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: VONICOG ALFA

INDICAȚIA: ***la adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) cu boala von Willebrand (BVW), când tratamentul cu desmopresină (DDAVP) în monoterapie este ineficace sau nu este indicat pentru:***

- tratarea hemoragiei și a sângerărilor chirurgicale;

- prevenirea sângerărilor chirurgicale.

VEYVONDI nu trebuie utilizat în tratamentul hemofiliei A.

Data depunerii dosarului	**28.03.2022**
Numărul dosarului	**4389**

PUNCTAJ: 0

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**:** VONICOG ALFA

1.2. DC: VEYVONDI 650 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă,

VEYVONDI 1300 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

1.3. Cod ATC**:** B02BD10

1.4. Data eliberării APP: 31 August 2018

1.5. Deținătorul de APP: Baxalta Innovations GmbH - Austria

1.6. Tip DCI: DCI Nou

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

Forma farmaceutică	pulbere și solvent pentru soluție injectabilă	
Concentraţia	650 UI	1300 UI
Calea de administrare	i.v.	
Mărimea ambalajului	1 flacon pulbere și solvent pentru soluție injectabilă	

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr.443/2022:

Denumire Comercială : VEYVONDI	**650 UI**	**1300 UI**
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	3423,36 lei	6775,89 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (1 flacon)	3423,36 lei	6775,89 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

Indicaţia terapeutică

VEYVONDI este indicat la adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) cu boala von Willebrand (BVW), când tratamentul cu desmopresină (DDAVP) în monoterapie este ineficace sau nu este indicat pentru

- tratarea hemoragiei și a sângerărilor chirurgicale;
- prevenirea sângerărilor chirurgicale.

VEYVONDI nu trebuie utilizat în tratamentul hemofiliei A.

Doze și mod de administrare

Tratamentul bolii von Willebrand (BVW) trebuie efectuat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea afecţiunilor hemostatice.

Doze

Dozele și frecvența administrării trebuie individualizate conform evaluării clinice și în funcție de greutatea pacientului, de tipul și severitatea episoadelor de hemoragie/intervenției chirurgicale și pe baza monitorizării determinărilor clinice și de laborator adecvate. Doza stabilită în funcție de greutatea corporală poate necesita ajustare la pacienții subponderali și supraponderali.

În general, 1 UI/kg (FVW:RCo/VEYVONDI/vonicog alfa) crește concentrația plasmatică a FVW:RCo cu 0,02 UI/ml (2%).

Hemostaza nu poate fi realizată până când activitatea factorului VIII de coagulare (FVIII:C) nu este de cel puțin 0,4 UI/ml (≥ 40% din activitatea normală). În funcție de concentrația inițială de FVIII:C a pacientului, o singură perfuzie cu FVWr va duce, la majoritatea pacienților, la o creștere de peste 40% a activității FVIII:C endogen în decurs de 6 ore și va duce la menținerea acestei concentrații până la 72 de ore după perfuzie. Doza și durata tratamentului depind de starea clinică a pacientului, tipul și severitatea hemoragiei și concentrațiile de FVF: RCo și FVIII: C. În cazul în care concentrația inițială plasmatică de FVIII:C a pacientului este < 40% sau este necunoscută și în toate situațiile în care trebuie realizată o corecție rapidă a hemostazei, cum ar fi tratamentul unei hemoragii acute, în cazul unui traumatism sever sau în intervenții chirurgicale de urgență, este necesar să se administreze, odată cu prima perfuzie cu VEYVONDI, un produs cu factor VIII recombinant, pentru a obține o concentrație plasmatică hemostatică de FVIII:C.

Cu toate acestea, dacă nu este necesară o creștere imediată a FVIII:C sau dacă concentrația inițială a FVIII:C este suficientă pentru a asigura hemostaza, medicul poate decide să nu administreze concomitent FVIIIr la prima perfuzie cu VEYVONDI.

În cazul hemoragiilor majore sau în intervențiile chirurgicale majore care necesită perfuzii repetate și frecvente, se recomandă monitorizarea concentrației de FVIII:C, pentru a decide dacă este necesară administrarea ulterioară de FVIIIr pentru a evita creșterea excesivă a FVIII:C.

<u>Tratamentul episoadelor hemoragice (tratament la nevoie)</u>

Începerea tratamentului

Prima doză de VEYVONDI trebuie să fie de 40 până la 80 UI/kg greutate corporală. Trebuie atinse concentrații de înlocuire de FVW:RCo > 0,6 UI/ml (60%) și FVIII:C > 0,4 UI/ml (40%). Instrucțiunile de stabilire a dozelor în tratamentul hemoragiilor minore și majore sunt prezentate în Tabelul 1.

VEYVONDI trebuie administrat cu factorul VIII recombinant dacă concentrația de FVIII:C este < 40%, sau dacă este necunoscută, pentru a controla hemoragia. Doza de FVIIIr trebuie calculată în funcție de diferența dintre

concentrația plasmatică inițială de FVIII:C și concentrația maximă dorită de FVIII:C, pentru a atinge o concentrație plasmatică corespunzătoare de FVIII:C, în funcție de recuperarea medie aproximativă de 0,02 (UI/ml)/(UI/kg). Trebuie administrată doza completă de VEYVONDI, urmată de FVIIIr în decurs de 10 minute.

Calcularea dozei:

doză VEYVONDI [UI] = doză [UI/kg] x greutate [kg]

Perfuzii ulterioare:

O doză ulterioară de 40 UI până la 60 UI/kg de VEYVONDI trebuie perfuzată la 8 până la 24 ore, conform intervalelor de administrare a dozelor din Tabelul 1, sau atâta timp cât este adecvat din punct de vedere clinic. În cazul episoadelor majore de sângerare, mențineți concentrațiile minime ale FVW: RCo peste 50% atât timp cât este necesar.

Pe baza experienței din studiile clinice, odată ce FVW a fost înlocuit, concentrațiile endogenice de FVIII vor rămâne normale sau aproape normale, atâta timp cât VEYVONDI este administrat în continuare.

Tabelul 1

Recomandări pentru stabilirea dozelor în tratamentul hemoragiilor minore și majore

Hemoragie	Doză inițială [a] (UI FVW:RCo/kg greutate corporală)	Doză ulterioară
Minoră (de exemplu epistaxis, sângerări orale, menoragie)	40 până la 50 UI/kg	40 până la 50 UI/kg la fiecare 8 până la 24 ore (sau atâta timp cât este considerat necesar din punct de vedere clinic)
Majoră [b] (de exemplu epistaxis sever sau refractar, menoragie, sângerare gastrointestinală, traumatisme ale sistemului nervos central, hemartroză sau hemoragie traumatică)	50 până la 80 UI/kg	40 până la 60 UI/kg la fiecare 8 până la 24 ore timp de aproximativ 2-3 zile (sau atâta timp cât este considerat necesar din punct de vedere clinic)

[a] Dacă este administrat FVIIIr, consultați prospectul FVIIIr pentru instrucțiuni referitoare la reconstituire și administrare.
[b] O hemoragie ar putea fi considerată majoră dacă este necesară sau ar putea fi indicată o transfuzie de masă eritrocitară sau dacă hemoragia apare într-un loc anatomic critic (de exemplu, hemoragie intracraniană sau gastrointestinală).

Prevenirea sângerării/hemoragiei și tratamentul în caz de intervenție chirurgicală electivă

Înaintea intervențiilor chirurgicale:

La pacienții cu nivele inadecvate de FVIII, trebuie administrată o doză de 40-60 UI/kg VEYVONDI cu 12-24 ore înainte de începerea intervenției chirurgicale elective (doză pre-operatorie), pentru a asigura nivelurile endogenice pre-operatorii FVIII de cel puțin 0,4 UI/ml pentru intervențiile chirurgicale minore și de cel puțin 0,8 UI/ml pentru intervențiile chirurgicale majore.

Pentru prevenirea sângerării excesive în caz de intervenție chirurgicală electivă, cu 3 ore înainte de începerea oricărei proceduri chirurgicale, trebuie evaluată concentrația FVIII:C. În cazul în care concentrațiile FVIII:C sunt la nivelul țintă recomandat de:

- cel puțin 0,4 UI/ml pentru intervențiile chirurgicale minore și în sfera orală și
- cel puțin 0,8 UI/ml pentru intervențiile chirurgicale majore, trebuie administrată o doză de VEYVONDI în monoterapie cu 1 oră înainte de procedură.

În cazul în care concentrațiile de FVIII:C nu sunt la nivelul țintă recomandat, FVIIIr trebuie administrat concomitent cu vonicog alfa pentru a crește nivelurile de FVW:RCo și FVIII:C, cu 1 oră înainte de procedură. Consultați **Tabelul 2** pentru concentrațiile țintă recomandate de FVIII:C. Această doza depinde de nivelurile de FVW și FVIII ale pacientului, de tipul și de severitatea sângerării anticipate.

Tabelul 2

Concentrațiile plasmatice țintă maxime recomandate pentru FVW:RCo și FVIII:C care trebuie atinse înainte de intervenția chirurgicală pentru prevenirea sângerării excesive în timpul și după intervenția chirurgicală

Tipul intervenției chirurgicale	Concentrația plasmatică țintă maximă FVW:RCo	Concentrația plasmatică țintă maximă FVIII:C [a]	Calculul dozei de FVWr (de administrat cu 1 oră înainte de intervenția chirurgicală) (UI FVW:RCo necesare)

Minoră	0,50 – 0,60 UI/ml	0,40 – 0,50 UI/ml	Δ[b] FVW:RCo x GC (kg) /RI [c]
Majoră	1 UI/ml	0,80 - 1 UI/ml	Δ[b] FVW:RCo x GC (kg) /RI [c]

[a] Poate fi necesară administrarea unor doze suplimentare de FVIIIr pentru a atinge concentrațiile plasmatice țintă maxime de FVIII:C. Instrucțiunile de dozare trebuie să se facă pe baza RI.

[b] Δ = Concentrația plasmatică țintă maximă FVW:RCo – concentrația plasmatică inițială FVW:RCo

[c] RI = Recuperare incrementală determinată pentru subiect. Dacă RI nu este disponibilă, luați în considerare o RI de 0,02 UI/dl per UI/kg.

În timpul și după intervenția chirurgicală:

După începerea procedurii chirurgicale, trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice ale FVW:RCo și FVIII:C, iar regimul de substituție intra- și postoperator trebuie individualizat în funcție de rezultatele farmacocinetice, intensitatea și durata necesității realizării hemostazei și standardele de îngrijire ale instituției. În general, frecvența de administrare a VEYVONDI pentru substituția postoperatorie poate varia de la două administrări pe zi până la o administrare la 48 de ore. Consultați Tabelul 3 pentru recomandările de tratament pentru dozele de întreținere ulterioare.

Tabelul 3

Concentrații plasmatice țintă recomandate ale FVW:RCo și FVIII:C și durata minimă a tratamentului pentru dozele de întreținere ulterioare pentru prevenirea sângerărilor excesive după intervenția chirurgicală

Tipul intervenției chirurgicale	FvW:RCo Concentrația țintă plasmatică minimă		FVIII:C Concentrația țintă plasmatică minimă		Durata minimă a tratamentului	Frecvența administrării
	Până la 72 ore după intervenția chirurgical ă	După 72 ore după intervenția chirurgical ă	Până la 72 ore după intervenția chirurgical ă	După 72 ore după intervenția chirurgical ă		
Minoră	≥ 0,30 UI/ml	-	> 0,40 UI/ml -		48 ore	La fiecare 12-24 ore / din două în două zile
Majoră	> 0,50 UI/ml	> 0,30 UI/ml	> 0,50 UI/ml	> 0,40 UI/ml	72 ore	La fiecare 12-24 ore / din două în două zile

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea VEYVONDI la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

VEYVONDI se administrează intravenos. Înainte de administrare, medicamentul reconstituit trebuie inspectat vizual.

Rata de administrare trebuie să fie suficient de lentă pentru a asigura confortul pacientului, până la maxim 4 ml/minut. Pacientul trebuie monitorizat pentru orice reacție imediată. Dacă apare orice reacție, cum ar fi tahicardia, care ar putea fi legată de administrarea produsului, rata de perfuzare trebuie redusă sau oprită în funcție de starea clinică a pacientului. Atunci când se consideră necesară administrarea concomitentă de FVWr și FVIIIr, acestea pot fi amestecate în prealabil într-o singură seringă, pentru a obține doza corespunzătoare. Conținutul fiecărui flacon de FVWr și respectiv FVIIIr poate fi tras într-o singură seringă, utilizând un dispozitiv de reconstituire neutilizat separat.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 4, cod (BD01D): HEMOFILIA A şi B şi BOALA VON WILLEBRAND

II. BOALA VON WILLEBRAND

Definiţie

Boala von Willebrand (BVW) este cea mai frecventă coagulopatie congenitală, care poate fi transmisă autosomal dominant sau recesiv, şi care este definită prin sinteza cantitativ redusă (tipul 1 şi 3 al bolii) sau calitativ anormală (tipul 2 de boală) a factorului von Willebrand (FvW). Datorită faptului că gena care comandă producerea acestui factor în organism se situează pe braţul scurt al cromozomului 12, boala se manifestă atât la bărbaţi, cât şi la femei, cu o frecvenţă mai mare a simptomatologiei la sexul feminin. Factorul von Willebrand este una dintre cele mai mari glicoproteine din organism, fiind sintetizat în celulele endoteliale şi în megakariocite. Are un rol foarte important atât în hemostaza primară prin favorizarea aderării trombocitelor la peretele vascular lezat, cât şi în hemostaza secundară, prin transportul şi stabilizarea factorului VIII în torentul circulator sanguin. De aceea, în boala von Willebrand, deşi Factorul VIII este produs în cantitate normală, deficitul/absenţa factorului von Willebrand determină distrugerea rapidă a factorului VIII în circulaţia sanguină.

Transmiterea bolii poate fi:

- Autozomal dominanta (tipul 1; subtipurile 2A, 2B şi 2M)
- Autozomal recesivă (tipul 3, subtipul 2N şi o variantă rară a subtipului 2A (IIC))

Clasificarea BVW

Clasificarea BVW (Sadler et al. 2006), conform Grupului de lucru pentru boala von Willebrand din cadrul Societăţii Internaţionale de Tromboză şi Hemofilie (ISTH), distinge trei tipuri principale ale BVW: tipurile 1 şi 3 includ defectele cantitative ale FVW, iar tipul 2 defectele calitative ale acestuia.

Tipul bolii von Willebrand		Caracteristică
1 (60 - 80% din cazuri, autozomal dominant)		Lipsa parţială a FVW, defect cantitativ
2 (15 - 30% din cazuri)		Defecte calitative ale FVW
	2A	Adeziune trombocitară redusă dependentă de FvW, asociată cu absenţa selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand)
	2B	Afinitate crescută a FVW pentru receptorul GPIb al trombocitelor
	2M	Adeziune trombocitară redusă dependentă de FvW care nu este asociată cu absenţa selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand)
	2N	Capacitate semnificativ redusă de legare a FVIII
3 (1 - 5% din cazuri, autozomal recesiv)		Lipsa totală a FVW
Tipul plachetar al BVW		Trombocitopatie "de tip plachetar", receptorul GPIb al trombocitelor leagă puternic HMWM-urile (multimerii mari ai factorului von Willebrand).

Tabloul clinic al BVW

Gravitatea episoadelor hemoragice variază de la forme uşoare până la forme severe cu risc vital, mai ales la pacienţii cu tipul 3 de boală. Localizările cele mai frecvente sunt la nivelul mucoaselor (epistaxis, hemoragii gastro-intestinale, gingivale după extracţii dentare). Meno-metroragiile sunt des întâlnite la femei, care pot necesita asocierea pe termen

lung a tratamentului substitutiv hemostatic, cu suplimente de fier şi contraceptive orale. Mai rar, pacienţii pot prezenta hematurie sau hemartroze.

Diagnosticul BVW

Pentru diagnosticul bolii von Willebrand se efectuează o serie de teste succesive prin care se confirmă diagnosticul (PT, APTT, antigenul factorului von Willebrand, factor VIII).

TRATAMENTUL SUBSTITUTIV ÎN BOALA VON WILLEBRAND

1) Obiective:

- oprirea sângerării
- profilaxia sângerărilor în cazurile severe de hemoragie (tipul 3 de boală)
- profilaxia sângerărilor în cazul intervenţiilor chirurgicale şi al recuperării fiziokinetoterapie sau după episoadele hemoragice cu risc vital, indiferent de localizare.

2) Criterii de includere:

Pentru tratamentul "on demand":

- episoade uşoare de hemoragie care nu au răspuns la tratamentul cu DDAVP, indiferent de tipul bolii von Willebrand şi de vârstă
- episoade moderate sau severe de hemoragie, indiferent de tipul bolii von Willebrand şi de vârstă.

Pentru tratamentul profilactic:

- tratament profilactic de lungă durată cu un concentrat cu conţinut de FVIII/FVW: 20 - 30 UI/kgc de două - trei ori pe săptămână, la pacienţii cu formă severă de boală, cu vârsta sub 18 ani şi cei peste 18 ani care au beneficiat anterior de profilaxie
- **tratament profilactic de scurtă durată cu un concentrat cu conţinut de FVIII/FVW înainte, intra- şi post-intervenţii sângerânde (ortopedice, chirurgicale, stomatologice)**
- tratament profilactic de scurtă durată cu un concentrat cu conţinut de FVIII/FVW în perioada fiziokinetoterapiei recuperatorii

3) Produse utilizate:

- Concentrate derivate plasmatic sau recombinante care conţin FVIII şi FvW cu raport FvW/FVIII ≥ 0,91 ± 0,2

4) Doze utilizate

Tratamentul bolii von Willebrand cu concentrate FVIII/FVW în cantitate crescută

Tratament	Doza (UI/kgc)	Frecvenţa administrărilor	Obiectiv
Sângerări spontane	20 - 30	doza unică pe zi	FVIII: C > 30% până la vindecare
Extracţii dentare	20 - 30	doză unică pe zi	FVIII: C > 30% cel puţin 1 - 3 zile
Intervenţii chirurgicale uşoare	30 - 50	doză unică pe zi	FVIII: C > 30% până la vindecarea completă a plăgii
Intervenţii chirurgicale majore	40 - 60	doză unică pe zi	FVIII: C > 50% până la vindecarea completă a plăgii

Abordarea terapeutică în cazul femeilor cu boala von Willebrand în timpul sarcinii, naşterii şi perioadei post-partum:

Nivelul FVIII/FVW variază diferit în timpul sarcinii şi în perioada post-partum, depinzând inclusiv de tipul bolii von Willebrand, după cum urmează:

• Având în vedere faptul că în timpul sarcinii are loc o creştere a nivelului de FVIII/FVW, sângerările în această perioadă sunt extreme de rare pentru tipul 1 şi 2 al bolii. Totuşi, valorile trebuie monitorizate periodic, mai ales în ultimele 10 zile înainte de naştere. Dacă nivelul de FVIII > 50% riscul de sângerare post-partum este minim, iar dacă este < 20% există o probabilitate mare de sângerare.

• Pentru pacientele cu forma severă de boala von Willebrand (tipul 3) nu există modificări semnificative ale nivelului de FVIII/FVW în timpul sarcinii.

• Pentru subtipul 2B al bolii, trombocitopenia se poate agrava în timpul sarcinii.

• În primele 3 - 10 zile ale perioadei postpartum nivelul de FVW scade foarte rapid, cu risc major de sângerare, de aceea lăuzele cu boala von Willebrand necesită monitorizare intraspitalicească timp de 7 - 10 zile post-partum. Ca urmare, este foarte importantă menţinerea unor nivele plasmatice de FVIII/FvW de > 50% atât antepartum, cât şi post-partum cel puţin 7 - 10 zile.

5) Monitorizarea tratamentului

• monitorizarea lunară, clinic şi paraclinic, a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular la pacienţii cu forme severe

• monitorizarea periodică, clinic şi paraclinic, a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular la ceilalţi pacienţi, în funcţie de fenotipul bolii

• monitorizarea dezvoltării anticorpilor inhibitori.

6) Criterii de schimbare a tratamentului

• reacţii de hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• apariţia inhibitorilor anti-FVIII/FVW

OBSERVAŢII FINALE

1. Cine prescrie medicaţia

- Medicii prescriptori sunt: medicii cu specialitatea, hematologie pediatrie sau medicină internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog.

2. Unde se face prescripţia

- Prescrierea medicamentelor de substituţie specifice acestor afecţiuni se face în unităţile sanitare nominalizate pentru derularea PN de hemofilie, cu îndeplinirea criteriilor minimale şi anume, în condiţii de:

- spitalizare continuă
- spitalizare de zi sau ambulator de specialitate.

3. Pe ce durată de timp se poate face prescripţia

În cazul pacienţilor care nu beneficiază de profilaxie continuă/intermitentă, care pot prezenta eventuale episoade hemoragice uşoare sau moderate, se poate elibera medicaţia substitutivă corespunzătoare pentru 2 - 3 zile la domiciliu, cu obligativitatea revenirii la medicul curant pentru reevaluare, cu posibilitatea prelungirii tratamentului la nevoie.

Tratamentul profilactic (de lungă sau scurtă durată) se poate elibera la domiciliu pentru o perioadă de maxim 3 luni, numai în cazurile în care există o colaborare între medicul de familie al pacientului şi medicul specialist curant (pediatru/hematolog/medic de medicină internă atestat). În această situaţie, medicul curant are obligativitatea monitorizării clinice la domiciliu a pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie şi comunicarea către medicul specialist a situaţiei pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie. Condiţia este dovedirea tratamentului (prin returnarea flacoanelor folosite, respectiv prin aplicarea în Caietul de Monitorizare al Bolnavului hemofilic al etichetei de identificare a preparatului utilizat, sau altele).

4. Unde se face administrarea tratamentului

Tratamentul poate fi administrat în orice unitate sanitară sau la domiciliu de către tutorele legal sau personalul medical instruiţi în cazul copiilor mici, sau chiar de către pacient în cazul copiilor mari, adolescenţilor/adulţilor instruiţi.

2. PRECIZĂRI DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a depus dosarul de evaluare a medicamentului cu DCI Vonicog alfa pentru indicația amintită la punctul 1.9, solicitând aplicarea criteriilor de evaluare conform tabelului nr. 7 din legislația curentă. Conform prevederilor OMS nr. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din data

de 31.07.2020 criteriile tabelului nr. 7 pot fi aplicate pentru situațiile în care: ”*DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*”.

În acest context, DETM subliniază următoarele :

I. Aspecte legislative:

1) **definiţia comparatorului**, conform OMS 1353/2020, Anexa 1, Art.1, lit. c) :

“c) ***comparator*** *-* ***un medicament aferent unei DCI care se află în Lista*** *cuprinzând denumirile commune 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”,*

2) **prevederile legislative care vizează consultările științifice dintre ANMDMR și MS**:

”24[1].) ANMDMR se consultă cu comisiile de specialitate din cadrul Ministerului Sănătăţii şi ia în considerare opiniile acestora, în limitele prevederilor legale în vigoare, în următoarele situaţii:*

a) atunci când punctul de vedere al ANMDMR este diferit de cel al deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă cu privire la alegerea comparatorului;

b) în vederea validării populaţiei eligibile, conform documentului depus de către DAPP, pentru calculul impactului bugetar;

c) pentru poziţionarea medicamentului în strategia terapeutică.

Opinia comisiei de specialitate comunicată către ANMDMR va fi însoţită de referinţele bibliografice care susţin fundamentarea opiniei.”

II. Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 4, cod (BD01D): HEMOFILIA A şi B şi BOALA VON WILLEBRAND, II. BOALA VON WILLEBRAND, conform OMS/CNAS 564/499/2021, actualizat, Anexa nr. 2, produsele utilizate în tratamentul substitutiv al bolii von Willebrand: *”Concentrate derivate plasmatic sau recombinante care conţin FVIII şi*

FvW cu raport FvW/FVIII ≥ 0,91 ± 0,2" aferente poziției 5, programul P6.1: Hemofilie şi talasemie, din HG 720/2008 actualizat:

P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever		
P6.1: Hemofilie și talasemie		
1.	Moroctocog alfa**	B02BD02
2.	Octocog alfa**	B02BD02
3.	Complex de antiinhibitori ai coagulării**	B02BD03
4.	Factor IX de coagulare**	B02BD04
5.	Factor VIII de coagulare și Factor Von Willebrand**	B02BD06

În România, următorul DCI este rambursat si are protocol de prescriere pentru boala von Willebrand: ***"FACTOR VIII DE COAGULARE SI FACTOR VON WILLEBRAND"*** *cu* DC: HAEMATE P 500 UI FVIII/1200 UI FVW, WILATE 500 UI FVW/500 UI FVIII, WILATE 1000 UI FVW/1000 UI FVIII.

Indicațiile conform RCP-urilor pentru medicamentele amintite anterior sunt următoarele:

HAEMATE P: *Boala Von Willebrand (BVW): Profilaxia şi tratamentul hemoragiilor sau sângerărilor în urma intervenţiilor chirurgicale, când tratamentul cu desmopresin în monoterapie (DDAVP) este ineficace sau contraindicat.*

WILATE: *Boala Von Willebrand (BVW): Profilaxia şi tratamentul hemoragiei sau sângerării în cazul intervenţiilor chirurgicale la pacienţii cu boala von Willebrand (BVW), atunci când tratamentul în monoterapie cu desmopresină (DDAVP) este ineficace sau contraindicat.*

Conform protocolului terapeutic al Bolii von Willebrand sunt stabilite următoarele *criterii de includere*:

Pentru tratamentul "on demand":

- episoade uşoare de hemoragie care nu au răspuns la tratamentul cu DDAVP, indiferent de tipul bolii von Willebrand şi de vârstă,
- episoade moderate sau severe de hemoragie, indiferent de tipul bolii von Willebrand şi de vârstă.

Pentru tratamentul profilactic:

- tratament profilactic de lungă durată cu un concentrat cu conţinut de FVIII/FVW: 20 - 30 UI/kgc de două - trei ori pe săptămână, la pacienţii cu formă severă de boală, cu vârsta sub 18 ani şi cei peste 18 ani care au beneficiat anterior de profilaxie,
- **tratament profilactic de scurtă durată cu un concentrat cu conţinut de FVIII/FVW înainte, intra- şi post-intervenţii sângerânde (ortopedice, chirurgicale, stomatologice),**

- tratament profilactic de scurtă durată cu un concentrat cu conţinut de FVIII/FVW în perioada fiziokinetoterapiei recuperatorii.

În concluzie, DETM a identificat un comparator în Listă pentru medicamentul supus evaluării cu DCI Vonicog alfa, având aceeași indicaţie aprobată şi care se adresează aceluiaşi segment populaţional, cu DCI: „FACTOR VIII DE COAGULARE SI FACTOR VON WILLEBRAND".

III. Identificarea de alternative terapeutice de către experții francezi și englezi conform rapoartelor de evaluare a DCI Vonicog alfa cu indicația amintită la punctul 1.9., publicate pe site-urile instituțiilor de reglementare în domeniul evaluărilor tehnologiilor medicale din Franța și UK:

HAS

*Luând în considerare datele clinice disponibile care să demonstreze eficacitatea Veyvondi în boala von Willebrand, obținute de la un număr mic de pacienți și absența unui studiu clinic care să compare eficacitatea si toleranța față de alternativele terapeutice, Comitetul consideră că Veyvondi **nu aduce un beneficiu terapeutic** adițional în strategia terapeutică a bolii Willebrand care include comparatorii (specialități ce conțin FvW singular sau în combinații: Wilfactin, Wilstart, Voncento și Eqwilate).*

Locul în strategia terapeutică:

Tratamentul de substituție cu factorul von Willebrand (FvW) face parte din managementul pacienţilor cu boala von Willebrand la care desmopresina este ineficientă sau contraindicată, adică în principal în cazul bolii de tip 2 și 3, dar și pentru unii pacienți cu boala von Willebrand tip 1 (mai puțin de 10%).

Administrat intravenos, factorul von Willebrand se leagă de factorul VIII endogen și îi previne degradarea rapidă prin stabilizarea acestuia. Administrarea numai a factorului von Willebrand normalizează nivelurile FVIII:C cu o întârziere de câteva ore după prima injecție. Administrarea unui preparat care conține un concentrat de FvW+FVIII normalizează nivelul FVIII:C imediat după prima perfuzie. În formele severe ale bolii von Willebrand tip 3 (cu mai puțin de 5% FVIII) și tip 2 (cu nivel bazal al factorului VIII < 40%), tratamentul inițial al unui episod hemoragic sau chirurgical (mai ales dacă este neprogramat) se bazează pe administrarea concomitentă de FVIII și FvW. Injecțiile ulterioare pentru același episod sau în caz de profilaxie sau la pacienți cu niveluri bazale suficiente de FVIII, teoretic necesită doar factorul von Willebrand. In caz de sângerări recurente ale mucoasei sau articulațiilor, tratamentul profilactic cu un concentrat de factor von Willebrand este în general indicată. Utilizarea profilactică face posibilă în practică, prevenirea accidentelor hemoragice, uneori observate frecvent în tipul 3, în principal hemartroze sau hemoragii gastrointestinale și pentru anumite subtipuri 2, în principal hemoragii digestive.

Locul lui VEYVONDI în strategia terapeutică

VEYVONDI, o specialitate bazată numai pe FvW recombinant, reprezintă un ***tratament de linia a doua*** *în tratamentul hemoragiilor și sângerărilor de origine chirurgicală sau pentru prevenirea sângerărilor induse chirurgical la pacienții adulți cu boală von Willebrand, când desmopresina este ineficientă sau nu este indicată.*

Este de notat că VEYVONDI nu a fost evaluat și prin urmare, nu deține autorizație de punere pe piață pentru profilaxia pe termen lung a sângerărilor.

NHS

Criterii de autorizare. Criteriile de eligibilitate a pacientului :

Vonicog alfa va fi prescris în mod obișnuit pentru tratamentul hemoragiei și sângerării chirurgicale sau prevenirea sângerării chirurgicale, la adulții (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu un diagnostic confirmat de *BVW*, în următoarele circumstanțe:

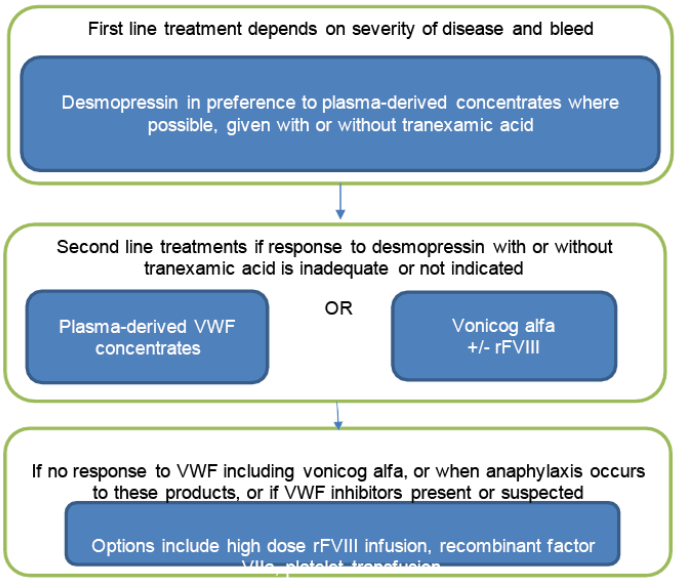
• când desmopresina cu sau fără tratament cu acid tranexamic este ineficient sau nu este indicat (pe baza practicii clinice din Marea Britanie); ȘI

• când nivelurile de activitate ale FvW sunt <50 UI/dl (vezi ghidurile Societății Britanice de Hematologie privind diagnosticul și managementul bolii von Willebrand 2014) SAU diagnosticul este *BVW* de tip 2N; ȘI

• nu există dovezi de anticorpi inhibitori ai FvW.

Vonicog alfa va fi disponibil ca tratament de linie a doua, administrat atunci când tratamentul cu desmopresină și acid tranexamic sunt ineficiente sau nu sunt indicate.

FvW derivat din plasmă este standardul actual de îngrijire de a doua linie și va rămâne o alegere de tratament în acest moment al căii de tratament. În prezent, nu există dovezi din studiile clinice că vonicog alfa are un avantaj suplimentar față de concentratul FvW derivat din plasmă. Atunci când se consideră adecvat mai mult de un produs, trebuie ales produsul cu cel mai mic cost global de achiziție pentru a controla o sângerare (ținând cont de costul administrării concomitente cu factorul recombinant 8 (rFVIII), acolo unde este necesar).



3. PUNCTAJ

Întrucât orice evaluare realizată conform criteriilor menționate în tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 actualizat trebuie să se finalizeze cu un punctaj, în baza căruia se acordă Decizia Președintelui ANMDMR cu privire la rambursarea medicamentului evaluat, DETM consideră că punctajul obținut în acest caz este zero.

4. CONCLUZII

Conform OMS nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în OMS nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu **DCI Vonicog alfa** având indicația ,, ***VEYVONDI este indicat la adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) cu boala von Willebrand (BVW), când tratamentul cu desmopresină (DDAVP) în monoterapie este ineficace sau nu este indicat pentru:***

- tratarea hemoragiei și a sângerărilor chirurgicale;

- prevenirea sângerărilor chirurgicale.

VEYVONDI nu trebuie utilizat în tratamentul hemofiliei A", **nu întrunește punctajul de includere în *Lista*** *care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

Raport finalizat la data de: 10.11.2022

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU