



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: EFANESCTOCOGUM ALFA

INDICAȚIE: Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII), pentru toate grupele de vârstă

Data depunerii dosarului

12.12.2024

Numărul dosarului

39824

PUNCTAJ: 70

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: EFANESOCTOCOGUM ALFA

1.2. DC: ALTUVOCT 250 UI; 500 UI; 1000 UI; 2000 UI; 3000 UI; 4000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1.3. Cod ATC: B02BD02

1.4. Data eliberării APP: 17 iunie 2024

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

1.6. Tip DCI: nou

1.7. Forma farmaceutică: compo. administrat. intravenoasă, amol. i.v.

Medicament	ALTUVOCT					
Forma farmaceutică	pulbere și solvent pentru soluție injectabilă					
Concentrație	250 UI	500 UI	1000 UI	2000 UI	3000 UI	4000 UI
Calea de administrare	intravenoasă					
Mărimea ambalajului	1 flacon pulb. + 3 ml solv. în seringă preumplută + 1 tijă piston, 1 adaptor pt. flacon, 1 set perfuzie					

1.8. Preț conform avizului Ministerului Sănătății nr. 467172/22356/25.11.2024

Medicament	Altuvoc 250 UI	Altuvoc 500 UI	Altuvoc 1000 UI	Altuvoc 2000 UI	Altuvoc 3000 UI	Altuvoc 4000 UI
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	1772,23	3473,27	6875,37	13679,54	20483,73	27287,92
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	1772,23	3473,27	6875,37	13679,54	20483,73	27287,92

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică: Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII). ALTUVOCT poate fi utilizat la toate grupele de vârstă.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie efectuat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei. După o instruire adecvată în ceea ce privește tehnica de injectare corectă, un pacient își poate autoinjecta ALTUVOCT sau persoana care are grijă de pacient îi poate administra pacientului, dacă medicul stabilește că acest lucru este adecvat.

Monitorizarea tratamentului

Răspunsul la factorul VIII poate varia la fiecare pacient în parte, demonstrând timpi de înjumătățire și recuperări diferite. Doza bazată pe greutatea corporală poate necesita ajustare la pacienții subponderali sau

supraponderali. Monitorizarea concentrațiilor de factor VIII în scopul ajustării dozei nu este de obicei necesară în timpul profilaxiei de rutină. În cazul unei intervenții chirurgicale majore sau al sângerărilor cu risc vital, este necesară determinarea concentrațiilor de factor VIII, pentru a ghida stabilirea dozei și a frecvenței repetării injecțiilor.

La utilizarea unui test *in vitro* de coagulare cu etapă unică, bazat pe timpul de tromboplastină (aPTT), pentru determinarea activității factorului VIII în probele de sânge ale pacienților, rezultatele activității plasmatice a factorului VIII pot fi afectate în mod semnificativ atât de tipul reactivului aPTT, cât și de standardul de referință utilizat în cadrul testului. De asemenea, pot exista discrepanțe semnificative între rezultatele testelor obținute prin testul de coagulare cu etapă unică, bazat pe aPTT, și testul cromogen conform Ph. Eur. Acest lucru este important în special la schimbarea laboratorului și/sau a reactivilor utilizați în cadrul testului.

Se recomandă utilizarea unui test de coagulare cu etapă unică validat pentru a determina activitatea plasmatică a factorului VIII din ALTUVOCT. Pe parcursul dezvoltării clinice a fost utilizat un test de coagulare cu etapă unică pe bază de Actin-FSL.

Conform constatărilor unei analize comparative a probelor din studii clinice, rezultatele obținute utilizând un test cromogen trebuie împărțite la 2,5 pentru a aproxima activitatea factorului VIII la un pacient. În plus, un studiu în teren care a comparat diferiți reactivi aPTT a indicat niveluri de activitate a factorului VIII de aproximativ 2,5 ori mai mari atunci când s-a utilizat Actin-FS în loc de Actin-FSL la testul de coagulare cu etapă unică și rezultate cu aproximativ 30% mai scăzute când s-a utilizat SynthASil.

Doze

Doza și durata tratamentului de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de localizarea și amploarea hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități administrate de factor VIII este exprimat în Unități Internaționale (UI), care sunt în conformitate cu actualul standard OMS pentru medicamentele care conțin factorul VIII. Activitatea plasmatică a factorului VIII este exprimată fie ca procentaj (în raport cu plasma umană normală), fie, de preferat, în Unități Internaționale (în raport cu un Standard Internațional pentru factorul VIII în plasmă).

O Unitate Internațională (UI) a activității factorului VIII este echivalentă cu cantitatea respectivă de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

Pentru doza de 50 UI de factor VIII per kg de greutate corporală, recuperarea plasmatică preconizată *in vivo* pentru nivelul factorului VIII, exprimată în UI/dl (sau % din normal), este estimată prin utilizarea următoarei formule:
Creșterea estimată a factorului VIII (UI/dl sau % din normal) = 50 UI/kg x 2 (UI/dl per UI/kg)

Profilaxie: Doza recomandată pentru profilaxia de rutină la adulți, adolescenți și copii este de 50 UI/kg de ALTUVOCT, administrată o dată pe săptămână.

Tabelul 1: Ghid de administrare a dozelor de ALTUVOCT pentru tratamentul episoadelor hemoragice și în cazul intervențiilor chirurgicale

Gradul hemoragiei/Tipul intervenției chirurgicale	Doza recomandată	Informații suplimentare
<u>Hemoragie</u>		
Hemartroză incipientă, hemoragie la nivelul musculaturii sau hemoragie la nivelul cavității bucale	Doză unică de 50 UI/kg	Pentru episoadele hemoragice minore și moderate care apar în decurs de 2 până la 3 zile după administrarea unei doze profilactice, poate fi utilizată o doză mai mică de 30 UI/kg. Poate fi luată în considerare o doză suplimentară de 30 sau 50 UI/kg după 2 până la 3 zile.
Hemartroză mai extinsă, hemoragie la nivelul musculaturii sau hematom	Doză unică de 50 UI/kg	Pot fi luate în considerare doze suplimentare de 30 sau 50 UI/kg o dată la 2 până la 3 zile până la remisia hemoragiei.
Hemoragii care pun viața în pericol	Doză unică de 50 UI/kg	Pot fi administrate doze suplimentare de 30 sau 50 UI/kg o dată la 2 până la 3 zile, până la eliminarea pericolului.
<u>Intervenții chirurgicale</u>		
Intervenții chirurgicale minore, incluzând extracțiile dentare	Doză unică de 50 UI/kg	Poate fi luată în considerare o doză suplimentară de 30 sau 50 UI/kg după 2 până la 3 zile.
<u>Intervenții chirurgicale majore</u>	Doză unică de 50 UI/kg	Pot fi administrate doze suplimentare de 30 sau 50 UI/kg o dată la 2 până la 3 zile, după cum este necesar din punct de vedere clinic, până când se obține vindecarea adecvată a plăgii.

Pentru reluarea profilaxiei (dacă este cazul) după tratamentul unei hemoragii, se recomandă să se lase un interval de cel puțin 72 ore între utilizarea ultimei doze de 50 UI/kg pentru tratamentul unei hemoragii și reluarea administrării profilactice. Ulterior, profilaxia poate fi continuată ca de obicei, conform programului obișnuit de administrare al pacientului.

Mod de administrare: Administrare intravenoasă.

Întreaga doză de ALTUVOCT trebuie injectată intravenos, în decurs de 1 până la 10 minute, în funcție de nivelul de confort al pacientului.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Experiența la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani este limitată. Recomandările privind dozele sunt aceleași ca pentru pacienții < 65 ani.

Copii și adolescenți

Recomandările privind dozele sunt aceleași ca pentru adulți.

Desemnare orfană CE

Comisia Europeană (CE), prin decizia Community Register of orphan medicinal products (COMP) nr. 2176/28 iunie 2019, a acordat **desemnare orfană** pentru DCI Recombinant human coagulation factor VIII Fc – von Willebrand factor – XTEN fusion protein pentru indicația „*Tratamentul hemofiliei A*”.

Exclusivitatea pe piața medicamentelor orfane pentru „*Tratamentul hemofiliei A*” (acordată pe baza raportului de evaluare COMP nr. EU/3/19/2176) a început la 18 iunie 2024 și va expira la data de 18 iunie 2036 (2 ani suplimentari de exclusivitate pe piață ca recompensă pediatrică).

Precizare SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, DM Regulatory Consulting SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI EFANESOTOCOGUM ALFA și DC ALTUVOCT 250 UI; 500 UI; 1000 UI; 2000 UI; 3000 UI; 4000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă pentru indicația terapeutică „*Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII)*”. ALTUVOCT poate fi utilizat la toate grupele de vârstă”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 5, respectiv „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată*”.

Hemofilia A – prezentare clinică, management și tratament

Hemofilia A este o boală hemoragică ereditară rară datorată unui deficit al factorului de coagulare FVIII (factor anti-hemofil A), cu nivele ale FVIII sub 40 UI/dL (40%). Transmiterea hemofiliei este recesivă legată de cromozomul X, în cazul în care bărbații au boala, iar purtătoarele de sex feminin pot sau nu să fie simptomatice.

Manifestările bolii sunt reprezentate de sângerările repetate, iar în cazul formelor severe există riscul de artropatie cronică (artropatie hemofilă), în cazul sângerărilor repetate pe aceeași articulație. Primele manifestări hemoragice apar mai ales când copilul începe să se mobilizeze.

Severitatea bolii este strâns corelată cu severitatea deficitului: formă severă (< 1 UI/dL), formă moderată (1-5 UI/dL) sau formă minoră (6-40 UI/dL). Hemofilia A severă reprezintă aproximativ 30% până la 50% din toate cazurile de hemofilie A.

Manifestările hemoragice sunt de obicei cu atât mai severe cu cât nivelul factorului de coagulare FVIII este mai scăzut, cu apariția, în formele severe, a hematoamelor și hemartrozelor spontane care sunt caracteristice acestei boli. Prin urmare, nivelul factorului este deci cel mai adesea un bun indicator al severității bolii, chiar dacă uneori există discrepanțe reale între profilul clinic al pacienților și rezultatele biologice ale acestora.

Manifestările hemoragice caracteristice ale hemofiliei sunt hemartrozele (70 până la 80%) și hematoamele (10 până la 20%), însă pacienții cu hemofilie pot prezenta și sângerări cutaneo-mucoase, digestive (5 până la 10%) și intracraniene (< 5%).

Cursul hemofiliei severe netratate este fatal în copilărie sau adolescență. Tratate puțin sau insuficient, repetarea hemartrozelor și hematoamelor are ca rezultat o dizabilitate motorie foarte invalidantă care combină rigiditatea, deformarea articulației și paralizia. Evoluția este cu atât mai favorabilă cu cât pacientul primește o terapie de substituție precoce, bine adaptată situației sale clinice. Indiferent de severitatea hemofiliei, viața pacienților poate fi pusă în pericol în caz de sângerare internă, după traumatisme (în special craniene sau abdominale) sau intervenții chirurgicale, dacă nu sunt implementate măsuri adecvate pentru controlul sângerării.

Epidemiologie

Prevalența la nivel mondial a hemofiliei A, bazată pe punerea în comun a tuturor registrelor naționale disponibile, a fost estimată la 17,1 cazuri la 100 000 de bărbați. Conform celui mai recent studiu (2020), cel puțin 165.379 de cazuri de hemofilie A sunt cunoscute de Federația Mondială a Hemofiliei (WFH), dar numărul real de cazuri poate fi de până la 4 ori mai mare, deoarece majoritatea cazurilor ușoare și moderate, în special în țările în curs de dezvoltare, rămân nediagnosticate. Deși este de așteptat ca hemofilia A să fie distribuită în mod egal în întreaga lume, diferențele în prevalența observată reflectă diferențe în capacitatea de diagnosticare, în eficiența și eficacitatea raportării registrelor naționale și în capacitatea economică.

Management și tratament

Conform recomandărilor actuale ale Ghidurilor WFH pentru managementul hemofiliei, precum și ale multor organizații naționale și internaționale de hemofilie, standardul de îngrijire pentru toți pacienții cu hemofilie A severă este profilaxia primară, definită ca terapie de rutină cu produse de înlocuire a FVIII sau alte medicamente hemostatice pentru a preveni sângerarea spontană. Profilaxia primară trebuie inițiată devreme în viață, înainte de debutul bolii articulare, înainte de a doua sângerare articulară evidentă clinic și înainte de vârsta de 3 ani, pentru a preveni complicațiile musculo-scheletice datorate sângerărilor recurente musculare și ale articulațiilor.

Hemlibra (emicizumab) este indicat pentru profilaxia de rutină a episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) cu sau fără inhibitori de factor VIII. O altă opțiune de tratament este terapia genică a hemofiliei A, Valoctogene roxaparvovec, un vector viral adeno-asociat de serotip 5 (AAV5) care conține o mutație cu deleția domeniului B a FVIII uman, având potențialul de a asigura niveluri susținute de activitate FVIII și care a primit recent o autorizație de introducere pe piață condiționată în UE.

Tratamentul episodic sau la cerere cu FVIII, adică tratarea sângerărilor atunci când apar, nu mai este considerat standardul de îngrijire pentru gestionarea hemofiliei, deoarece nu modifică istoria naturală a sângerărilor frecvente și recurente și a complicațiilor asociate. Pacienții care suferă de hemofilie A severă primesc de obicei tratament profilactic cu produse FVIII, care necesită perfuzie regulată la fiecare 2 până la 3 zile. O altă opțiune pentru

profilaxia sângerării este administrarea subcutanată a Hemlibra, care trebuie administrată doar o dată pe săptămână până la o dată la patru săptămâni.

La nivel național, în domeniul de aplicare al indicației evaluate, sunt rambursate următoarele terapii medicamentoase:

Pentru tratamentul și profilaxia episoadelor hemoragice la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) factorul VIII recombinant: NovoSeven (Eptacog alfa activat)

factorii VIII recombinanți: Adynovy (Ruriococog alfa pegol)

Esperoct (Turocogog alfa pegol)

Pentru tratamentul hemoragiilor în cazul pacienților cu hemofilie dobândită, determinată de anticorpii față de factorul VIII - factorul VIII recombinant: Obizur (susococog alfa)

Pentru profilaxia episoadelor hemoragice la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) – anticorpi monoclonali umanizați: Hemlimbra (Emicizumab).

Protocoloalele terapeutice ale terapiilor rambursate menționate anterior, incluse în OMS/CNAS nr.564/499/2021 actualizat, sunt prezentate mai jos. De asemenea, Anexa nr.2 din ordin include și protocolul terapeutic corespunzător acestei afecțiuni, respectiv *Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 4, cod (BD01D): HEMOFILIA A și B și BOALA VON WILLEBRAND.*

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 56 cod (B015D): DCI EPTACOG ALFA ACTIVATUM

IV. Tratament: (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

a. Hemofilia A sau B cu inhibitori sau cu răspuns anamnestic crescut

Episoade de sângerări ușoare sau moderate (inclusiv tratamentul la domiciliu)

Inițierea precoce a tratamentului s-a dovedit eficientă în tratarea sângerărilor articulare ușoare sau moderate, musculare și cutaneo-mucoase. Se pot recomanda două regimuri de dozaj:

- **două până la trei injecții a câte 90 µg/kg** administrate la intervale de trei ore; dacă este necesară continuarea tratamentului, poate fi administrată o doză suplimentară de 90 µg/kg;

- **o singură injecție cu 270 µg/kg.**

Durata tratamentului la domiciliu nu trebuie să depășească 24 de ore.

Episoade de sângerări severe

Doza inițială recomandată este de 90 µg/kg și poate fi administrată în drum spre spital în cazul pacienților tratați în mod uzual. Dozele următoare variază în funcție de tipul și severitatea hemoragiei. Un episod hemoragic major poate fi tratat timp de 2 - 3 săptămâni sau mai mult, dacă se justifică din punct de vedere clinic.

Proceduri invazive/intervenții chirurgicale

Imediat înainte de intervenție trebuie administrată o doză inițială de 90 µg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore și apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 ore, în funcție de tipul intervenției efectuate și de starea clinică a pacientului. Pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore pot fi tratați timp de 2 - 3 săptămâni până la obținerea vindecării.

Dozajul la copii:

Copiii au clearance-ul mai rapid decât adulții, de aceea pot fi necesare doze mai mari de rFVIIa pentru a se obține concentrații plasmatice similare celor de la adulți.

b. Hemofilia dobândită

Doze și intervalul dintre doze

NovoSeven trebuie administrat cât mai curând posibil după debutul sângerării. Doza inițială recomandată, administrată injectabil intravenos în bolus, este de 90 µg/kg. Intervalul inițial dintre doze trebuie să fie de 2 - 3 ore. Odată obținută hemostaza,

intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv, la fiecare 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

c. Deficit de factor VII

Doze, intervalul de dozaj și intervalul dintre doze. Intervalul de dozaj recomandat pentru adulți și copii în tratamentul episoadelor de sângerare și pentru prevenirea sângerărilor la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale sau proceduri invazive este de 15 - 30 μg/kg corp la fiecare 4 - 6 ore, până la obținerea hemostazei. Doza și frecvența administrării trebuie adaptate individual.

d. Trombastenia Glanzmann

Doze, intervalul de dozaj și intervalul dintre doze. Doza recomandată pentru tratamentul episoadelor de sângerare și pentru prevenirea sângerărilor la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale sau proceduri invazive este de 90 μg (interval 80 - 120 μg)/kg corp la intervale de două ore (1,5 - 2,5 ore). Pentru a se asigura obținerea hemostazei eficace trebuie să se administreze cel puțin trei doze. Calea de administrare recomandată este injectabilă în bolus, deoarece administrarea în perfuzie continuă se poate asocia cu lipsă de eficacitate. Pentru pacienții care nu sunt refractari la masă trombocitară, administrarea acesteia reprezintă prima linie de tratament în trombastenia Glanzmann (...)"

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 271 cod (B02BX06): DCI EMICIZUMAB^{*)}

^{*)} Introdus prin O. nr. 1.098/647/2021 de la data de 14 iulie 2021.

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)

1. Emicizumab este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru episoadele de sângerare la pacienții cu hemofilie A (deficiență congenitală de factor VIII), care prezintă inhibitori de factor VIII.
2. Emicizumab este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru episoadele de sângerare la pacienții cu hemofilie A severă (deficiență congenitală de factor VIII, FVIII < 1%) care nu prezintă inhibitor de factor VIII.
3. Emicizumab este indicat ca tratamentul profilactic de rutină pentru episoadele de sângerare la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII), care nu prezintă inhibitori de factor VIII, având forme moderate ale bolii (FVIII ≥ 1% și ≤ 5%), cu fenotipul sângerării sever.

II. Criterii de includere

1. **Hemofilia A cu inhibitori de FVIII:** pacienți din toate grupele de vârstă (copii, adolescenți și adulți), cu hemofilie A congenitală:

- care prezintă inhibitori de FVIII, nou diagnosticați sau
- care prezintă inhibitori de FVIII, cărora li s-a administrat anterior tratament episodic ("la nevoie") sau profilactic cu agenți de bypass (CCPa și rFVIIa).

2. **Hemofilia A fără inhibitori de FVIII:** pacienți din toate grupele de vârstă (copii, adolescenți și adulți), cu hemofilie A congenitală:

- care nu prezintă inhibitori de FVIII, având forme severe (FVIII < 1%) sau forme moderate ale bolii (FVIII ≥ 1% și ≤ 5%) cu fenotipul sângerării sever, nou diagnosticați sau
- care nu prezintă inhibitori de FVIII, având forme severe (FVIII < 1%) sau forme moderate ale bolii (FVIII ≥ 1% și ≤ 5%) cu fenotipul sângerării sever, cărora li s-a administrat anterior tratament episodic ("la nevoie") sau profilactic cu concentrate de factor VIII.

III. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați: L-arginină, Lhistidină, Lacid aspartic, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile(...)"

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 279 cod (B02BD02): DCI RURIOCTOCOG ALFA PEGOL^{*)}

^{*)} Introdus prin O. Nr. 188/64/2022 de la data de 1 februarie 2022.

II. INDICAȚII TERAPEUTICE:

Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).ⁱⁱ⁾

Rurioctocog alfa pegol, este un factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat, cu timp de înjumătățire plasmatică prelungit. Rurioctocog alfa pegol este un conjugat covalent al octocog alfa, care constă în 2332 aminoacizi cu reactiv polietilen glicol (PEG) (GM 20 kDa). Activitatea terapeutică a rurioctocog alfa pegol este derivată din octocog alfa, care este produs prin

tehnologia ADN-ului recombinant din celule ovariene de hamster chinezesc. Octocog alfa este apoi conjugat covalent cu reactivul PEG. Frațiunea PEG este conjugată cu molecula de octocog alfa pentru a crește timpul de înjumătățire plasmatică.ⁱⁱⁱ⁾

ⁱⁱ⁾ RCP, Adynovi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information_ro.pdf, p.3.

ⁱⁱⁱ⁾ RCP, Adynovi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information_ro.pdf, p.8.

III. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT:

1. Criterii de includere în tratament:

- Pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) indiferent de formă (ușoară, moderată sau severă).

2. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă, la molecula parentală octocog alfa sau la oricare dintre excipienții enumerați: manitol, trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, Tris(hidroximetil) aminometan, polisorbit 80;
- Reacții alergice cunoscute la proteine de șoarece sau hamster;
- Pacienții cu vârsta de sub 12 ani(...)"

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 324 cod (B02BD14): DCI SUSOCTOCOG ALFA^{*)}

^{*)} Introdus prin O. nr. 3.322/909/2022 de la data de 4 noiembrie 2022.

I. INDICAȚIE TERAPEUTICĂ:

Tratamentul hemoragiilor în cazul pacienților adulți cu hemofilie dobândită, determinată de anticorpii față de factorul VIII.

II. CRITERII de INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

Pacienți adulți cu hemofilie dobândită determinată de anticorpii față de factorul VIII, cu episoade hemoragice în prezența unei anamneze hemofilice negative, cu titru de anticorpi inhibitori (high-responder sau low-responder).

III. CRITERII DE EXCLUDERE:

- Hipersensibilitate la substanța activă susoctocog alfa sau la oricare dintre excipienții enumerați: zaharoză, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, trometamol, clorhidrat de trometamol, citrat de sodiu, polisorbit 80;
- Reacții alergice cunoscute la proteine de șoarece sau hamster;
- Pacienții copii și adolescenți (...)"

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 342 cod (B02BD02): DCI TUROCTOCOG ALFA PEGOL^{*)}

^{*)} Introdus prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

II. INDICAȚII TERAPEUTICE:

Tratamentul și profilaxia sângerărilor la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) - face obiectul unui contract cost-volum

Substanța activă turoctocog alfa pegol este un conjugat covalent al proteinei turoctocog alfa cu polietilenglicol (PEG) 40 kDa. Factorul uman VIII, produs prin tehnologie ADN recombinant dintr-o linie celulară ovariană de hamster chinezesc (OHC) și nu se utilizează aditivi de origine umană sau animală în cultura celulară, purificarea, conjugarea sau formularea turoctocog alfa pegol. Turoctocog alfa pegol este un medicament de tip factor VIII uman recombinant (rFVIII) purificat, cu 40 kDa polietilenglicol (PEG) conjugat la proteină. PEG este atașat de glicanul legat de O din domeniul B trunchiat al rFVIII (turoctocog alfa). Mecanismul de acțiune al turoctocog alfa pegol se bazează pe înlocuirea factorului VIII deficitar sau absent la pacienții cu hemofilie A. Atunci când turoctocog alfa pegol este activat de trombină la locul leziunii, domeniul B care conține fragmentul PEG și regiunea a3 sunt scindate, generând astfel factorul VIII (rFVIIIa) recombinant activat care este similar structurii factorului VIIIa endogen.

III. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT:

1. Criterii de includere în tratament:

- Pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) indiferent de formă (ușoară, moderată sau severă).

2. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați: Clorură de sodiu, L-Histidină, Zahăr, Polisorbit 80, L-Metionină, Clorură de calciu dihidrat, Hidroxid de sodiu, Acid clorhidric;
- Reacții alergice cunoscute la proteine de hamster;
- Pacienții cu vârsta de sub 12 ani(...).

EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ

Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica ALTUVOCT au fost evaluate în două studii clinice de fază 3, multicentrice, prospective, în regim deschis (un studiu la adulți și adolescenți [XTEND-1] și un studiu pediatric la copii cu vârsta < 12 ani (XTEND-Kids) la pacienți tratați anterior (PTA) cu hemofilie A severă (activitate FVIII endogenă < 1% sau o mutație genetică documentată compatibilă cu hemofilia A severă). Siguranța și eficacitatea pe termen lung ale ALTUVOCT sunt, de asemenea, evaluate într-un studiu de extensie pe termen lung.

Toate studiile au evaluat eficacitatea profilaxiei de rutină cu o doză săptămânală de 50 UI/kg și au stabilit eficacitatea hemostatică în tratamentul episoadelor hemoragice și în cadrul abordării terapeutice perioperatorii la subiecții supuși unor intervenții chirurgicale majore sau minore. În plus, eficacitatea profilaxiei cu ALTUVOCT, comparativ cu factorul VIII administrat profilactic anterior, a fost, de asemenea, evaluată într-o comparație intra-subiect la subiecții care participaseră la un studiu observațional prospectiv (OBS16221), înainte de înrolarea în studiul XTEND-1.

Eficacitate clinică în timpul profilaxiei de rutină la adulți/adolescenți

Studiul finalizat efectuat la adulți și adolescenți (XTEND-1) a înrolat, în total, 159 PTA (158 subiecți de sex masculin și 1 subiect de sex feminin) cu **hemofilie A severă**. Subiecții aveau vârste cuprinse între 12 și 72 ani și au inclus 25 subiecți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani. Tuturor celor 159 subiecți înrolați li s-a administrat cel puțin o doză de ALTUVOCT și au fost evaluați în ceea ce privește eficacitatea. În total, 149 subiecți (93,7%) au finalizat studiul.

Eficacitatea dozei de ALTUVOCT 50 UI/kg administrate săptămânal ca profilaxie de rutină a fost evaluată conform estimării prin media ratei anualizate a sângerărilor (RAS) (Tabelul 2) și comparând RAS din timpul profilaxiei administrate în cadrul studiului cu RAS din timpul profilaxiei cu factorul VIII administrat înainte de studiu (Tabelul 3). În total, 133 adulți și adolescenți (inclusiv 82 din studiul observațional OBS16221), cărora li s-a administrat profilaxie cu factorul VIII înainte de înrolarea la studiu, au fost alocați la administrarea de ALTUVOCT pentru profilaxia de rutină, în doză de 50 UI/kg o dată pe săptămână (QW) timp de 52 săptămâni (Brațul A). Altor 26 subiecți (inclusiv 10 din studiul observațional OBS16221), care urmau un tratament episodic (la nevoie) cu factor VIII înainte de studiu, li s-a administrat tratament episodic (la nevoie) cu ALTUVOCT în doze de 50 UI/kg timp de 26 săptămâni, urmat de profilaxia de rutină în doză de 50 UI/kg o dată pe săptămână, timp de 26 săptămâni (Brațul B). Per ansamblu, 115 subiecți au avut cel puțin un număr total de 50 zile de expunere în Brațul A și 17 subiecți au finalizat cel puțin 25 zile de expunere de profilaxie de rutină în Brațul B.

Obiectivul principal a fost rata anualizată de sângerare (RAS) în grupul A „profilaxie”, definită de numărul de sângeri sau simptome tratate cu un factor de coagulare și care îndeplinesc criteriile modificate ale Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază (ISTH).

Tabelul nr.2: Rezumatul ratei anualizate a sângerărilor (RAS) cu profilaxia cu ALTUVOCT, tratamentul la nevoie cu ALTUVOCT și după trecerea la profilaxia cu ALTUVOCT la subiecții cu vârsta ≥ 12 ani

Criteriul final de evaluare ¹	Brațul A Profilaxie ²	Brațul B La nevoie ³	Brațul B Profilaxie ³
	N = 133	N = 26	N = 26
Sângeri			
Media RAS (Î 95%) ⁴	0,71 (0,52; 0,97)	21,41 (18,81; 24,37)	0,70 (0,33; 1,49)
Mediana RAS (IQR)	0,00 (0,00; 1,04)	21,13 (15,12; 27,13)	0,00 (0,00; 0,00)
Subiecți cu zero sângeri, %	64,7	0	76,9
Sângeri spontane			
Media RAS (Î 95%) ⁴	0,27 (0,18; 0,41)	15,83 (12,27; 20,43)	0,44 (0,16; 1,20)
Mediana RAS (IQR)	0,00 (0,00; 0,00)	16,69 (8,64; 23,76)	0,00 (0,00; 0,00)
Subiecți cu zero sângeri, %	80,5	3,8	84,6
Sângeri articulare			
Media RAS (Î 95%) ⁴	0,51 (0,36; 0,72)	17,48 (14,88; 20,54)	0,62 (0,25; 1,52)
Mediana RAS (IQR)	0,00 (0,00; 1,02)	18,42 (10,80; 23,90)	0,00 (0,00; 0,00)
Subiecți cu zero sângeri, %	72,2	0	80,8

¹ Toate analizele criteriilor finale de evaluare a sângerărilor se bazează pe sângeri tratați.

² Subiecți alocați la administrarea profilaxiei cu ALTUVOCT timp de 52 săptămâni.

³ Subiecți alocați la administrarea de ALTUVOCT timp de 26 săptămâni.

⁴ Pe baza modelului binomial negativ.

RAS = rata anualizată a sângerărilor; Î = interval de încredere; IQR = interval intercvartilic, între percentila 25 și percentila 75.

În grupul A care a primit profilaxie, RAS mediană (sângeri tratați) a fost de 0,00 (interval intercuartil: 0,00 până la 1,04) și RAS medie a fost estimată la 0,71 (CI 95% [0,52; 0,97]). În conformitate cu protocolul, a fost astfel demonstrată eficacitatea profilaxiei cu efanesoctocog alfa pentru prevenirea sângerării (limita CI unilateral de 97,5% pentru RAS medie ≤ 6). Media RAS din grupul B tratați la cerere a fost de 21,41 (95% CI [18,81; 24,37]).

De asemenea, în grupul A „profilaxie”:

- 86 (64,7%) pacienți au raportat nicio sângerare tratată și 131 (98,5%) au raportat mai puțin de 5 sângeri pe an;
- RAS medie estimată pentru sângerea articulară a fost 0,51 (IC 95% [0,36; 0,72]), iar RAS medie pentru toate sângeri (tratate sau nu) a fost 1,11 (IC 95% [0,83; 1,48]).

O comparație intra-subiect (se referă la diferențele constatate la același subiect în cazul mai multor repetări ale aceluiași obiectiv) în ceea ce privește RAS în timpul profilaxiei administrate în cadrul studiului și înainte de studiu a demonstrat o reducere semnificativă statistic cu 77% a RAS în timpul profilaxiei de rutină cu ALTUVOCT, comparativ cu profilaxia cu factor VIII administrat înainte de studiu (vezi Tabelul 2).

O comparație intra-subiect (N = 26) în ceea ce privește RAS în primele 26 săptămâni de tratament la nevoie cu ALTUVOCT față de RAS în următoarele 26 săptămâni cu profilaxie săptămânală cu ALTUVOCT (Brațul B), a arătat o

reducere importantă din punct de vedere clinic a sângerărilor, de 97% pentru schema de administrare profilactică săptămânală și o creștere a numărului de subiecți cu zero sângerări de la 0 la 76,9%.

Tabelul nr.3: Comparație intra-subiect a ratei anualizate a sângerărilor (RAS) cu profilaxia cu ALTUVOCT comparativ cu profilaxia cu factor VIII administrat înainte de studiu la subiecți cu vârsta ≥ 12 ani

Criteriul final de evaluare	Profilaxia cu ALTUVOCT administrată în cadrul studiului 50 UI/kg QW (N = 78)	Profilaxia cu factor VIII aferentă asistenței medicale standard administrate înainte de studiu² (N = 78)
Perioada mediană de observație (săptămâni) (IQR)	50,09 (49,07; 51,18)	50,15 (43,86; 52,10)
Sângerări		
Media RAS (Î 95%) ¹	0,69 (0,43; 1,11)	2,96 (2,00; 4,37)
Reducerea RAS, % (Î 95%) Valoare p	77 (58; 87) < 0,0001	
Subiecți cu zero sângerări, %	64,1	42,3
Mediana RAS (IQR)	0,00 (0,00; 1,04)	1,06 (0,00; 3,74)

¹ Pe baza modelului binomial negativ.

² Studiu observațional prospectiv (OBS16221).

RAS = rata anualizată a sângerărilor; Î = interval de încredere; IQR = interval intercvartilic, între percentila 25 și percentila 75.

Eficacitate în controlul sângerărilor

În studiul efectuat la adulți și adolescenți (XTEND-1), 362 episoade hemoragice au fost tratate, în total, cu ALTUVOCT, cele mai multe survenind în timpul tratamentului la nevoie din Brațul B. Majoritatea episoadelor hemoragice au avut loc la nivelul articulațiilor. Răspunsul la prima injecție a fost evaluat de subiecți la cel puțin 8 ore după tratament. Pentru a evalua răspunsul a fost utilizată o scală de evaluare cu 4 puncte, reprezentând „excelent”, „bun”, „moderat” și „niciun răspuns”. Eficacitatea în controlul episoadelor hemoragice la subiecții cu vârsta ≥ 12 ani este rezumată în Tabelul 4. Controlul episoadelor hemoragice a fost similar în toate brațele de tratament.

Tabelul nr. 4: Rezumatul eficacității în controlul episoadelor hemoragice la subiecții cu vârsta ≥ 12 ani

Numărul de episoade hemoragice		(N = 362)
Numărul de injecții administrate pentru a trata episodul hemoragic, N (%)	1 injecție	350 (96,7)
	2 injecții	11 (3,0)
	> 2 injecții	1 (0,3)
Doza totală mediană administrată pentru a trata un episod hemoragic (UI/kg) (IQR)		50,93 (50,00; 51,85)
Numărul de injecții evaluabile		(N = 332)
Răspunsul la tratamentul unui episod hemoragic, N (%)	Excelent sau bun	315 (94,9)
	Moderat	14 (4,2)
	Niciun răspuns	3 (0,9)

Abordarea terapeutică perioperatorie a hemoragiei

Hemostaza perioperatorie a fost evaluată în cadrul a 49 intervenții chirurgicale majore la 41 subiecți (32 adulți și 9 adolescenți și copii) în cadrul studiilor de fază 3. Dintre cele 49 intervenții chirurgicale majore, 48 intervenții chirurgicale au necesitat o singură doză preoperatorie pentru a menține hemostaza în timpul intervenției chirurgicale; la 1 intervenție chirurgicală majoră efectuată în timpul profilaxiei de rutină nu a fost administrată nicio doză de încărcare preoperatorie în ziua intervenției chirurgicale sau înaintea intervenției chirurgicale. Doza mediană per injecție preoperatorie a fost de 50 UI/kg (interval 12,7-84,7). Consumul total mediu (AS) și numărul de injecții administrate în timpul perioadei perioperatorii (din ziua dinaintea intervenției chirurgicale până în ziua 14 după intervenția chirurgicală) au fost 171,85 (51,97) UI/kg, respectiv 3,9 (1,4).

Evaluarea clinică a răspunsului hemostatic în timpul intervenției chirurgicale majore a fost efectuată utilizând o scală cu 4 puncte, reprezentând „excelent”, „bun”, „moderat” și „răspuns slab/niciun răspuns”. Efectul hemostatic al ALTUVOCT a fost evaluat drept „excelent” sau „bun” în 48 din 49 intervenții chirurgicale (98%). Nicio intervenție chirurgicală nu a avut un rezultat evaluat drept „răspuns slab/niciun răspuns” sau „lipsă”.

Tipurile de intervenții chirurgicale majore evaluate au inclus proceduri ortopedice majore, cum ar fi artroplastii (înlocuirea articulațiilor genunchiului, șoldului și cotului), revizii ale protezelor articulare și artrodeza gleznei. Alte intervenții chirurgicale majore au inclus extracțiile de molar, refacerea danturii și extracția dentară, circumcizia, rezecția malformațiilor vasculare, repararea herniilor și rinoplastia/mentoplastia. Alte 25 intervenții chirurgicale minore au fost evaluate; hemostaza a fost raportată drept „excelentă” în toate cazurile disponibile.

Imunogenitate

Imunogenitatea a fost evaluată în timpul studiilor clinice cu ALTUVOCT la adulți, adolescenți și copii tratați anterior, diagnosticați cu hemofilie A severă. Dezvoltarea inhibitorilor față de ALTUVOCT nu a fost detectată în studiile clinice. În timpul studiilor clinice de fază 3 (cu o durată mediană a tratamentului de 96,3 săptămâni), 4/276 (1,4%) dintre pacienții evaluabili au dezvoltat tranzitoriu anticorpi antimedament (AAM) asociați tratamentului. Nu a fost observată nicio dovadă a impactului AAM asupra farmacocineticii, eficacității sau siguranței.

Copii și adolescenți

Profilaxie de rutină

Eficacitatea unei doze de ALTUVOCT 50 UI/kg administrate săptămânal ca profilaxie de rutină la copiii cu vârsta < 12 ani a fost evaluată conform estimării prin media RAS. În total, 74 copii (38 copii cu vârsta < 6 ani și 36 copii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani) au fost înrolați pentru a li se administra ALTUVOCT pentru profilaxia de rutină, în doză de 50 UI/kg intravenos, o dată pe săptămână, timp de 52 săptămâni. La toți cei 74 subiecți, profilaxia de rutină a dus la o medie globală a RAS (Î 95%) de 0,9 (0,6; 1,4) și o mediană a RAS (Q1; Q3) de 0 (0; 1,0) pentru hemoragiile tratate.

O analiză de sensibilitate ($N = 73$), excluzând un subiect căruia nu i s-a administrat tratamentul săptămânal de profilaxie așa cum era specificat în protocol pentru o perioadă extinsă, a arătat o RAS medie (ÎI 95%) de 0,6 (0,4; 0,9) pentru sângerările tratate [mediană (Q1; Q3) 0 (0; 1,0)]. 47 de copii (64,4%) nu au avut niciun episod hemoragic care să necesite tratament. RAS medie (ÎI 95%) pentru sângerările spontane tratate a fost de 0,2 (0; 0,3) [mediană (Q1; Q3) 0 (0; 0)]. Pentru sângerările articulare tratate, RAS medie (ÎI 95%) a fost de 0,3 (0,2; 0,6) și mediana (Q1; Q3) a fost 0 (0; 0).

Controlul hemoragiei

Eficacitatea în controlul hemoragiei la copiii cu vârsta < 12 ani a fost evaluată în studiul pediatric, excluzând un subiect căruia nu i s-a administrat tratamentul săptămânal de profilaxie, așa cum era specificat în protocol, pentru o perioadă extinsă. În total, 43 episoade hemoragice au fost tratate cu ALTUVOCT. Hemoragia s-a remis cu o singură injecție de ALTUVOCT 50 UI/kg în 95,3% dintre episoadele hemoragice. Doza totală mediană (Q1; Q3) administrată pentru a trata un episod hemoragic a fost de 52,6 UI/kg (50,0; 55,8).

Concluzii

ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) a fost evaluat în 2 studii clinice pivot, prospective, multicentrice, deschise de fază III, efectuate la pacienții cu hemofilie A severă, fără inhibitori FVIII și pretratați cu FVIII. Studiul XTEND-1 a inclus 159 de adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, iar studiul XTEND-Kids a inclus 74 de pacienți pediatrici cu vârsta sub 12 ani.

Aceste 2 studii au evaluat eficacitatea profilaxiei de rutină cu o doză săptămânală de 50 UI/kg (brațul A al studiului XTEND-1 și la toți pacienții studiului XTEND-Kids) și eficacitatea hemostatică în tratamentul episoadelor de sângerare și în timpul managementului perioperator în timpul procedurilor chirurgicale majore sau minore.

Astfel, cele 2 studii au demonstrat eficacitatea ALTUVOCT:

- În profilaxia săptămânală pe termen lung, cu o rată medie anualizată redusă a sângerării tratate (RAS) în cele 2 studii - obiectiv primar, 0,71 [95% CI: 0,52; 0,97] în XTEND-1 și 0,89 [95% CI: 0,56; 1,42] în XTEND-Kids, cu aproximativ 64% dintre pacienții tratați fără sângerare tratată raportată pe parcursul perioadei de tratament (maximum 52 de săptămâni). La starea de echilibru, a fost observată o activitate normală până la aproape normală a FVIII (> 40 UI/dL) pentru o medie de 3 până la 4 zile, după injectare. O comparație intra-individuală a RAS observată în profilaxie în timpul și înainte de studiul XTEND-1, a arătat într-un subgrup de 78 de pacienți din grupul A „profilaxie”, care fuseseră tratați anterior timp de cel puțin 6 luni cu un alt FVIII într-un studiu prospectiv observațional anterior (OBS16221), o reducere a RAS sub profilaxia cu ALTUVOCT comparativ cu profilaxia FVIII primită înainte de studiu (RR: 0,23 [IC 95%: 0,13; 0,42]; $p < 0,0001$);

- În controlul sângerării:

Între subiecții din cele 2 studii, în cadrul profilaxiei cu efanesoctocog alfa, cu o majoritate a subiecților controlată printr-o singură injecție de efanesoctocog alfa (94,2% ($n=81/86$) în brațul de profilaxie al studiului XTEND-1 și 81,3%

(n=52/64) în studiul XTEND-Kids). Acolo unde au fost disponibile informații, eficacitatea hemostatică a fost evaluată ca „bună sau excelentă” de către pacient pentru 82,2% (n=60/73) din injectări în studiul XTEND-1 și pentru 97,5% (n=39/40) în studiul XTEND-Kid.

În cazul pacienților tratați la cerere: 97,4% (n=261/268) din episoadele de sângerare au fost controlate printr-o singură injecție cu efanesoctocog alfa, iar celelalte 7 episoade au necesitat o singură injecție suplimentară. Când informațiile au fost disponibile, eficacitatea hemostatică a fost evaluată ca „bună sau excelentă” de către pacient pentru 98,4% (n=251/255) din injectări.

- În managementul perioperator, răspunsul hemostatic la profilaxia preoperatorie în chirurgia majoră a fost considerat excelent de către investigator pentru toate intervențiile evaluate (n=12 în XTEND-1 și n=2 în XTEND-Kids).
- Cele mai frecvente evenimente adverse în ambele studii clinice au fost cefaleea și artralgia. Profilul de toleranță pare similar indiferent de grupele de vârstă. Nu au fost detectați inhibitori (formarea de anticorpi neutralizanți ai factorului VIII este o complicație cunoscută în abordarea terapeutică a persoanelor cu hemofilie A) și nu au existat efecte adverse grave, cum ar fi reacții alergice sau evenimente tromboembolice în timpul acestor studii pivot.
- Aceste rezultate de eficacitate par să fie confirmate de datele preliminare din studiul de extensie deschis (studiul XTEND-ed). Până la data cut-off, 17.01.2023, nu au fost raportate cazuri de inhibitori sau reacții alergice grave și 3 pacienți au raportat un total de 5 evenimente trombotice (3 la același pacient).

Limitări:

- Design-ul nerandomizat al studiilor și absența unui braț de control, care limitează nivelul rezultatelor măsurate în absența luării în considerare a evoluției naturale a bolii, a regresiei la efectul mediu și a efectului placebo.
- Studiu deschis - o sursă de părtinire, în special pentru evaluarea obiectivelor finale parțial subiective sau declarative, cum ar fi ratele de sângerare și calitatea vieții.
- Este regretabilă absența unui studiu de comparație directă, întrucât studiile necontrolate nu pot disocia efectul specific al tratamentului de cele legate de studiu (efectul placebo, efectul de observație Hawthorne, regresia la efectul mediu) și posibila selecție a eșantionului.
- Deși nu au fost raportate cazuri de inhibitor în timpul celor două studii pivot și al studiului de extensie, acest risc potențial nu poate fi exclus, mai ales că acest nou FVIII conține două domenii XTEN pentru care există foarte puțină experiență de utilizare clinică.
- Activitatea FVIII tranzitorie > 150 UI/dL (limita fiziologică superioară) a fost observată la mulți pacienți în momente diferite în studiile XTEND-1 și XTEND-Kids și anume la 69% (n=109/159) dintre adulți și adolescenți și la 52% (n=38/73) dintre copiii sub 12 ani. Majoritatea acestor adulți și adolescenți au avut mai mult de un rezultat crescut a activității FVIII. Au fost de asemenea observate și nivele foarte ridicate ale FVIII (> 200 UI/dL). Deși niciun eveniment trombotic nu poate fi considerat atribuibil unui nivel crescut al FVIII, EPAR menționează că există incertitudini cu privire la impactul acestor nivele tranzitorii crescute de FVIII asupra riscului de evenimente tromboembolice, în

special la pacienții în vârstă și la cei cu boli cardiovasculare. EPAR menționează, de asemenea, că există incertitudini cu privire la impactul timpului de înjumătățire prelungit asupra acestui risc potențial crescut.

Calculul costurilor terapiei

Profilaxie: Conform RCP, doza recomandată pentru profilaxia de rutină la adulți, adolescenți și copii este de 50 UI/kg de ALTUVOCT, administrată o dată pe săptămână.

Pentru un adult bărbat cu o greutate medie $G = 89,5$ kg (4) sunt necesare 4475 UI/săptămână, costul anual al terapiei fiind de 1.599.581,88 lei $([27287,92 + 3473,27] \times 52 \text{ săpt.})$.

Nu există date disponibile despre frecvența administrării dozelor de ALTUVOCT pentru tratamentul episoadelor hemoragice și în cazul intervențiilor chirurgicale pentru o perioadă de timp de 1 an, în contextul administrării acestui tratament în intervenții de scurtă durată, în funcție de necesitățile fiecărui pacient (vezi tabelul nr.1).

2. PUNCTAJ

Tabelul nr. 5. - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

Criteriu	Punctaj
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE, sau dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune, sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din 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.	0
TOTAL	70

3. CONCLUZII

- Hemofilia A reprezintă o boală hemoragică genetică constituțională cu transmitere recesivă legată de cromozomul X și care constă într-o deficiență a factorului VIII de coagulare. Se caracterizează în principal prin hemoragii spontane articulare (hemartroză) și musculare (hematoame) sau sângerări prelungite în urma unui traumatism. Această patologie este în general gravă și poate pune viața pacienților în pericol.
- Cele 2 studii pivot (XTEND-1 și XTEND-Kids) demonstrează o eficacitate relevantă din punct de vedere clinic pentru ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) în profilaxia săptămânală pe termen lung, cu o rată medie anualizată a sângerărilor tratate mai mică de 1, precum și în managementul episoadelor hemoragice și tratamentul perioperator.
- ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) este un tratament de substituție de primă linie în scop curativ și preventiv, în același mod ca și alternativele disponibile (vezi protocoalele terapeutice prezentate mai sus), în absența unor date clinice de comparație directă care să permită evaluarea beneficiului ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) prin raportare la aceste terapii.

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI EFANESOCOTOCOGUM ALFA pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **include condiționată** 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, P6.1: Hemofilie și talasemie.*

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI EFANESOCOTOCOGUM ALFA și DC ALTUVOCT 250 UI; 500 UI; 1000 UI; 2000 UI; 3000 UI; 4000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, pentru indicația terapeutică „*Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII). ALTUVOCT poate fi utilizat la toate grupele de vârstă*”.



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

Referințe bibliografice:

1. RCP ALTUVOCT: ALTUVOCT, INN-efanesoctocog alfa
2. EPAR ALTUVOCT: H-5968-AR-en revised
3. WF Treatment Guidelines 3ed ENG
4. WorldData.info: <https://www.worlddata.info/average-bodyheight.php>

Raport finalizat în data de: 31.03.2025

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