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: Emicizumabum

INDICAŢIA: Tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau reducerea frecvenţei episoadelor de sângerare la pacienţii cu hemofilie A care prezintă inhibitor de factor VIII.

Data depunerii dosarului	04.10.2018
Număr dosar	29212

PUNCTAJ: 52

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: Emicizumabum

1.2. DCI: Hemlibra 30mg/ml soluţie injectabilă

Hemlibra 150mg/ml soluţie injectabilă

1.3 Cod ATC: B02BXC06

1.4. Data eliberării APP: 23.02.2018

1.5. Deținătorul APP: Roche Registration GmbH

1.6. Tip DCI: nou

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

Forma farmaceutică	**soluţie injectabilă**
Concentraţii	Hemlibra 30mg/ml soluție injectabilă • 30 mg/1 ml Hemlibra 150mg/ml soluție injectabilă • 60 mg/0,4 ml • 105 mg/0,7 ml • 150 mg/1 ml
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon x1 ml soluție injectabilă (conține 30 mg emicizumab) Cutie cu 1 flacon x0,4 ml soluție injectabilă (conține 60 mg emicizumab) Cutie cu 1 flacon x0,7 ml soluție injectabilă (conține 105 mg emicizumab) Cutie cu 1 flacon x1 ml soluție injectabilă (conține 150 mg emicizumab**)**

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Preţul cu amănuntul pe ambalaj	**Hemlibra 30 mg/1 ml soluție injectabilă-11747,37** **Hemlibra 60 mg/0,4 ml soluție injectabilă-23423,94** **Hemlibra 105 mg/0,7 ml soluție injectabilă-40938,72** **Hemlibra 150 mg/1 ml soluție injectabilă-58453,55**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	Hemlibra 30 mg/1 ml soluție injectabilă-11747,37 Hemlibra 60 mg/0,4 ml soluție injectabilă-23423,94 Hemlibra 105 mg/0,7 ml soluție injectabilă-40938,72 Hemlibra 150 mg/1 ml soluție injectabilă-58453,55

1.9. Indicația terapeutică, doza de administrare și durata medie a tratamentului conform RCP Hemlibra [1]

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Hemlibra indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerarilor sau reducerea frecvenţei episoadelor de sangerare la pacienţii cu hemofilie A care prezintă inhibitor de factor VIII. Hemlibra poate fi utilizat la toate grupele de vârstă.	Doza recomandată este de 3 mg/kg o dată pe săptămână în primele 4 săptămâni (doză de încărcare), urmată apoi de doza de 1,5 mg/kg o dată pe săptămână (doză de întreţinere), administrată sub formă de injecţie subcutanată. Doza (exprimată în mg) şi volumul (exprimat în ml) necesare pentru pacient trebuie calculate după cum urmează: ● Doză de încărcare (3 mg/kg) o dată pe săptămână pentru primele 4 săptămâni : Greutatea corporală a pacientului (kg) x doză (3 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată ● Urmată de doza de întreţinere (1,5 mg/kg) o dată pe săptămână, începând cu săptămâna 5: Greutatea corporală a pacientului (kg) x doză (1,5 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată . Volumul total de Hemlibra care trebuie administrat subcutanat trebuie calculat după cum urmează: Cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată ÷ concentraţia flaconului (mg/ml) = volumul total de Hemlibra (ml) care trebuie administrat. Nu trebuie combinate diferite concentraţii de Hemlibra (30 mg/ml şi 150 mg/ml) atunci când se constituie volumul total	Hemlibra este destinat tratamentului profilactic pe termen lung.

	care trebuie administrat. Nu trebuie administrat un volum mai mare de 2 ml per injecţie.	

***Informaţii suplimentare din RCP* Hemlibra:**

Grupe speciale de pacienţi

Copii şi adolescenţi
Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienţii copii şi adolescenţi . Nu sunt date disponibile la pacienţii cu vârsta mai mică de 1 an.

Pacienţi vârstnici
Nu sunt recomandate ajustări ale dozelor la pacienţii cu vârsta de 65 de ani sau peste. Nu sunt date disponibile la pacienţii cu vârsta peste 75 de ani.

Insuficienţă renală şi hepatică
Nu sunt recomandate ajustări ale dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau insuficienţă hepatică uşoară şi moderată .Emicizumab nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă renală moderată sau severă sau insuficienţă hepatică severă.

Abordarea în condiţii perioperatoii
Siguranţa şi eficacitatea emicizumab nu au fost evaluate în mod formal în cazul intervenţiilor chirurgicale. În cazul în care administrarea substanţelor hemostatice de bypassing (de exemplu, CCPa şi rFVIIa) este necesară în perioada perioperatorie, vă rugăm să consultaţi ghidul cu privire la doze în cazul administrării substanţelor hemostatice de bypassing .

Inducerea toleranţei imune (ITI)
Siguranţa şi eficacitatea emicizumab la pacienţii la care se efectuează inducerea toleranţei active nu au fost încă stabilite. Nu sunt date disponibile.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - HAS

Hemlibra a fost evaluată de către Comisia de Transparența din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 11 iulie 2018.

Comisia a concluzionat că:

-**Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Hemlibra este **important** în indicația: ’’**tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau reducerea frecvenţei episoadelor de sângerare la pacienţii cu hemofilie A care prezintă inhibitor de factor VIII**’’ si a acordat aviz pentru includerea in compensare a acestei indicatii.

2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Hemlibra nu a fost evaluat tehnic de către autoritățile britanice (National Institute for Health and Care Excellence. Compania care deține autorizația de punere pe piață pentru medicamentul Emicizumab a depus un raport de evaluare realizat de National Health Sistem (NHS) iar conform Ordinului 861/2014 raportul de evaluare trebuie sa fie realizat de autoritățile de evaluare a tehnologiilor medicale National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - SMC

Hemlibra nu a fost evaluat de către The Scottish Medicines Consortium (SMC).

2.4 ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWIG

Medicamentul emicizumab a fost evaluat de Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate, IQWIG, în vederea determinării beneficiului terapeutic adițional față de comparatorul relevant pentru practica clinică, pentru tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau reducerea frecvenţei episoadelor de sângerare la pacienţii cu hemofilie A care prezintă inhibitor de factor VIII. Raportul de evaluare a fost publicat în data de 27 iunie 2018.

Raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania demonstrează ca DCI emicizumab nu aduce un beneficiu terapeutic suplimentar față de comparator.

2.5 ETM bazată pe cost-eficacitate – G-BA

Raportul de evaluare a fost publicat în data de 20 septembrie 2018.

Raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) demonstrează ca DCI emicizumab nu aduce un beneficiu terapeutic suplimentar față de comparator.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că emicizumab este rambursat în 9 de state membre ale Uniunii Europene: Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Marea Britanie, Olanda, Slovenia.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Compania care deține autorizația de punere pe piață pentru medicamentul Emicizumab a solicitat evaluarea acestei tehnologii medicale conform criteriilor aprobate pentru *DCI-urile utilizate în tratamentul bolilor rare sau a stadiilor evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică*, publicate conform OMS 487/2017.

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

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 12 luni

Conform Ordinului Ministrului Sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008, actualizat, sunt rambursate următoarele medicamente pentru tratamentul pacienților diagnosticați cu hemofilia A. Aceste medicamente sunt compensate în regim de 100% și sunt menționate în programul național de diagnostic şi tratament pentru boli rare şi sepsis sever listat în Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 actualizată.

Medicamentele destinate tratării afecțiunii amintite sunt: Moroctocog alfa, Octocog alfa, Eptacog alfa activatum.

Conform unui studiu realizat de către Sarah C. Darby și colaboratorii, publicat în revista de specialitate Blood în anul 2007, speranța medie de supraviețuire a pacientilor cu hemofilie severă a fost de 63 de ani, iar in cazul pacienților cu hemofilia moderată / ușoară a fost de 75 de ani.

Prin urmare DCI emicizumab nu este singura alternativă terapeutică pentru tratamentul pacienților cu hemofilie A si nu prezinta o **speranţă medie de supravieţuire sub 12 luni.**

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni.

Supraviețuirea medie a pacienților cu hemofilie A nu fost evaluată în cadrul studiului BH29884.

Prin urmare DCI emicizumab nu este singura alternativă terapeutică pentru tratamentul pacienților cu hemofilie A si nu crește supraviețuirea medie fără progresia bolii cu minim 3 luni.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului.

Conform informațiilor publicate pe site-ul orpha.net, hemofilia A este o boala rara, cu o incidenta a acestei afecțiuni in Europa a fost estimata la aproximativ 1-9 cazuri/100.000 locuitori. Menționam ca orpha.net utilizează definiția europeana pentru boala rara, prevăzută in Regulamentul Uniunii Europene privind produsele medicamentoase orfane, datat din 1999 (o boala rara afectează <1 persoana din 2.000 din populația europeana, sau altfel spus <5 din 10.000)

Conform site-ului www.orphanet.com, portalul de referinţă în Europa pentru bolile rare şi medicamentele orfane, portal finanţat inclusiv de Uniunea Europeană, hemofilia A **este inclusa pe lista bolilor rare.** Link-ul către ultimul raport (Lista bolilor rare, ianurie 2019) întocmit de orphanet:
https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf.

În acest raport (Lista bolilor rare, ianurie 2019), ca și în clasificarea disponibilă la https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN, hemofilia A este clasificata ca și boala rara.

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

5. PUNCTAJ OBȚINUT

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – BT 1-Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE/SMC – nu a fost evaluat	0
2.2. IQWIG/G-BA – demonstrează că nu aduce beneficiu terapeutic adițional față de comparator	7
3. Statutul de compensare al DCI Emicizumab în statele membre ale UE – 9 țări	20
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1.DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 12 luni	0
4.2.DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	0
4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe 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	10
TOTAL PUNCTAJ	52 puncte

5. CONCLUZIE

Conform OMS nr. 387/2015 care modifică și completează OMS nr. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Emicizumabum nu întrunește punctajul de admitere 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.

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu