



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: NONACOG ALPHA

INDICAȚIA: *tratamentul si profilaxia hemoragiei la pacienții cu hemofilie tip B (deficit congenital de factor IX)*

Data depunerii dosarului

14.12.2020

Numărul dosarului

20068

PUNCTAJ: 85





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Nonacog alpha

1.2. DC: BENEFIX: 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, pulbere si solvent pentru soluție injectabilă

1.3 Cod ATC: B02BD04

1.4 1.4. Data eliberării APP: 27.08.1997

1.5 1.5. Deținătorul de APP: Pfizer Europe MA EEIG – BELGIA

1.6 1.6. Tip DCI: nouă

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

Forma farmaceutică	Pulbere si solvent pentru solutie injectabila
Concentrația	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	BeneFix 250 UI- Cutie x 1 flac. cu pulb. pt. sol. inj. + 1 seringă umplută. x 5 ml sol. inj. + 1 set steril de perf. + 2 tamp. alcool + 1 plasure + 1 tamp. tifon BeneFix 500 UI-- Cutie x 1 flac. cu pulb. pt. sol. inj. + 1 seringă umplută. x 5 ml sol. inj. + 1 set steril de perf. + 2 tamp. alcool + 1 plasure + 1 tamp. tifon BeneFix 1000 UI- Cutie x 1 flac. cu pulb. pt. sol. inj. + 1 seringă umplută. x 5 ml sol. inj. + 1 set steril de perf. + 2 tamp. alcool + 1 plasure + 1 tamp. tifon BeneFix 2000 UI- Cutie x 1 flac. cu pulb. pt. sol. inj. + 1 seringă umplută. x 5 ml sol. inj. + 1 set steril de perf. + 2 tamp. alcool + 1 plasure + 1 tamp. tifon

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165 din iunie 2020 :

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	BeneFix 250 UI-660,85 lei BeneFix 500 UI-1250,85 lei BeneFix 1000 UI- 2430,85 lei BeneFix 2000 UI- 4790,84 lei
--	---



**Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe
unitatea terapeutică**

BeneFix 250 UI-660,85 lei
BeneFix 500 UI-1250,85 lei
BeneFix 1000 UI- 2430,85 lei
BeneFix 2000 UI- 4790,84 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP BeneFix

Doza și durata tratamentului de substituție depind de gradul de severitate al deficitului de factor IX, de localizarea și gravitatea hemoragiei, precum și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor IX administrate este exprimat în unități internaționale (UI), care sunt definite în conformitate cu standardul în vigoare al OMS privind medicamentele care conțin factor IX. Activitatea plasmatică a factorului IX este exprimată fie procentual (corespunzător plasmelor umane normale), fie în unități internaționale (corespunzător unui standard internațional privind factorul IX plasmatic).

O unitate internațională (UI) de activitate a factorului IX este echivalentă cu cantitatea de factor IX dintr-un ml de plasmă umană normală.

Tratament la nevoie

Calcularea dozei necesare de BeneFix poate fi făcută pe baza faptului că administrarea unei unități de activitate a factorului IX pe kg duce la creșterea valorii concentrației plasmatice de factor IX circulant, în medie cu 0,8 UI/dl (interval de la 0,4 la 1,4 UI/dl), la pacienții cu vârsta ≥ 12 ani.

Doza necesară se determină cu ajutorul următoarei formule:

Numărul de UI de factor IX necesare	=	greutatea (în kg)	X	creșterea dorită a concentrației plasmatice de factor IX, (%) sau (UI/dl)	X	inversul multiplicativ al indicii de recuperare observat
---	---	-------------------	---	--	---	---

Exemplu: pentru un indice de recuperare de 0,8 UI/dl, formula este:

Numărul de UI de factor IX necesare	=	greutatea (în kg)	X	creșterea dorită a concentrației plasmatice de factor IX, (%) sau (UI/dl)	X	1,3 UI/kg
---	---	-------------------	---	--	---	-----------

Cantitatea care trebuie administrată și frecvența de administrare trebuie determinate întotdeauna pe baza eficacității clinice, pentru fiecare pacient în parte.

În cazul evenimentelor de tip hemoragic enumerate mai jos, nivelul de activitate a factorului IX nu trebuie să scadă sub valorile date ale nivelului de activitate plasmatică (în % din valoarea normală sau în UI/dl), în intervalul de timp corespunzător. Datele din tabelul de mai jos pot fi utilizate ca referință pentru stabilirea dozelor în episoadele hemoragice și în intervențiile chirurgicale:

Gravitatea hemoragiei/Tipul de intervenție chirurgicală	Concentrația plasmatică necesară de factor IX, (%) sau (UI/dl)	Frecvența dozelor (ore)/Durata tratamentului (zile)
Hemoragii		
Hemartroză precoce, hemoragie musculară sau a cavității bucale	20-40	Repetăți la fiecare 24 ore. Cel puțin 1 zi, până la oprirea episodului hemoragic, după cum indică evoluția durerii sau până la obținerea vindecării.
Hemartroză mai extinsă, hemoragie musculară sau hematom	30-60	Repetăți perfuzia la fiecare 24 ore, timp de 3-4 zile sau mai mult, până la dispariția durerii și a manifestărilor acute de incapacitare.
Hemoragii care pot pune viața în pericol	60-100	Repetăți perfuzia la fiecare 8-24 ore, până la dispariția pericolului
Intervenții chirurgicale		
Minore: Inclusiv extracții dentare	30-60	La fiecare 24 ore, cel puțin 1 zi, până la obținerea vindecării.
Majore	80-100 (pre- și post-operator)	Repetăți perfuzia la fiecare 8-24 ore, până la vindecarea adecvată a plăgii, apoi continuați tratamentul încă cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel de activitate al factorului IX cuprins între 30% și 60% (UI/dl)

2. GENERALITAȚI PRIVIND HEMOFILIA B

Caracteristici clinice

Hemofilia B este caracterizată prin deficiență în activitatea de coagulare a factorului IX, care are ca rezultat o risipire prelungită după leziuni, extracții dentare sau chirurgie și sângerare întârziată sau recurentă înainte de vindecarea completă a rănilor. Vârsta diagnosticului și frecvența episoadelor de sângerare sunt legate de nivelul activității de coagulare a factorului IX.

- La pacienții cu *hemofilie severă B*, sângerarea spontană sau musculară profundă este semnul cel mai frecvent. Persoanele cu hemofilie severă B sunt, de obicei, diagnosticate în primii doi ani de viață; fără tratament profilactic, pot înregistra în medie până la două până la cinci episoade de sângerare spontană în fiecare lună.
- Persoanele cu *hemofilie B moderată* au rareori sângeri spontane; totuși, ele au o prelungire sau o întârziere de rupere după traume relativ minore și sunt de obicei diagnosticate înainte de vârsta de cinci până la șase ani; frecvența episoadelor de sângerare variază de la o dată pe lună la o dată pe an.
- Persoanele cu *hemofilie ușoară B* nu au episoade de sângerare spontană; totuși, fără tratament pre- și postoperator, se produce sângerare anormală cu intervenții chirurgicale sau extracții dentare; frecvența sângerrilor poate varia de la o dată pe an la o dată la zece ani. Persoanele cu hemofilie B ușoară nu sunt diagnosticate adesea până la sfârșitul vieții.

La orice persoană cu hemofilie B, episoadele de sângerare pot fi mai frecvente în copilărie și adolescență decât la vârsta adultă. Aproximativ 30% dintre femelele heterozigote au activitate de coagulare a factorului IX mai mică de 40% și sunt expuse riscului de sângerare (chiar dacă membrul afectat al familiei are hemofilie B ușoară), deși simptomele sunt, de obicei, ușoare. După traume majore sau proceduri invazive, se produce de obicei sângeri prelungite sau excesive, indiferent de severitate.

Hemofilia B este o afecțiune congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza scăzută sau anormală a factorului IX. Factorul IX este o proenzimă cu un singur lanț de 55 kDa, care este convertită într-o protează activă (IXa) de factorul XIa sau de complexul factor tisular –VIIa. Factorul IX activează apoi factorul X împreună cu factorul VIII activat. Factorul IX este una din cele șase proteine sintetizate în ficat care necesită vitamina K pentru activitatea biologică.

Deficitul sau disfuncția factorului IX apare la 1 din 100.000 de nou-născuți de sex masculin. Stabilirea cu precizie a diagnosticului de laborator este esențială, întrucât afecțiunea nu poate fi deosebită clinic de deficitul de factor VIII (Hemofilia A), însă necesită tratament cu o fracțiune plasmatică diferită. Se folosesc atât plasma proaspătă congelată, cât și fracțiuni de plasma îmbogățite cu complex protrombinic.

În funcție de detecția antigenului FIX în plasmă, pot fi definite 3 grupuri distincte:

- CRM (*cross reactive material*) – pozitivă, forma cea mai comună,
- CRM-negativă
- CRM-reducă, în care nivelul antigenului și activității coagulante a FIX sunt proporțional reduse.

Diagnosticul pozitiv este stabilit de modificările de laborator clasice și de testarea moleculară.

1. modificările de laborator clasice sunt reprezentate de aPTT (timp partial de tromboplastina activata) prelungit cu PT(timpul de protrombina) normal. Un subset de pacienti cu hemofilie B prezinta PT prelungit atunci cand se utilizeaza creier de origine bovina ca sursa de tromboplastina, acesti pacienti CRM (+) fiind clasificati ca avand *hemofilie B(M)*.

2. testarea moleculara - abordările pot include **testarea unei singure gene** , utilizarea unui **panou multigenic** și **testarea genomică** mai cuprinzătoare :

-**testarea genetică unică** . Analiza de secvență a *F9* se efectuează mai întâi și este urmată de analiza deleției / duplicării ținută de gene dacă nu se găsește varianta patogenă .

-se poate lua în considerare și **un panou multigen** care include *F9* și alte gene de interes .

În *hemofilia B Leyden* manifestările clinice tind sa diminueze o dată cu înaintarea în vârstă in asociere cu creșterea nivelului FIX de la ~1UI/dL in copilărie pana la 20UI/dL in viața adulta. Varianta Leyden este caracterizată ca CRM (-) la naștere, devenind ulterior CRM (+) sau redusă. Baza genetica a acestei variante este faptul ca mutațiile responsabile sunt localizate la nivelul promotorului genei FIX, la bp -23 pana la bp +13, care se crede ca introduc in promotor un element responsiv la androgeni si care, cu vârsta,stimuleaza transcripția si sinteza proteinei.

Au fost descrise 10 polimorfisme utile pentru analiza linkajului genetic asociate cu gena *F9*. O lista actualizata a mutațiilor este disponibila pe www.kcl.ac.uk/ip/petergreen/haemB-database.html.

Activitatea coagulanta a FIX la nou-nascutii la termen este mai mica decat la adulți (in medie ~30%, limite 15-50%); astfel diagnosticul de hemofilie B poate fi stabilit la sugar daca activitatea FIX <1%, dar este echivoc la valori moderat scazute (15-20%), iar testul trebuie repetat la vârsta de 6 luni.

Principala cauză a decesului legate de sângerare este hemoragia intracraniană. Cauza majoră a dizabilității la sângerare este boala articulară cronică. Tratamentul disponibil în prezent cu concentrații de factor de coagulare este normalizarea speranței de viață și reducerea bolii cronice a articulațiilor la copii și adulți cu hemofilie B. Înainte de disponibilitatea unui astfel de tratament, speranța medie de viață pentru persoanele cu hemofilie B severă a fost de 11 ani pentru persoanele afectate în mai multe țări în curs de dezvoltare. Excluzând moartea de la HIV, speranța de viață pentru acei indivizi grav afectați care au primit tratament adecvat a fost de 63 de ani în 2000 , fiind mult îmbunătățită prin terapia de substituție a factorilor .

3. RECOMANDARILE GHIDULUI EUROPEAN IN TRATAMENTUL HEMOFILIEI B

Există o serie de produse orfane aprobate de US Food and Drug Administration (FDA) pentru hemofilie B, incluzând:



- AlphaNine (factor de coagulare IX [uman]) - AlphaNine este aprobat pentru utilizare ca terapie de substituție pentru prevenirea și controlul episoadelor hemoragice și în timpul intervenției chirurgicale pentru corectarea hemostazei defecte (produs de Alpha Therapeutic Corporation).
- Alprolix (factor de coagulare IX [recombinant]) - Alprolix este aprobat pentru controlul și prevenirea episoadelor de sângerare, a managementului perioperator și a profilaxiei de rutină pentru prevenirea sau reducerea frecvenței episoadelor de sângerare la adulți și copii (produs de Biogen).
- BeneFix (factor de coagulare IX [recombinant]) - BeneFix este aprobat pentru controlul și prevenirea episoadelor hemoragice, incluzând controlul și prevenirea sângerării în condiții chirurgicale (fabricat de Wyeth Pharmaceuticals).
- Mononina (factorul de coagulare IX) - Mononina este aprobată pentru prevenirea și controlul sângerării în cazul deficienței factorului IX (fabricat de CSL Behring).
- NovoSeven (factor de coagulare VIIa [recombinant]) - NovoSeven este aprobat pentru tratamentul episoadelor de sângerare la persoanele cu deficit de factor VII și pentru tratamentul administrării perioperatorii a trombastheniei Glanzmann cu refractare la transfuzii de trombocite (fabricat de Novo Nordisk).
- rIX-FP (proteină de fuziune recombinantă care leagă factorul de coagulare IX cu albumină) - rIX-FP este aprobat pentru controlul și prevenirea episoadelor de sângerare, pentru tratamentul perioperator al sângerării și pentru tratamentul profilactic de rutină (fabricat de CSL Behring).
- Rixubis (factor de coagulare IX [recombinant]) - Rixubis este aprobat pentru tratamentul profilactic de rutină pentru prevenirea sau reducerea frecvenței episoadelor de sângerare la adulți (fabricat de Baxalta).

EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic – HAS

Medicamentul cu DCI nonacog alpha (BeneFix) nu a fost evaluat de autoritatea competentă din Franța pentru tratamentul și profilaxia hemoragiei la pacienții cu hemofilie tip B.

ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE/SMC

Nu a fost publicat până în prezent de către autoritățile britanice (National Institute for Health and Care Excellence) și de către The Scottish Medicines Consortium (SMC) raportul de evaluare tehnică bazată pe cost-eficacitate a DCI nonacog alpha pentru indicația: „*tratamentul și profilaxia hemoragiei la pacienții cu hemofilie tip B*”.

Conform OMS 1353/2020 “*pentru indicațiile pentru care un medicament corespunzător unor DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, autorizația de punere pe piață a medicamentului evaluat a fost emisă înainte*



de anul 2011 și medicamentul este rambursat în Marea Britanie și Germania, se acordă din oficiu 15 puncte pe criteriul 2 din tabel atât pentru NICE, cât și pentru IQWiG/G-BA". DCI Nonacog alpha (BeneFix) a fost autorizat prin procedură centralizată prin decizia cu nr. (97)2752 din august 1997.

Compania care deține autorizația de punere pe piață pentru medicamentul Nonacog alpha a depus un raport de evaluare realizat de National Health Sistem (NHS) care recomandă rambursarea Nonacog alpha în cadrul sistemului de sănătate din Marea Britanie.

ETM bazată pe cost-eficacitate IQWiG/G-BA

Nu a fost publicat până în prezent de către Comitetul Federal Comun (G-BA) raportul de evaluare tehnică bazată pe cost-eficacitate a DCI nonacog alfa pentru indicația: „*tratamentul și profilaxia hemoragiei la pacienții cu hemofilie tip B*”.

Conform OMS 1353/2020 “pentru indicațiile pentru care un medicament corespunzător unor DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, autorizația de punere pe piață a medicamentului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011 și medicamentul este rambursat în Marea Britanie și Germania, se acordă din oficiu 15 puncte pe criteriul 2 din tabel atât pentru NICE, cât și pentru IQWiG/G-BA”.

În această situație este și DCI Nonacog alfa (BeneFix) care este compensat 100 % în Germania pentru tratamentul și profilaxia pacienților cu hemofilie tip B.

3. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Conform OMS 1353/2020, comparatorul este definit ca “un medicament aferent unei DCI care se află în Listă, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceleiași segment populațional sau aceleiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz”.

Pentru analiza costurilor asociate tratamentului hemofiliei B, solicitantul a propus Eftrenonacog alfa (Alprolix) drept comparator relevant conform OMS 1353/2020. Acest medicament se regăsește pe lista cuprinzând 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, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, *Secțiunea C2 , P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever, P6.1 :Hemofilie și Talasemie.*

Conform RCP Alprolix schemele recomandate sunt fie 50 UI/kg o dată pe săptămâna ,fie 100 UI/kg o dată la 10 zile,intervalul se ajustează pe baza răspunsului individual (70 UI/săptămână).

Conform RCP BeneFix doza recomandată este între 25-50 UI/kg/doza de 2 ori/săptămână la interval de 3 până la 4 zile.



Doze recomandate in RCP /săptămână

Denumire	UI	Nr. UI/săpt. Min.	Nr. UI/săpt. Max.
BeneFix 1000 UI	1000	50	100
BeneFix 2000 UI	2000	50	100
BeneFix 250 UI	250	50	100
BeneFix 500 UI	500	50	100
Alprolix 1000 UI	1000	50	70
Alprolix 2000 UI	2000	50	70
Alprolix 250 UI	250	50	70
Alprolix 3000 UI	3000	50	70
Alprolix 500 UI	500	50	70

Costurile săptămânale

Denumire	Preț cu TVA	Preț/UI	Cost săpt. Min.	Cost săpt. Max
BeneFix 1000 UI	2430,85	2,43	121,5	243
BeneFix 2000 UI	4790,84	2,40	120	240
BeneFix 250 UI	660,85	2,64	132	264
BeneFix 500 UI	1250,85	2,50	125	250
Alprolix 1000 UI	4961,33	4,96	248	347,2
Alprolix 2000 UI	9851,80	4,93	246,5	345,1
Alprolix 250 UI	1293,47	5,17	258,5	361,9



Alprolix 3000 UI	14742,28	4,91	245,5	343,7
Alprolix 500 UI	2516,09	5,03	251,5	352,1

Costurile lunare

Denumire	Cost lunar min.	Cost lunar max.
BeneFix 1000 UI	486	972
BeneFix 2000 UI	480	960
BeneFix 250 UI	528	1056
BeneFix 500 UI	500	1000
Alprolix 1000 UI	992	1388,8
Alprolix 2000 UI	986	1380,4
Alprolix 250 UI	1034	1447,6
Alprolix 3000 UI	982	1374,8
Alprolix 500 UI	1006	1408,4

Costurile anuale

Denumire	Cost anual min.	Cost anual max.
BeneFix 1000 UI	5832	11664
BeneFix 2000 UI	5760	11520
BeneFix 250 UI	6336	12672
BeneFix 500 UI	6000	12000





Alprolix 1000 UI	11904	16665,6
Alprolix 2000 UI	11832	16564,8
Alprolix 250 UI	12408	17371,2
Alprolix 3000 UI	11784	16497,6
Alprolix 500 UI	12072	16900,8

<u>Denumire</u>	<u>Dif. Cost anual min. vs. Alprolix</u>	<u>Dif. Cost anual max. vs. Alprolix</u>
<u>BeneFix 1000 UI</u>	<u>-51%</u>	<u>-30%</u>
<u>BeneFix 2000 UI</u>	<u>-51,31%</u>	<u>-30,45%</u>
<u>BeneFix 250 UI</u>	<u>-48,93%</u>	<u>-27,05%</u>
<u>BeneFix 500 UI</u>	<u>-50,29%</u>	<u>-28,99%</u>

Comparând costurile celor două terapii ,se constată că administrarea de BeneFix generează economii între - 48,93% si -27,05% în toate formele de administrare față de Alprolix, determinând un impact bugetar negativ față de comparator.

4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Nonacog alpha este rambursat în **19** state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Republica Ceha, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Italia, Luxemburg, Olanda, Polonia, Slovenia, Suedia , Spania și Marea Britanie.



5. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 HAS – nu a fost evaluat	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE - <i>nu a fost publicat raportul de evaluare, însă autorizația de punere pe piață a medicamentului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011 și medicamentul este rambursat în Marea Britanie</i>	15
2.2. SMC - nu a fost evaluat	
2.3. IQWiG / G-BA- <i>nu a fost publicat raportul de evaluare, însă autorizația de punere pe piață a medicamentului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011 și medicamentul este rambursat în Germania</i>	15
3. Statutul de compensare al DCI Nonacog alpha în statele membre ale UE – 19 țări	25
4. Costurile terapiei	
Impact bugetar negativ față de comparator	30
• TOTAL PUNCTAJ	85 puncte

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 387/2015 care modifică și completează O.M.S. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI nonacog alpha întrunește punctajul de **admitere necondiționată** 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.*

Raport finalizat la data de : 04.05.2021

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