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: SUSOCTOCOG ALFA

INDICAȚIE: *tratamentul hemoragiilor în cazul pacienţilor cu hemofilie dobândită, determinată de anticorpii faţă de factorul VIII*

Data depunerii dosarului	**21.04.2021**
Numărul dosarului	**8021**

PUNCTAJ: 85 puncte

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: Susoctocog alfa

1.2.1. DC: Obizur 500 U pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

1.3 Cod ATC: B02BD14

1.4 Data eliberării APP: 11.11. 2015

1.5. Deținătorul de APP: Baxalta Innovation GmbH, Austria

1.6. Tip DCI: DCI nouă

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

Forma farmaceutică	Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Concentrații	**500 U**
Calea de administrare	**intravenoasă**
Mărimea ambalajului	**Cutie cu 1 flacon cu pulbere pt. soluție perfuzabilă(30 luni)**

1.8. Preț conform Ordinului 1165/2020 actualizat:

Preţul cu amănuntul pe ambalaj pentru :	
Obizur 500 U	**5.310,04 Lei**
Preţul cu amănuntul per unitatea terapeutică pentru :	
Obizur 500 U	**10,62 Lei**

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului :

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tratamentul hemoragiilor în cazul pacienţilor cu hemofilie dobândită, determinată de anticorpii faţă de factorul VIII. OBIZUR este indicat la adulţi.	Doza şi frecvenţa de administrare trebuie să se bazeze pe rezultatele activităţii factorului VIII (de menţinut în limitele recomandate) şi pe răspunsul clinic obţinut.	Durata tratamentului depinde de evaluarea clinică.

Alte informații din RCP Obizur:

Grupe speciale de pacienți:

Copii și adolescenți

Siguranţa şi eficacitatea OBIZUR la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani cu hemofilie congenitală cu inhibitori prezenți sau hemofilie dobândită nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic

2.1. HAS

În raportul publicat pe site-ul autorității în domeniul evaluării tehnologiilor medicale din Franța este menționat medicamentul Obizur pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă precum și indicația de la punctul 1.9. Concluzia Comisiei de Transparență, conform avizului datat pe 30 noiembrie 2016 a fost :

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Obizur în indicația: "*tratamentul hemoragiilor în cazul pacienţilor cu hemofilie dobândită, determinată de anticorpii faţă de factorul VIII*'' a fost considerat **important.**

ETM bazată pe cost-eficacitate

2.2.1. NICE

Institutul Naţional de Excelenţă în Sănătate şi Îngrijiri Medicale din Regatul Unit nu a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului Susoctocog alfa cu indicația menționată la punctul 1.9.

Având în vedere faptul că medicamentele pentru tratamentul şi profilaxia hemoragiilor la pacienţii cu deficit congenital de factor VIII fac parte din categoria medicamentelor care nu fac obiectul evaluării Institutului Naţional de Excelenţă în Sănătate şi Îngrijiri Medicale din Regatul Unit al Marii Britanii se va lua în considerare declaraţia pe proprie răspundere a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă privind rambursarea produsului în Marea Britanie fără restricţii faţă de RCP.

2.2.2. SMC

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Scoţia nu a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului Susoctocog alfa cu indicația „*tratamentul hemoragiilor în cazul pacienţilor cu hemofilie dobândită, determinată de anticorpii faţă de factorul VIII*".

2.2.3. G-BA

Comitetul Federal German nu a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului Susoctocog alfa cu indicația menționată la punctul 1.9..

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

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Deținătorul autorizației de punere pe piață a declarat pe propria răspundere că medicamentul Obizur având indicația este rambursat în **14** state membre ale Uniunii Europene: Austria, Bulgaria, Croația,Danemarca, Franța, Finlanda, **Germania**, Grecia, Irlanda, Olanda, Slovenia, Slovacia, Suedia și **Marea Britanie** .

4. CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI

Conform OMS 1353/2020, comparatorul este definit ca "*un medicament aferent unei DCI care se află în Listă, care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional sau aceluiaşi subgrup populaţional cu medicamentul evaluat, după caz*".

Solicitantul a propus Eptacog alfa activatum (NovoSeven) drept comparator relevant, conform OMS 861/2014 actualizat. Acest medicament se regăsește pe lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%, *Secțiunea C2, P6 : Programul naţional de diagnostic şi tratament pentru boli rare şi sepsis sever, P6.1 : Hemofilie și Talasemie.*

Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 56 cod (B015D): DCI EPTACOG ALFA ACTIVATUM este

I. Definiţia afecţiunii:

Hemofilia congenitală este o afecţiune hematologică, caracterizată prin absenţa unuia dintre factorii coagulării: FVIII (hemofilie A) sau FIX (hemofilie B). Afectează aproape în exclusivitate numai sexul masculin şi este întâlnită în toate clasele socio-economice, demografice sau etnice. În aproape o treime din cazurile de hemofilie nu există un istoric familial al bolii şi se presupune că este datorată unei mutaţii genetice spontane.

Incidenţa hemofiliei congenitale este de 1:5,000 băieţi nou-născuţi şi se estimează că în lume sunt aproximativ 350.000 persoane cu hemofilie severă sau moderată, de tip A sau B.

Apariţia anticorpilor este una dintre cele mai serioase complicaţii ale terapiei de substituţie la pacienţii cu hemofilie congenitală.

Inhibitorii sunt anticorpi anti FVIII sau FIX, care reduc dramatic efectul hemostatic al concentratelor de FVIII sau FIX, astfel încât tratamentul devine ineficient.

Inhibitorii apar cel mai frecvent la pacienţii cu forme severe de boală şi duc la creşterea mortalităţii şi morbidităţii.

Deficienţa factorului VII sau proconvertină este considerată cea mai frecventă dintre tulburările rare de sângerare, incidenţa sa este estimată la 1 la 300.000 - 500.000. Este moştenită într-un mod autosomal recesiv, ceea ce înseamnă că ambii părinţi trebuie să poarte gena pentru a o transmite copiilor lor; afectează în mod egal bărbaţii şi femeile. Deficienţa congenitală a factorului VII se caracterizează printr-un spectru larg de fenotipuri clinice, variind de la starea asimptomatică până la sângerări severe care pun viaţa în pericol, inclusiv sângerări ale sistemului nervos central şi gastro-intestinale.

Trombastenia Glanzmann este o tulburare genetică a receptorilor de suprafaţă a trombocitelor, GPIIb/IIIa (ITG αIIbβ3), fie calitativă, fie cantitativă, care are ca rezultat o agregare defectuoasă a trombocitelor şi o retracţie redusă a cheagului. Sângerarea mucocutanată spontană este frecventă şi poate duce la episoade de sângerare letală.

II. Stadializarea afecţiunii:

Incidenţa inhibitorilor este de aproximativ 15 - 30% la pacienţii cu hemofilie A, iar în hemofilia B incidenţa inhibitorilor este mai scăzută (aproximativ 5%). Într-un studiu danez, mortalitatea pacienţilor cu hemofilie şi inhibitori a fost de 5,3 ori mai mare decât cea a pacienţilor fără inhibitori.

Fără acces la tratament, hemofilia este o afecţiune letală.

III. Criterii de includere: (vârstă, sex, parametrii clinico-biologici etc.)

NovoSeven® este indicat pentru tratamentul episoadelor de sângerare şi pentru prevenirea sângerării legată de proceduri invazive sau intervenţii chirurgicale la următoarele grupuri de pacienţi:

- *pacienţi cu hemofilie ereditară şi valori ale inhibitorilor factorilor de coagulare VIII sau IX într-un titru > 5 UB*
- *pacienţi cu hemofilie ereditară la care se aşteaptă un răspuns anamnestic intens la administrarea de factor VIII sau IX*
- *pacienţi cu hemofilie dobândită, indiferent de vârstă sau sex*
- *pacienţi cu deficit congenital de factor VII*
- *pacienţi cu trombastenie Glanzmann refractari la transfuzia de trombocite, în prezent sau în antecedente, sau în cazul în care concentratul trombocitar nu este disponibil cu uşurinţă*

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

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

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

Iniţierea precoce a tratamentului s-a dovedit eficace în tratarea sângerărilor articulare uşoare sau moderate, musculare şi cutaneo-mucoase. Se pot recomanda două regimuri de dozaj:

- două până la trei injecţii 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 injecţie cu 270 µg/kg.

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

Episoade de sângerări severe

Doza iniţială recomandată este de 90 µg/kg şi poate fi administrată în drum spre spital în cazul pacienţilor trataţi în mod uzual. Dozele următoare variază în funcţie de tipul şi 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/intervenţii chirurgicale

Imediat înainte de intervenţie trebuie administrată o doză iniţială de 90 µg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore şi apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 ore, în funcţie de tipul intervenţiei efectuate şi de starea clinică a pacientului. Pacienţii supuşi unor intervenţii chirurgicale majore pot fi trataţi timp de 2 - 3 săptămâni până la obţinerea vindecării.

Dozajul la copii:

Copiii au clearance-ul mai rapid decât adulţii, de aceea pot fi necesare doze mai mari de rFVIIa pentru a se obţine concentraţii plasmatice similare celor de la adulţi.

b. Hemofilia dobândită

Doze şi intervalul dintre doze

NovoSeven trebuie administrat cât mai curând posibil după debutul sângerării. Doza iniţială recomandată, administrată injectabil intravenos în bolus, este de 90 µg/kg. Intervalul iniţial dintre doze trebuie să fie de 2 - 3 ore. Odată obţinută 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 şi intervalul dintre doze. Intervalul de dozaj recomandat pentru adulţi şi copii în tratamentul episoadelor de sângerare şi pentru prevenirea sângerărilor la pacienţii care au suferit intervenţii chirurgicale sau proceduri invazive este de 15 - 30 µg/kg corp la fiecare 4 - 6 ore, până la obţinerea hemostazei. Doza şi frecvenţa administrării trebuie adaptate individual.

d. Trombastenia Glanzmann

Doze, intervalul de dozaj şi intervalul dintre doze. Doza recomandată pentru tratamentul episoadelor de sângerare şi pentru prevenirea sângerărilor la pacienţii care au suferit intervenţii 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 obţinerea hemostazei eficace trebuie să se administreze cel puţin trei doze. Calea de administrare recomandată este injectabilă în bolus, deoarece administrarea în perfuzie continuă se poate asocia cu lipsă de eficacitate. Pentru pacienţii care nu sunt refractari la masă trombocitară, administrarea acesteia reprezintă prima linie de tratament în trombastenia Glanzmann.

V. Monitorizarea tratamentului: (parametrii clinico-paraclinici, periodicitate)

Nu este necesară monitorizarea tratamentului cu NovoSeven. Severitatea sângerării şi răspunsul clinic la administrarea de NovoSeven trebuie să orienteze dozele necesare. S-a dovedit că după administrarea de rFVIIa timpul de protrombină (TP) şi timpul de tromboplastină parţial activată (aPTT) se scurtează, însă nu s-a demonstrat o corelaţie între TP, aPTT şi eficacitatea clinică a rFVIIa.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare, cum sunt intoleranţa la fructoză, sindromul de malabsorbţie a glucozei sau insuficienţa zaharazei-izomaltazei, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Hipersensibilitatea cunoscută la substanţa activă, la excipienţi, sau la proteine de şoarece, hamster sau bovine poate fi o contraindicaţie la utilizarea NovoSeven.

- reacţii adverse:

Din experienţa acumulată după punerea pe piaţă a medicamentului, reacţiile adverse sunt rare (< 1/1000 doze standard). După analiza pe clase de organe, aparate şi sisteme, frecvenţa raportărilor reacţiilor adverse după punerea pe piaţă a medicamentului, incluzând reacţiile grave şi mai puţin grave au inclus: reacţii alergice, evenimente trombotice arteriale, evenimente trombotice venoase, (la pacienţii predispuşi la asemenea afecţiuni) etc.

- comorbidităţi

În stări patologice în care factorul tisular poate fi exprimat mai mult decât se consideră a fi normal, tratamentul cu NovoSeven ar putea asocia un risc potenţial de dezvoltare a evenimentelor trombotice sau de inducere a coagulării intravasculare diseminate (CID). Astfel de situaţii pot include pacienţi cu boală aterosclerotică avansată, sindrom de zdrobire, septicemie sau CID.

- Nonresponderi

NovoSeven este tratamentul de elecţie pentru persoanele cu hemofilie congenitală cu inhibitori datorită eficacităţii sale crescute, debutului rapid de acţiune şi siguranţei virale. Studiile au demonstrat o eficacitate de 92% în primele 9 ore de la administrare pentru doza de 90 µg/kg şi de 90,5% pentru doza unică de 270 µg/kg.

Iniţierea precoce a tratamentului creşte eficacitatea NovoSeven.

- noncompliant - nu este cazul

Doza unică de NovoSeven® de 270 mcg/kg creşte complianţa la tratament, scade necesitatea administrărilor intravenoase multiple, duce la conservarea patului venos. Reducerea numărului de injecţii duce şi la îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor.

VII. Reluare tratament: *(condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatită cronică virală)*

- nu este cazul

VIII. PRESCRIPTORI

- medici hematologi

- medici de specialitate cu competenţă în hematologie

- medici de specialitate anestezie şi terapie intensivă

- medici pediatri

Conform Ordinului nr. 564/499/2021 *pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, protocolul terapeutic pentru hemofilia dobândită prezintă următoarele:

- Incidenţa
  - 0,2-1,5:1.000.000 de locuitori
  - 80 - 90% dintre aceste cazuri prezinta hemoragii grave
  - 8-22% din cazuri au evolutie fatala
  - 50% din cazuri asociaza coexistenta altor afecţiuni sistemice (autoimune, oncologice, infectii, secundar medicamentos, post-partum
  - 50% din cazuri sunt idiopatice
- Tabloul clinic
  - manifestarile clinice sunt foarte variate, severitate simptomatologiei neputand fi corelata cu rezultatele testelor de laborator.
  - în prezenta unei anamneze hemofilice negative, apar sângerări masive necontrolate, după intervenţiile chirurgicale sau în mod spontan, la nivelul ţesutului conjunctiv moale, al pielii şi al mucoaselor.
  - spre deosebire de hemofilia congenitală forma severa, hemartrozele sunt rare.
  - evoluţia este gravă, cu o rata a mortalitatii între 8-22%.

Estimăm că un pacient cu hemofilie dobândită prezintă două episode de sângerare severă pe an, având în vedere evoluția gravă , cu o rată a mortalității între 8-22% și procentul crescut de 80-90% dintre aceste cazuri care prezintă hemoragii grave.

Conform studiului clinic din RCP Obizur 500 U doza medie administrată injectabil în tratamentul cu succes al hemoragiei primare a fost de 133 U/kg şi doza totală mediană a fost de 1523 U/kg, pentru o valoare mediană de 6 zile. Numărul median de administrări perfuzabile zilnice per pacient a fost de 1,76 (variind de la 0,2 la 5,6).

Costul terapiei cu Obizur pentru un episod hemoragic este de **1.065.406,43** lei (133 U/kg x70 x1,76 x 6 zile).

Costul terapiei anuale cu Obizur este de **2.130.812,86** lei.

Conform RCP NovoSeven (DCI Epatacog alfa activat) în cazul episoadelor de sângerare severă, doza iniţială recomandată este de 90 µg/kg corp. Iniţial, acestea se repetă la fiecare două ore până se observă ameliorarea clinică. Dacă este necesară continuarea terapiei, intervalul dintre doze poate fi crescut la 3 ore timp de 1 – 2 zile. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Un episod hemoragic major poate fi tratat timp de 2 - 3 săptămâni sau mai mult, dacă se justifică din punct de vedere clinic.

DCI Eptacog alfa activatum cu DC NovoSeven 1 mg (50KUI) pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă, comercializat in cutie cu 1 flac. pulb. pt. sol. inj. + 1 seringă preumplută cu solv. pt. reconstituire + 1 adaptor de flacon (3 ani) - NOVONORDISKA/S - DANEMARCA- cu un preţ cu amănuntul maximal cu TVA de **2.675,78 lei;**

Greutatea estimată a pacientului este 70 kg.

Au rezultat următoarele costuri pentru pacienții cu hemofilie dobândită, considerându-se recomandările de dozaj din RCP.

Doza inițială este 90 µg/kg corp x70 kg = 6300 µg=6.3 mg=7 flacoane=2675.78 x 7=18.730.46 Lei/doză.

Majoritatea pacienților își îmbunătățesc starea clinică în primele 24 de ore și doza se repetă la fiecare 2 ore, rezultând 12 administrări si costul terapiei în primele 24 de ore este 224.765,52 Lei (18.730,46 x 12).

Următoarele 1-2 zile dozele se administrează la fiecare trei ore, deci dacă luăm în considerare doar o zi costul terapiei este 149.843,68 Lei (18.730,46 x 8).

Conform RCP, tratamentul trebuie să continue 2-3 săptămâni sau mai mult, dacă se justifică din punct de vedere clinic și intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.Daca considerăm că încă 2 săptămâni pacientul mai are nevoie de tratament la o doză spațiată la intervalul de 4 ore în următoarele 3 zile, 6 ore în următoarele 3 zile, 8 ore în următoarele 3 zile și la 12 ore în următoarele 3 zile. Costul terapiei pentru 2 saptamâni este 842.870,7 Lei (18.730,46 x6 x3 +18.730,46 x 4 x3+18.730,46 x3 x 3 +18.730,46 x 2 x 3).

Costul terapiei cu NovoSeven per episod hemoragic de sângerare severă este **1.217.479,9 Lei** (224.765,52+149.843,68+842.870,7).

Costul terapiei anuale cu NovoSeven este de **2.434.959,8** lei.

DCI Susoctocog alfa are un cost cu 12,49 % mai mic decât costul comparatorului ales, generând un impact bugetar negativ.

6. PUNCTAJUL OBȚINUT

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic	
1.1. HAS – conform raportului publicat, DCI Susoctocog alfa a primit clasificarea BT1- important din partea HAS	**15**
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	

2.1. NICE – evaluare NHS	**15**
2.2. IQWIG/G-BA – nu are raport de evaluare	**0**
3. Statutul de compensare în statele membre ale UE	
Statutul de compensare al DCI Susoctocog alfa în statele membre ale UE – 14 state	**25**
4. Costul terapiei-impact bugetar negativ faţă de Eptacog alfa activatum	**30**
TOTAL PUNCTAJ	**85**

8. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Susoctocog alfa pentru** indicația : *Tratamentul hemoragiilor în cazul pacienţilor cu hemofilie dobândită, determinată de anticorpii faţă de factorul VIII",* întrunește punctajul de includere **necondiționată** 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.

9. RECOMANDARE

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Susoctocog alfa** pentru indicația: ,, *Tratamentul hemoragiilor în cazul pacienţilor cu hemofilie dobândită, determinată de anticorpii faţă de factorul VIII*)".

Raport finalizat la data de: 13.12.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu