



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: EFTRENONACOG ALFA

**INDICAȚIA: TRATAMENTUL SI PROFILAXIA HEMORAGIILOR LA PACIENTII CU
HEMOFILIE B (DEFICIT CONGENITAL DE FACTOR IX)**

Data depunerii dosarului	28.06.2018
Numărul dosarului	5063

PUNCTAJ: 80





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Eftrenonacog alfa

1.2. DC: Alprolix 250 UI,500 UI, 1000 UI,2000 UI,3000 UI,pulbere si solvent pentru soluție injectabilă

1.3 Cod ATC: B02BD04

1.4. Data eliberării APP: 12.05.2016

1.5. Deținătorul de APP: Swedish Orphan Biovitrum AB

1.6. Tip DCI: orfană

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, 3000 UI
Calea de administrare	intravenoasa
Mărimea ambalajului	<p>Alprolix 250 UI-1flacon din sticla de tip I cu pulbere+5ml solv. intr-o seringă preumpluta din sticla de tip I+1tiija a pistonului+1adaptor steril pt. flac.+1 set de perfuzie steril + 2 tamponane cu alcool+2plasturi+1compresa din tifon (4 ani)</p> <p>Alprolix 500 UI-1flacon din sticla de tip I cu pulbere+5ml solv. intr-o seringă preumpluta din sticla de tip I+1tiija a pistonului+1adaptor steril pt. flac.+1 set de perfuzie steril + 2 tamponane cu alcool+2plasturi+1compresa din tifon (4 ani)</p> <p>Alprolix 1000 UI-1flacon din sticla de tip I cu pulbere+5ml solv. intr-o seringă preumpluta din sticla de tip I+1tiija a pistonului+1adaptor steril pt. flac.+1 set de perfuzie steril + 2 tamponane cu alcool+2plasturi+1compresa din tifon (4 ani)</p> <p>Alprolix 2000 UI-1flacon din sticla de tip I cu pulbere+5ml solv. intr-o seringă preumpluta din sticla de tip I+1tiija a pistonului+1adaptor steril pt. flac.+1 set de perfuzie steril + 2 tamponane cu alcool+2plasturi+1compresa din tifon (4 ani)</p> <p>Alprolix 3000 UI-1flacon din sticla de tip I cu pulbere+5ml solv. intr-o seringă preumpluta din sticla de tip I+1tiija a pistonului+1adaptor steril pt. flac.+1 set de perfuzie steril + 2 tamponane cu alcool+2plasturi+1compresa din tifon (4 ani)</p>



1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>ambalaj</u>	Alprolix 250 UI-1710.95 lei Alprolix 500 UI-3262.47 lei Alprolix 1000 UI- 6564.60 lei Alprolix 2000 UI- 12920.53 lei Alprolix 3000 UI- 18563.79 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>unitatea terapeutică</u>	Alprolix 250 UI-6.84 lei Alprolix 500 UI-6.52 lei Alprolix 1000 UI- 6.56 lei Alprolix 2000 UI- 6.46 lei Alprolix 3000 UI- 6.18 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Aprox (EMA 11/01/2018) [1]

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

Numărul de unități administrate de factor IX Fc este exprimat în Unități Internaționale (UI), care sunt în conformitate cu actualul standard OMS pentru medicamentele care conțin factorul IX. Activitatea plasmatică a factorului IX este exprimată fie ca procentaj (referință - plasma umană normală), fie în Unități Internaționale (conform Standardului Internațional pentru factorul IX în plasmă).

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

Tratament la nevoie

Calcularea dozei necesare de factor IX Fc recombinant se bazează pe următoarea observație empirică: 1 Unitate Internațională (UI) de factor IX per kg de greutate corporală determină creșterea activității plasmatice a factorului IX cu 1% de activitate normală (UI/dl). Doza necesară este determinată prin utilizarea următoarei formule:

Unități necesare = greutate corporală (kg) x creșterea dorită a factorului IX (%) (UI/dl) x {inversul recuperării observate (UI/kg per UI/dl)}

Cantitatea care urmează a fi administrată și frecvența administrării trebuie întotdeauna evaluate în funcție de eficacitatea clinică pentru fiecare caz în parte. Dacă este necesară repetarea dozei pentru menținerea sub control a hemoragiei, trebuie luat în considerare timpul de înjumătățire plasmatică prelungit al ALPROLIX (vezi pct. 5.2). Nu se preconizează ca timpul până la activitatea maximă să fie prelungit.

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului IX nu trebuie să scadă sub valoarea de activitate plasmatică recomandată (exprimată în % față de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare. Tabelul 1 poate fi folosit ca ghid de stabilire a dozelor în cazul episoadelor hemoragice și al intervențiilor chirurgicale:



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

Gradul hemoragiei / Tipul intervenției chirurgicale	Valoarea plasmatică de factor IX necesară (%) (UI/dl)	Frecvența administrării (ore) / Durata tratamentului (zile)
Hemoragie		
Hemartroză incipientă, hemoragie la nivelul musculaturii sau sângerări orale	20–40	Injecția se repetă la intervale de 48 ore, până când episoadele hemoragice indicate prin durere se remit sau se obține vindecarea.
Hemartroză, sângerare la nivelul musculaturii sau hematom, mai extinse	30–60	Injecția se repetă la intervale de 24 până la 48 ore, până când durerea și dizabilitatea acută se remit.
Hemoragii care pun viața în pericol	60–100	Injecția se repetă la intervale de 8 până la 24 ore, până la eliminarea pericolului.
Intervenții chirurgicale		
Intervenții chirurgicale minore, incluzând extracțiile dentare	30–60	Injecția se repetă după 24 ore, după cum este necesar până când se obține vindecarea ¹ .
Intervenții chirurgicale majore	80–100 (pre - și postoperator)	Injecția se repetă la intervale de 8–24 ore până la vindecarea adecvată a plăgii, apoi tratamentul se continuă timp de cel puțin 7 zile pentru a menține activitatea factorului IX la 30% până la 60% (UI/dl).

¹ La unii pacienți și în unele situații, intervalul dintre doze poate fi prelungit până la 48 ore (vezi pct. 5.2 pentru datele de farmacocinetică).

Profilaxie

Pentru profilaxia pe termen lung împotriva sângerărilor, schemele inițiale de tratament recomandate sunt fie:

- 50 UI/kg o dată pe săptămână, doza se ajustează pe baza răspunsului individual fie
- 100 UI/kg o dată la 10 zile, intervalul se ajustează pe baza răspunsului individual. Unii pacienți la care există un control bun pe baza unei scheme de tratament cu administrare o dată la 10 zile pot fi tratați la interval de 14 zile sau mai mult.

Doza maximă recomandată pentru profilaxie este de 100 UI/kg.

Vârștnici

Experiența la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani este limitată.

Copii și adolescenți

Pentru copiii cu vârsta sub 12 ani pot fi necesare doze mai mari sau mai frecvente, iar doza inițială recomandată este de 50-60 UI/kg o dată la 7 zile. Pentru adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste, recomandările privind dozele sunt aceleași ca pentru adulți. Vezi pct. 5.1 și 5.2. Doza maximă recomandată pentru profilaxie este de 100 UI/kg.



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 sângerări 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 sângerărilor 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 sângerări 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 detectia antigenului FIX în plasma, pot fi definite 3 grupuri distincte:

- CRM (*cross reactive material*) – pozitivă, forma cea mai comună,
- CRM-negativă
- CRM-redușă, 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 parțial de tromboplastină activată) prelungit cu PT (timpul de protrombina) normal. Un subset de pacienți cu hemofilie B prezintă PT prelungit



atunci când se utilizează creier de origine bovină ca sursă de tromboplastină, acești pacienți CRM (+) fiind clasificați ca având *hemofilia B (M)*.

2. testarea moleculară - 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 țintită de gene dacă nu se găsește varianta patogenă .

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

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

Au fost descrise 10 polimorfisme utile pentru analiza linkajului genetic asociate cu gena *F9*. O listă actualizată a mutațiilor este disponibilă pe www.kcl.ac.uk/ip/petergreen/haemB-database.html. Activitatea coagulantă a FIX la nou-născuții la termen este mai mică decât la adulți (în medie ~30%, limite 15-50%); astfel diagnosticul de hemofilie B poate fi stabilit la sugar dacă activitatea FIX <1%, dar este echivoc la valori moderat scăzute (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 [Luck et al 2004]. 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 [Darby et al 2007], fiind mult îmbunătățită prin terapia de substituție a factorilor [Tagliaferri et al 2010].

3. RECOMANDARILE GHIDULUI EUROPEAN ÎN 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).

4. DOVEZI CLINICE ALPROLIX (EFICACITATE ȘI SIGURANȚA)

Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica ALPROLIX au fost evaluate în cadrul a două studii pivot multinaționale, în regim deschis; un studiu de fază 3, denumit studiul I și un studiu de fază 3 la copii și adolescenți, denumit studiul II (vezi "Copii și adolescenți").

Studiul I a comparat eficacitatea fiecăreia dintre 2 scheme de tratament profilactic (interval săptămânal fix și interval individualizat) cu cea a tratamentului la nevoie. Studiul a înrolat în total 123 pacienți de sex masculin, tratați anterior (cu vârsta cuprinsă între 12 și 71 ani) cu hemofilie B severă ($\leq 2\%$ activitate FIX 10 endogen). Tuturor pacienților li s-a administrat tratament cu ALPROLIX și au fost urmăriți timp de până la 77 săptămâni.

În grupul cu interval săptămânal fix, subiecților li s-a administrat ALPROLIX pentru profilaxie de rutină, începând de la 50 UI/kg. În grupul cu interval individualizat, subiecților li s-a administrat ALPROLIX pentru profilaxie de rutină într-o doză fixă de 100 UI/kg cu un interval între doze începând de la o dată la 10 zile. Mai mult, studiul I a evaluat eficacitatea hemostatică în tratamentul episoadelor de sângerare și a determinat eficacitatea hemostatică în tratamentul perioperator la subiecții cărora li s-au efectuat proceduri chirurgicale majore.

Intervale săptămânale fixe și individualizate pentru profilaxie: Pentru subiecții evaluabili înrolați în grupul cu intervale săptămânale fixe pentru profilaxie al studiului I, doza săptămânală mediană a fost de 45,17 UI/kg (interval intercvartilic 38,1-53,7). Pentru subiecții evaluabili înrolați în grupul cu intervale săptămânale fixe pentru profilaxie al studiului I, doza săptămânală mediană a fost de 12,53 zile (interval intercvartilic 10,4-13,4).

Ratele analizate ale sângerărilor (RAS) mediane la subiecții evaluabili din punct de vedere al eficacității au fost de 2,95 (interval intercvartilic 1,01-4,35) pentru subiecții cu interval săptămânal fix pentru profilaxie, 1,38 (interval intercvartilic 0,00-3,43) pentru subiecții cu interval individualizat și 17,69 (interval intercvartilic 10,77-23,24) pentru subiecții cu tratament la nevoie. La 42% dintre subiecții aflați în tratament profilactic individualizat și la 23,0% dintre subiecții aflați în tratament profilactic săptămânal nu au apărut episoade de sângerare. A existat o proporție mai scăzută de subiecți cu interval individualizat pentru profilaxie, cu ≥ 1 articulație țintă la momentul inițial decât de subiecți cu tratament profilactic săptămânal (27,6%, respectiv 57,1%). De reținut, RAS nu este comparabilă între concentrate de factor diferite și între studii clinice diferite.

Tratamentul sângerărilor: Dintr-un total de 636 evenimente de sângerare observate în studiul I, 90,4% au fost ținute sub control cu 1 injecție, iar în mod global, 97,3% dintre evenimente au fost ținute sub control cu 2 sau mai puține injecții. Valoarea mediană a dozei medii per injecție pentru tratarea unui episod de sângerare a fost de 46,07 (interval intercvartilic 32,86-57,03) UI/kg. Doza mediană globală pentru tratarea episodului de sângerare a fost de 51,47 UI/kg (interval intercvartilic 35,21-61,73) în grupul cu tratament profilactic săptămânal, 49,62 UI/kg (35,71-94,82) în grupul cu interval individualizat pentru profilaxie și 46,58 UI/kg (33,33-59,41) în grupul cu tratament la nevoie.



Copii și adolescenți

Studiul II a înrolat un număr total de 30 pacienți copii și adolescenți tratați anterior, cu hemofilie B severă ($\leq 2\%$ activitate a FIX endogen). Pacienții aveau vârsta sub 12 ani (15 aveau vârsta < 6 ani, iar 15 aveau vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani). Tuturor pacienților li s-a administrat tratament cu ALPROLIX și au fost urmăriți timp de până la 52 săptămâni.

Toți cei 30 pacienți au fost tratați cu ALPROLIX cu o schemă de administrare a dozelor individualizată în scop profilactic, începând cu 50-60 UI/kg la interval de 7 zile, cu ajustarea dozei până la maximum 100 UI/kg și cu un interval între doze de minimum o dată pe săptămână și maximum de două ori pe săptămână.

Schemă de administrare individualizată în scop profilactic:

Valoarea mediană a dozei săptămânale medii de ALPROLIX a fost de 59,40 UI/kg (interval intercvartilic 52,95-64,78 UI/kg) pentru subiecții cu vârsta < 6 ani și de 57,78 UI/kg (interval intercvartilic 51,67-65,01 UI/kg) pentru subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani. Intervalul median global între doze a fost de 6,99 zile (interval intercvartilic 6,94-7,03), fără nicio diferență din punct de vedere al 11 intervalului median între doze între cohortele de vârstă. Cu excepția unui pacient, a cărui ultimă doză prescrisă a fost de 100 UI/kg o dată la 5 zile, ultimele doze prescrise pentru ceilalți 29 de pacienți au fost de până la 70 UI/kg o dată la 7 zile. La 33% dintre pacienții copii și adolescenți nu au apărut episoade de sângerare.

Ratele mediane anualizate ale sângerărilor la subiecții cu vârsta < 12 ani evaluabili din punct de vedere al eficacității au fost 1,97 (interval intercvartilic 0,00-3,13).

Tratamentul episoadelor de sângerare:

Dintr-un număr total de 60 evenimente de sângerare observate în cadrul studiului II, 75% au fost ținute sub control cu 1 injecție, iar în mod global, 91,7% dintre episoadele de sângerare au fost ținute sub control cu 2 sau mai puține injecții. Valoarea mediană a dozei medii per injecție pentru tratarea unui episod de sângerare a fost de 63,51 (interval intercvartilic 48,92-99,44) UI/kg. Doza mediană globală pentru tratarea unui episod de sângerare a fost de 68,22 UI/kg (interval intercvartilic 50,89-126,19).

Tratament perioperator (profilaxie pentru intervenții chirurgicale):

În total, s-au efectuat 29 proceduri chirurgicale majore, evaluate la 19 subiecți (17 adulți, 1 adolescent și 1 pacient copil cu vârsta < 12 ani) în cadrul studiului I și în cadrul unui studiu de extensie. Dintre 29 intervenții chirurgicale, 24 intervenții (82,8%) au necesitat o singură doză preoperatorie pentru menținerea hemostazei în timpul intervenției chirurgicale. Valoarea mediană a dozei medii per injecție pentru menținerea hemostazei în timpul intervenției chirurgicale a fost de 94,7 UI/kg (interval: 49-152 UI/kg). Doza totală în ziua intervenției chirurgicale a fost cuprinsă între 51 și 318 UI/kg, iar doza totală în perioada perioperatorie cu durata de 14 zile a fost cuprinsă între 60 și 1947 UI/kg.



5. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Pentru tratamentul hemofiliei B, Comisia Europeană a acordat medicamentului Alprolix, la data de 24 martie 2016, statutul de medicament orfan.

În momentul deciziei, Hemofilia B afecta mai puțin de 0,2 din 10,000 locuitori din Uniunea Europeană, echivalentul a mai puțin de 10,000 de locuitori, valoare considerată a fi sub plafonul de 5 pacienți din 10 000 locuitori (unul din criteriile îndeplinite pentru acordarea statutului de medicament orfan). În perioada de evaluare a dosarului medicamentului amintit, erau aprobate mai multe produse în Uniunea Europeană metode de tratament satisfăcătoare pentru hemofilia B. Aceste produse conțin niveluri diferite de factor IX și urmăresc înlocuirea sau creșterea nivelului enzimei deficitare.

Proteina de fuziune recombinantă constând din factorul IX de coagulare uman atașat la domeniul Fc al IgG1 uman este un construct sintetic al factorului de coagulare IX și o parte din anticorpii IgG (proteine care fac parte din sistemul imunitar). Când este administrat unui pacient cu hemofilia B, este de așteptat ca produsul să înlocuiască enzima deficitară și scade hemoragiile în țesuturile înconjurătoare. Se crede că acest produs este mai stabil decât factorul IX pur și, prin urmare, pacienții ar putea fi potențial tratați mai rar cu acest produs decât cu produsele disponibile în prezent. Efectele proteinei de fuziune recombinante constând din factorul IX de coagulare uman atașat la domeniul Fc al IgG1 uman au fost evaluate în modele experimentale.

La momentul depunerii cererii de desemnare orfană, studiile clinice la pacienții cu hemofilia B au fost în curs de desfășurare. Proteina de fuziune recombinantă constând din factorul IX de coagulare umană atașată la domeniul Fc al IgG1 umană nu a fost autorizată oriunde în lume pentru tratamentul hemofiliei B și nici nu a fost desemnată ca medicament medicamentos orfan în altă parte pentru această afecțiune, la momentul depunerii.

În acord cu reglementarea EC No 141/2000 din 16 decembrie 1999, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) al Agenției Europene a Medicamentului (EMA) a adoptat o opinie pozitivă în data de 12 aprilie 2007 recomandând atribuirea statutului de orfan pentru medicamentul destinat hemofiliei B.

La reuniunea din 3 martie 2011 COMP a reevaluat criteriile pe baza cărora statutul de medicament orfan a fost acordat medicamentului Alprolix:

- COMP a considerat **gravitatea** patologiei ca fiind neschimbată comparativ cu anul 2007, hemofilia B fiind o afecțiune care pune viața în pericol
- **prevalența** hemofiliei B a fost estimată pe baza datelor furnizate de către sponsor și pe baza informațiilor deținute de COMP, concluzionându-se că valoarea ei rămâne sub nivelul plafonului stabilit pentru încadrarea medicamentului ca orfan
- existența metodelor alternative de diagnosticare, prevenire sau tratament;

Concluzia experților COMP a fost că medicamentul Alprolix respectă în continuare cele 3 cerințe necesare încadrării ca medicament orfan (EMA 3 martie 2011 COMP).



EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Medicamentul cu DCI eftrenonacog alfa (Alprolix) a fost evaluat de autoritatea competentă din Franța și conform raportului publicat în 5 octombrie 2016 (Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence Avis 5 octobre 2016) a fost determinat că prezintă un beneficiu terapeutic (SMR) important pentru tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilie B. În urma analizei eficacității clinice și profilului sau farmacocinetic care face posibilă ușurarea programelor de administrare profilactică practicate în prezent, s-a considerat că Alprolix oferă o îmbunătățire minoră în beneficiul real (ASMR IV), în comparație cu alți factori IX (plasma și recombinant).

6. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației deținătorului autorizației de punere pe piață medicamentul cu DCI nusinersenum este rambursat în 14 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Croația, Republica Ceha, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Italia, Luxemburg, Olanda, Suedia și Spania. În Slovacia, medicamentul amintit urmează a fi rambursat, conform informațiilor depuse de solicitant.

7. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
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 nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune	55
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 țări	25
TOTAL PUNCTAJ	80

8. 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 **eftrenonacog alfa** **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.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

9. RECOMANDARE

Este necesară elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **eftrenonacog alfa** cu indicația: " **tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilie B (deficit congenital de factor IX)**".

Șef DETM

Farm. Pr. Felicia Ciulu Costinescu
