



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: COMBINATII (APADAMTASUM ALFA+CINAXADAMTASUM ALFA)

INDICAȚIA: terapie de substituție enzimatică (TSE) indicată pentru tratamentul deficitului de ADAMTS13 la pacienții copii și adulți cu purpură trombocitopenică trombotică congenitală (PTTc)

Data depunerii dosarului

01.10.2025

Numărul dosarului

68765, 68766

PUNCTAJ: 70

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: COMBINATII (APADAMTASUM ALFA+CINAXADAMTASUM ALFA)

1.2. DC: ADZYNMA 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

ADZYNMA 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1.3. Cod ATC: B01AD13

1.4. Data eliberării APP: 01 August 2024

1.5. Deținătorul de APP: Takeda Manufacturing Austria AG, 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	Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Concentrația	100 UI/ml	300 UI/ml
Calea de administrare	administrare intravenoasă	administrare intravenoasă
Mărimea ambalajului	1 flac. cu pulbere + solvent	1 flac. cu pulbere + solvent

1.8. Preț conform aviz de preț MS nr. 23121/16.05.2025:

Denumire Comercială	ADZYNMA 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă	ADZYNMA 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	10 409,70 lei	31 084,14 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	10 409,70 lei	31 084,14 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

Indicații terapeutice

ADZYNMA este o terapie de substituție enzimatică (TSE) indicată pentru tratamentul deficitului de ADAMTS13 la pacienții copii și adulți cu purpură trombocitopenică trombotică congenitală (PTTc). ADZYNMA se poate utiliza la toate grupele de vârstă.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu ADZYNMA trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul pacienților cu tulburări hematologice.

Doze

Terapia de substituție enzimatică profilactică

- 40 UI/kg de greutate corporală, la interval de două săptămâni.
- Frecvența utilizării dozelor profilactice poate fi ajustată la administrarea dozei de 40 UI/kg de greutate corporală o dată pe săptămână, în funcție de răspunsul clinic.

Terapia de substituție enzimatică la nevoie, pentru episoade acute de TTP

În cazul unui episod acut de purpură trombocitopenică trombotică (PTT), doza recomandată de ADZYNMA pentru tratarea episoadelor acute de PTT este următoarea:

- 40 UI/kg de greutate corporală în ziua 1.
- 20 UI/kg de greutate corporală în ziua 2.
- 15 UI/kg de greutate corporală începând cu ziua 3, o dată pe zi, până la două zile după ce s-a remis evenimentul acut.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Datele privind utilizarea ADZYNMA la pacienții cu vârstă peste 65 de ani sunt limitate. Pe baza rezultatelor analizei farmacocineticii populaționale, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Deoarece rADAMTS13 este o proteină recombinantă cu o greutate moleculară mare, aceasta nu este excretată renal și nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Deoarece rADAMTS13 este o proteină recombinantă cu greutate moleculară mare, aceasta este eliminată prin catabolizare (în loc de metabolizare la nivel hepatic) și nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Schema de administrare recomandată în funcție de greutatea corporală la copii este aceeași ca la adulți.

Pe baza rezultatelor analizei farmacocineticii populaționale, poate fi probabil ca la sugarii cu greutate corporală < 10 kg să fie necesară ajustarea frecvenței de administrare a dozelor, de la o dată la interval de două săptămâni, la o doză pe săptămână.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă, numai după reconstituire.

ADZYNMA 500 UI și ADZYNMA 1 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă se administrează cu o viteză de 2 până la 4 ml pe minut.

PRECIZARE SETS

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania Takeda Pharmaceuticals Romania SRL a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI COMBINATII (APADAMTASUM ALFA+CINAXADAMTASUM ALFA) și DC ADZYNMA 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, DC ADZYNMA 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, pentru indicația: „ADZYNMA este o terapie de substituție enzimatică (TSE) indicată pentru tratamentul deficitului de ADAMTS13 la pacienții copii și adulți cu purpură trombocitopenică trombotică congenitală (PTTc). ADZYNMA se poate utiliza la toate grupele de vârstă”, conform

criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 5, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv: „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată”.

2. STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN - PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI

Prin decizia Comisiei Europene din 3 decembrie 2008, înregistrată în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu numărul **EU/3/08/588**, companiei Baxter AG (Austria) i-a fost atribuită desemnarea de medicament orfan pentru produsul „ADAMTS-13 uman recombinant”, în indicația „tratamentul purperei trombocitopenice trombotice”. Ulterior, în data de 13 aprilie 2016, această desemnare a fost transferată către compania Baxalta Innovations GmbH (Austria), iar în data de 23 februarie 2023 desemnarea orfană a fost transferată către compania Takeda Manufacturing Austria AG (Austria).

În data de 20 iunie 2024, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) a adoptat raportul de menținere a statutului de medicament orfan în vederea obținerii autorizației de punere pe piață, iar principalele concluzii au fost:

- indicația terapeutică propusă se încadrează în totalitate în domeniul de aplicare al afecțiunii orfane pentru care a fost desemnat produsul medicamentos orfan;
- prevalența purperei trombotice trombocitopenice (denumită în continuare „afecțiunea”) a fost estimată a se menține sub pragul de 5 la 10 000, fiind stabilită la 0,3 cazuri la 10 000 de persoane în Uniunea Europeană la momentul reevaluării criteriilor de desemnare;
- afecțiunea este amenințătoare de viață și cronic invalidantă, din cauza riscului de trombocitopenie și anemie hemolitică microangiopatică, precum și a leziunilor ischemice ale organelor cu manifestări neurologice, cardiace și renale;
- deși în Uniunea Europeană au fost autorizate metode satisfăcătoare pentru tratamentul afecțiunii, afirmația conform căreia Adzynma aduce un beneficiu semnificativ persoanelor afectate de patologia orfană este fundamentată. Sponsorul a prezentat date clinice care au demonstrat o reducere a trombocitopeniei și au indicat o incidență mai scăzută a evenimentelor acute de purpură trombocitopenică trombotică, comparativ cu terapiile pe bază de plasmă.

COMP, luând în considerare informațiile furnizate de sponsor și în baza articolului 5(12)(b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, a considerat următoarele:

- criteriile de desemnare prevăzute în primul paragraf al articolului 3(1)(a) sunt îndeplinite;
- criteriile de desemnare prevăzute în articolul 3(1)(b) sunt îndeplinite.

COMP a recomandat ca Adzynma, ADAMTS-13 uman recombinant (rADAMTS13), pentru tratamentul purperei trombocitopenice trombotice (EU/3/08/588), să nu fie eliminat din Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane.

3. PURPURA TROMBOCITOPENICĂ TROMBOTICĂ CONGENITALĂ

Purpura trombocitopenică trombotică congenitală (PTTc) este o afecțiune gravă caracterizată prin anemie hemolitică microangiopatică episodică și trombocitopenie, care pot duce la leziuni ale organelor și deces prematur. Netratată, PTTc poate fi fatală imediat sau progresiv. Îmbunătățirea diagnosticării bolii și tratamentul prompt cu perfuzii de plasmă și/sau terapie prin schimb plasmatic (plasmafereză) au redus rata mortalității PTT de la 85–95% la 10–20% în ultimele patru decenii. Simptomele inițiale ale PTTc pot apărea imediat la naștere sau mai târziu în viață. Unii pacienți rămân asimptomatici timp de decenii. Morbiditățile majore și decesul la o vârstă tânără sunt frecvente.

Etiologie și patogeneză

Purpura trombocitopenică trombotică congenitală este cauzată de o deficiență severă de ADAMTS13, considerată în general a fi sub 10% din activitatea medie normală, din cauza mutațiilor genei ADAMTS13. Deficiența genetică autozomal recesivă de ADAMTS13 și disfuncția clinică a axei FVW-ADAMTS13 constituie cauza fundamentală a PTTc. La pacienții cu deficiență de ADAMTS13, clivarea redusă a FVW (factorul von Willebrand) determină predispoziția către PTT, o tulburare trombotică a microvasculaturii.

ADAMTS13 reglează dimensiunea multimerilor factorului von Willebrand prin clivarea acestuia la nivelul legăturii Tyr1605-Met1606 din domeniul A2, formând fragmente de FVW care, spre deosebire de multimerii de FVW cu greutate moleculară mare, nu favorizează tromboza. FVW este o glicoproteină multimerică sintetizată în principal de celulele endoteliale vasculare și de megacariocite. Acesta este esențial pentru hemostaza primară normală și servește, de asemenea, ca proteină purtătoare pentru factorul VIII de coagulare (FVIII), împreună cu care circulă în sânge sub formă de complex legat non-covalent.

Afecțiunile asociate cu creșteri ale activității factorului von Willebrand, cum ar fi infecțiile, traumatismele și sarcina, reprezintă factori declanșatori pentru evenimentele acute de PTT și sunt în concordanță cu cele două perioade de incidență maximă ale PTTc: la nou-născuți/în copilărie și în timpul sarcinii. Simptomele pot apărea imediat după naștere, iar copilăria este o perioadă vulnerabilă recunoscută pentru pacienții cu PTTc.

Prima manifestare în timpul sarcinii este, de asemenea, frecventă, în special în trimestrele al doilea și al treilea, perioadă în care se consideră că o creștere remarcabilă a FVW plasmatic explică riscul crescut pentru prezentarea inițială, episoadele acute și restricția de creștere fetală intrauterină. Factori de risc suplimentari recunoscuți pentru agravarea PTTc și precipitarea unui eveniment acut sunt infecțiile, traumatismele și consumul excesiv de alcool.

Prezentare clinică și diagnostic

Manifestările clinice ale PTTc se înscriu pe un spectru larg de severitate, variind de la episoade acute severe de PTT până la forme cronice, recurente, caracterizate prin trombocitopenie, hemoliză și simptome precum cefalee, dureri abdominale, fatigabilitate sau letargie, echimoze, dureri articulare și musculare, tulburări de memorie și confuzie.

Până în prezent, nu a fost adoptată o definiție oficială a episodului acut; cu toate acestea, caracteristicile tipice includ trombocitopenia și anemia hemolitică microangiopatică (AHMA), care pot fi însoțite de manifestări clinice cu grade variabile de disfuncție sau de leziuni ischemice de organ, cu afectare predominantă la nivel cerebral, cardiac și renal. Aplicând o definiție clinică mai largă, incidența anuală a episoadelor acute raportată recent în Registrul Internațional al PTT ereditare a fost de: 0,36 (95% ÎI; 0,29-0,44) în condițiile tratamentului profilactic regulat cu plasmă și 0,41 (95% ÎI; 0,30-0,56) fără tratament regulat cu plasmă. Fără tratamentul episoadelor acute de PTT, mortalitatea depășește 90%.

Din cauza deficienței severe persistente de ADAMTS13, pacienții cu PTTc sunt expuși unui risc constant de a dezvolta semne și/sau simptome asociate cu activitatea crescută a bolii, în special în prezența factorilor declanșatori (precum infecțiile). Aceste „manifestări PTT” pot fi severe și pot exista ca manifestări unice (ex. doar trombocitopenie) sau în combinație (ex. trombocitopenie asociată cu cefalee). Înțelegerea actuală a fiziopatologiei PTTc sugerează că toate manifestările PTT se datorează formării spontane de microtrombi bogați în FVW și trombocite, ducând la grade variate de ischemie de organ. În cazuri severe sau pe perioade lungi, aceasta poate duce la leziuni persistente de organ, asociate cu morbiditate și mortalitate prematură.

O proporție semnificativă de pacienți cu PTTc vor suferi morbidități majore la nivelul mai multor organe:

- accidente vasculare cerebrale (AVC): Între 25% și 30% dintre pacienți au antecedente de AVC sau AIT (accident ischemic tranzitor), adesea înainte de vârsta de 40 de ani;
- afecțiuni renale: 12,5% dintre pacienți au necesitat hemodializă sau transplant renal, iar 25% prezintă boală cronică de rinichi;
- leziuni cardiace.

Comparativ cu o cohortă din Statele Unite ale Americii, corelată în funcție de vârstă și sex, probabilitatea de supraviețuire a pacienților cu PTTc s-a dovedit a fi mai redusă la toate grupele de vârstă, începând de la naștere. Mortalitatea în rândul nou-născuților cu PTTc este estimată la aproximativ 10%, fiind raportată, de asemenea, o mortalitate suplimentară semnificativă înainte de împlinirea vârstei de 20 de ani.

Tratament

Standardul terapeutic actual se bazează pe principiul substituției enzimei ADAMTS13 deficitare prin administrare perfuzabilă, fie la nevoie, fie în regim de profilaxie regulată, utilizând terapii derivate din plasmă, în principal plasmă proaspătă congelată (PPC) sau plasmă tratată cu solvent/detergent (S/D). Raționamentul terapeutic

al terapiei de substituție cu ADAMTS13 este bine fundamentat în contextul acestei afecțiuni genetice caracterizate prin deficit enzimatic, fiind demonstrat că substituția plasmatică reduce frecvența și severitatea episoadelor de PTTc și că permite rezoluția a aproximativ 96% dintre episoadele acute de PTT la pacienții cu această afecțiune.

S-a observat că terapia prin schimb plasmatic determină creșterea activității enzimei ADAMTS13 și reducerea antigenului FVW și a factorului VIII:C, conform unui studiu efectuat pe un lot de 21 de pacienți diagnosticați cu PTTc. În cadrul managementului terapeutic al PTTc au fost utilizate două concentrate derivate din plasmă, care conțin factor VIII și FVW:factor antihemofilic și factorul VIII cu puritate intermediară. Deși aceste produse compensează anumite riscuri asociate deficitului enzimatic, administrarea lor poate necesita efectuarea unor perfuzii cu frecvență crescută.

Deși s-au dovedit eficiente pentru tratamentul PTTc, terapiile pe bază de plasmă depind de plasma de la donatori și prezintă dezavantaje binecunoscute:

- rezultate limitate și inconsistente în substituția ADAMTS13, atingând aproximativ 25% din nivelul mediu normal
- volume mari de plasmă (adesea 10–15 ml/kg) sunt necesare pentru a asigura substituția ADAMTS13 suficientă pentru controlul simptomelor la majoritatea pacienților, ceea ce presupune perfuzii laborioase în spital, cu durate de 2–4 ore. În plus, terapiile plasmatice sunt considerate insuficiente pentru prevenirea episoadelor acute și a leziunilor de organ pe termen lung.
- reacțiile alergice și de hipersensibilitate sunt frecvente și uneori severe, limitând tratamentul, chiar și în cazul premedicației cu glucocorticoizi și antihistaminice.
- pentru a diminua reacțiile alergice, se administrează frecvent medicamente profilactice multiple înaintea perfuziilor de plasmă, care au propriile efecte adverse și reprezintă o povară suplimentară pentru pacient.

Prin urmare, există o nevoie medicală nesatisfăcută pentru opțiuni terapeutice alternative în tratamentul PTTc.

4. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ

ADAMTS13 este o metaloproteinază plasmatică dependentă de zinc, care reglează activitatea factorului von Willebrand prin clivarea multimerilor mari și foarte mari ai FVW în unități mai mici, reducând astfel capacitatea acestuia de a se lega de trombocite și de a forma microtrombi.

Substanța activă rADAMTS13 este o formă recombinantă a ADAMTS13 endogene și constă dintr-un amestec de două specii proteice exprimate în celulele ovariene ale hamsterului chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinant. Acestea diferă printr-o singură substituție a unui aminoacid la poziția 97. DCI-ul aferent ADAMTS13 nativ este Apadamtazum alfa (Glutamină Q97), iar DCI-ul variantei este Cinaxadamtazum alfa (Arginină R97). Rezultatele studiilor arată că variantele Q97 și R97 ale rADAMTS13 au proprietăți fizico-chimice, biofizice și biologice comparabile. Prezența ambelor specii în cantități variabile nu este de așteptat să afecteze negativ funcționalitatea produsului final bivariant rADAMTS13.

Eficacitatea și siguranța clinică au fost evaluate în cadrul a două studii: Studiul 281102 și Studiul 3002.

Studiul 281102

ADZYNMA a fost studiat într-un studiu global de fază 3, prospectiv, randomizat, controlat, în regim deschis, multicentric, încrucișat pe două perioade, urmat de o perioadă de continuare cu un singur braț (Studiul 281102), de evaluare a eficacității și siguranței ADZYNMA în indicațiile de TSE profilactică și la nevoie, comparativ cu terapiile pe bază de plasmă la pacienții cu PTTc severă (activitate ADAMTS13 < 10%).

Terapia de substituție enzimatică profilactică la pacienții cu PTTc

Eficacitatea ADZYNMA în indicația de tratament profilactic la pacienți cu PTTc a fost evaluată la 46 de pacienți din cohorta profilactică, care au fost randomizați pentru a li se administra 6 luni de tratament profilactic, fie cu doză de 40 UI/kg ($\pm$ 4 UI/kg) de ADZYNMA, fie cu terapii pe bază de plasmă (perioada 1), o dată pe săptămână (pentru pacienții care au fost tratați anterior cu terapii pe bază de plasmă o dată pe săptămână, înainte de a fi incluși în studiu) sau la interval de două săptămâni, apoi au trecut la celălalt tratament timp de 6 luni (perioada 2). După perioadele 1 și 2, toți pacienții au intrat într-o perioadă de 6 luni de tratament cu ADZYNMA, cu un singur braț (perioada 3). Frecvența inițială de administrare a tratamentului profilactic cu ADZYNMA a fost la interval de două săptămâni la 35 de pacienți (76,1%) și o dată pe săptămână la 9 pacienți (19,6%).

Vârsta medie (SD) a fost de 30,5 (16,0) ani (interval: 3 până la 58 de ani). Dintre cei 46 de pacienți, 4 (8,7%) aveau vârsta < 6 ani, 4 (8,7%) aveau vârsta cuprinsă între ≥ 6 și < 12 ani, 4 (8,7%) aveau vârsta cuprinsă între ≥ 12 și < 18 ani, iar 34 (73,9%) aveau vârsta ≥ 18 ani. Greutatea medie (DS) a fost de 65,9 kg (21,8) (interval: 18,5 până la 102,4 kg), iar majoritatea pacienților erau caucazieni (65,2%) și erau de sex feminin (58,7%), dintre care 74,1% se aflau la vârsta fertilă.

Înainte de a se alătura studiului, majoritatea pacienților (69,6%) au utilizat tratament cu PPC, 21,7% au utilizat plasmă solvent/detergent (S/D), iar 6,5% au utilizat concentrat de FVIII- FVW.

Eficacitatea tratamentului profilactic cu ADZYNMA la pacienții cu PTTc a fost evaluată pe baza incidenței evenimentelor acute de PTT (definite prin scăderea numărului de trombocite [$\geq 50\%$ din valoarea inițială sau un număr de trombocite < $100 \times 10^9/l$] și o creștere a valorii lactat dehidrogenazei [LDH] [$> 2 \times$ valoarea inițială sau $> 2 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSN)]), evenimente subacute de PTT (definite prin trombocitopenie sau anemie hemolitică microangiopatică și semne și simptome specifice organelor, inclusiv, dar fără a se limita la evenimente de disfuncție renală, evenimente cu simptome neurologice, febră, fatigabilitate/letargie și/sau dureri abdominale) și manifestări ale PTT (cum ar fi trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică, simptome neurologice, disfuncție renală și dureri abdominale), precum și incidența utilizării de doze suplimentare ca urmare a evenimentelor subacute de PTT.

Rezultatele globale privind eficacitatea ADZYNMA au fost consecvente pe tot parcursul studiului, inclusiv în perioada 3 și la toate grupele de vârstă.

**Rezultatele privind eficacitatea în cohorta cu indicație de terapie profilactică
 la pacienții cu PTTc (Perioadele 1 și 2)**

	ADZYNMA N = 45	Terapii pe bază de plasmă N = 46
Evenimente acute de PTT		
Număr de subiecți cu evenimente (numărul de evenimente)	0 (0)	1 (1)
Evenimente subacute de PTT		
Număr de subiecți cu evenimente (numărul de evenimente)	1 (1)	6 (7)
Numărul de subiecți la care s-a administrat o doză suplimentară ca urmare a unui eveniment subacut	0	4
Numărul de doze suplimentare utilizate ca urmare a unui eveniment subacut	0	9
Manifestări ale PTT		
Evenimente de trombocitopenie^a		
Număr de subiecți cu evenimente (numărul de evenimente)	13 (49)	23 (91)
Rata evenimentelor anualizată pe bază de model, ^b LSM (ES)	0,92 (0,262)	1,72 (0,457)
Evenimente de anemie hemolitică microangiopatică^c		
Număr de subiecți cu evenimente (numărul de evenimente)	8 (23)	12 (32)
Rata evenimentelor anualizată pe bază de model, ^b LSM (ES)	0,37 (0,136)	0,59 (0,194)
Evenimente cu simptome neurologice^d		
Număr de subiecți cu evenimente (numărul de evenimente)	4 (18)	7 (29)
Rata evenimentelor anualizată pe bază de model, ^b LSM (ES)	0,13 (0,068)	0,23 (0,109)
Evenimente de disfuncție renală^e		
Număr de subiecți cu evenimente (numărul de evenimente)	5 (11)	2 (5)
Rata evenimentelor anualizată pe bază de model, ^b LSM (ES)	0,17 (0,090)	0,08 (0,052)
Evenimente de dureri abdominale		
Număr de subiecți cu evenimente (numărul de evenimente)	2 (4)	6 (8)
Rata evenimentelor anualizată pe bază de model, ^b LSM (SE)	0,09 (0,055)	0,17 (0,086)

LSM (least squares mean) = media celor mai mici pătrate; SE = eroare standard; PTT = purpură trombocitopenică trombotică.

a Scădere a numărului de trombocite $\geq 25\%$ de la valoarea inițială sau un număr de trombocite $< 150 \times 10^9/l$.

b Dintr-un model binominal negativ cu efecte mixte.

c Creștere a LDH $> 1,5 \times$ valoarea inițială sau $> 1,5 \times$ LSN.

d Tulburări ale sistemului nervos (de exemplu, cefalee, confuzie, tulburări de memorie, iritabilitate, parestezie, disartrie, disfonie, tulburări de vedere, simptome motorii focale sau generalizate, inclusiv convulsii).

e Creștere a creatininei serice $> 1,5 \times$ valoarea inițială.

Terapia de substituție enzimatică la nevoie pentru episoadele acute de PTT

Eficacitatea terapiei de substituție enzimatică la nevoie pentru episoadele acute de PTT a fost evaluată pe baza proporției evenimentelor acute de PTT care au răspuns la ADZYNMA, atât în cohorta cu indicație de terapie profilactică, cât și în cea cu indicație de administrare la nevoie, pe toată durata studiului.

Un eveniment acut de PTT care a răspuns la ADZYNMA a fost definit ca fiind un eveniment de PTT remis atunci când numărul de trombocite a fost $\geq 150 \times 10^9/l$ sau numărul de trombocite a fost în limita a 25% din valoarea inițială, oricare dintre acestea apare mai întâi, iar $LDH \leq 1,5 \times$ valoarea inițială sau $\leq 1,5 \times$ LSN, fără a necesita utilizarea unui alt medicament care conține ADAMTS13.

Cohorta pentru indicația de administrare la nevoie a inclus 5 pacienți adulți (≥ 18 ani) și 1 copil (< 6 ani). Pacienții înrolați în această cohortă au avut în total 7 evenimente acute de PTT. Dintre acești 6 pacienți, 2 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra tratament la nevoie cu ADZYNMA, iar 4 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra terapii pe bază de plasmă. Toate cele 7 evenimente acute de PTT s-au remis în maximum 5 zile după utilizarea tratamentului, fie cu ADZYNMA, fie cu terapii pe bază de plasmă.

Majoritatea pacienților (66,7%) erau de sex masculin, caucazieni (50%), cu o mediană a vârstei (minimum, maximum) de 20 (5, 36) de ani, o greutate medie (DS) de 56,4 (18,6) kg și o mediană a greutății corporale (minimum, maximum) de 64,3 (23,0, 74,0) kg.

Studiul 3002 (studiu de continuare)

Pacienții care au finalizat studiul de fază 3 (Studiul 281102) au fost eligibili pentru a se înrola într-un studiu de continuare pe termen lung (Studiul 3002). Cohorta cu indicație de terapie profilactică a inclus 65 de pacienți, dintre care 40 au fost preluați din Studiul 281102, iar 25 au fost pacienți netratați anterior. Dintre cei 40 de pacienți preluați, 7 (17,5%) aveau vârsta cuprinsă între ≥ 12 și < 18 ani, iar 33 (82,5%) aveau vârsta ≥ 18 ani. Dintre cei 25 de pacienți netratați anterior, 3 (12%) aveau vârsta < 6 ani, 3 (12%) aveau vârsta cuprinsă între ≥ 6 și < 12 ani, 3 (12%) aveau vârsta cuprinsă între ≥ 12 și < 18 ani, iar 16 (64%) aveau vârsta ≥ 18 ani. Cohorta pentru indicația de administrare la nevoie a inclus 1 pacient cu vârsta cuprinsă între ≥ 6 și < 12 ani. Toți pacienții au fost tratați cu ADZYNMA. Durata medie și maximă a tratamentului profilactic a fost de 0,98 ani, respectiv de 2,17 ani. Ratele de incidență a evenimentelor acute și subacute de PTT și a manifestărilor de PTT au fost în concordanță cu rezultatele Studiului 281102.

Condiții excepționale

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

5. PUNCTAJUL OBTINUT

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	Nr. de puncte
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

6. COSTURILE TERAPIEI

Conform RCP: „Terapia de substituție enzimatică profilactică

- 40 UI/kg de greutate corporală, la interval de două săptămâni.
- Frecvența utilizării dozelor profilactice poate fi ajustată la administrarea dozei de 40 UI/kg de greutate corporală o dată pe săptămână, în funcție de răspunsul clinic.”

Calculul costului maxim al terapiei cu ADZYNMA 1500 UI:

40 UI x 70kg = 2800 UI (2 fl. ADZYNMA 1500 UI) pentru o administrare

31084,14 lei x 26 administrari (adm. la 2 săptămâni) x 2 fl. = 1 616 375,28 lei

31084,14 lei x 52 administrari (adm. săptămânală) x 2 fl. = 3 232 750,56 lei

Calculul costului maxim al terapiei cu ADZYNMA 500 UI:

40 UI x 70kg = 2800 UI (6 fl. ADZYNMA 500 UI) pentru o administrare

10409,70 lei x 26 administrari (adm. la 2 săptămâni) x 6 fl. = 1 623 913,20 lei

10409,70 lei x 52 administrari (adm. săptămânală) x 6 fl. = 3 247 826,40 lei

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI COMBINATII (APADAMTASUM ALFA+CINAXADAMTASUM ALFA) și DC ADZYNMA 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, DC ADZYNMA 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **includere 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.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI COMBINATII (APADAMTASUM ALFA+CINAXADAMTASUM ALFA) și DC ADZYNMA 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, DC ADZYNMA 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, pentru indicația: „ADZYNMA este o terapie de substituție enzimatică (TSE) indicată pentru tratamentul deficitului de ADAMTS13 la pacienții copii și adulți cu purpură trombocitopenică trombotică congenitală (PTTc). ADZYNMA se poate utiliza la toate grupele de vârstă”.

Referințe bibliografice :

1. RCP ADZYNMA (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240801162985/anx_162985_ro.pdf)
2. EPAR ADZYNMA (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adzynma-epar-public-assessment-report_en.pdf)
3. EMA Orphan Maintenance Assessment Report (https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/adzynma-epar-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf)
4. EMA Orphan designation (https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu308588-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-recombinant-human-adamts-13-treatment-thrombotic-thrombocytopenic-purpura_en.pdf)
5. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat
6. H.G. Nr. 720/2008 republicată
7. O.M.S. 5994/2024, actualizat.

Raport finalizat la data de 21.01.2026

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

Șef Serviciu
Dr. Mihaela Popescu