65,7	278376,75	① -15,21	② -21,39
Firazyr	5582,21	17,8	206541,77	① 16,98	② 5,95

PAM – preţ cu amănuntul maximal cu TVA

Costurile comparative ale terapiilor - copii și adolescenți

Medicament	PAM/ambalaj (lei)	Rată redozare (%)	Cost anual (lei)	% costuri Ruconest față de comparator	
Ruconest	① 4026,96	9,3	120808,5		
	② 3647,15	9,3	109414,5		
Cinryze	6186,15	65,7	278376,75	① - 56,6	② - 60,7
Firazyr	5582,21	17,8	206541,77	① - 41,51	② - 47,03

PAM – preţ cu amănuntul maximal cu TVA

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

Având în vedere faptul că solicitantul nu a optat pentru alegerea unui singur comparator pentru calculul costurilor terapiei, vom considera o medie a costurilor terapiei cu Ruconest față de cei 2 comparatori. Calculul se va limita la compararea costurilor pentru pacienții adulți, care reprezintă segmentul populațional cel mai mare numeric.

Astfel, terapia cu Ruconest generează economii în medie de 7,72 % și costuri în medie de 0,9 %, respectiv un ***impact bugetar neutru*** față de cei 2 comparatori relevanți.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Criterii de evaluare	***Punctaj***
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	*15*
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, care au primit avizul pozitiv, fără restricţii comparativ cu RCP, din partea autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declaraţie pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricţii comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS şi documentaţia aferentă	*15*
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE şi Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru care se solicită includerea noii indicaţii terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE şi Marea Britanie	*25*
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie sau combinaţii în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă	*45**
4. Costurile terapiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, cu impact bugetar neutru faţă de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului, care generează între 5% economii şi până la 3% costuri)	*15*
TOTAL	***85***

**Cele 45 de puncte acordate la pct. 3.2 substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Franţa (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) şi Germania (IQWIG/G-BA) descrise la punctele 1 şi 2 ale tabelului nr. 4.*

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

6. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 ce modifică și completează OMS 816/2014, medicamentul cu ***DCI CONESTAT ALFA și DC RUCONEST***, pentru indicația de la puntul 1.9 întrunește punctajul de ***includere 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, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%, SECŢIUNEA C2, P6.22: Angioedem ereditar.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu ***DCI CONESTAT ALFA și DC RUCONEST*** pentru indicația: *„Ruconest este indicat pentru tratamentul episoadelor acute de angioedem la adulții, adolescenții și copiii (cu vârsta de 2 ani sau mai mari) cu angioedem ereditar (AEE) cauzat de deficitul de inhibitor al C1-esterazei”.*

Referinţe bibliografice:

1. *RCP RUCONEST (Ruconest, conestat alfa (europa.eu))*
2. *HAS-Franța (1 (has-sante.fr))*
3. *SMC-Advice (In Confidence (scottishmedicines.org.uk))*
4. *J Allergy CLINl Immunology - IMPACT 2 (https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1398-9995.2011.02702.x)*
5. *J Allergy CLINl Immunology – IMPACT 1 (https://www.jacionline.org/action/showPdf?pii=S0091-6749%2809%2901085-9)*
6. *RCP FIRAZYR (Firazyr, INN-icatibant (europa.eu))*
7. *RCP CINRYZE ("Cinryze, INN-C1 inhibitor (human)" (europa.eu))*
8. *RCP BERINERT (RCP_7182_28.11.14.doc (anm.ro))*
9. *Elsevier – Studiul clinic 1310 (https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1081120613009253)*

Raport finalizat in data de:02.05.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu