



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: EFMOROCOCOG ALFA**

**INDICAȚIE: Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII). Poate fi utilizat la toate grupele de vârstă.**

<b>Data depunerii dosarului</b>	<b>30.05.2019</b>
<b>Numărul dosarului</b>	<b>6759</b>

**PUNCTAJ: 85**





## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Efmoroctocog alfa  
1.2.1. DC: ELOCTA 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI  
1.3 Cod ATC: B02BD02  
1.4 Data eliberării APP: 19 noiembrie 2015  
1.5. Deținătorul de APP: Swedish Orphan Biovitrum AB  
1.6. Tip DCI: DCI nou  
1.7. Forma farmaceutică:

Forma farmaceutică	Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
<b>Concentrații</b>	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI și 3000 UI
<b>Calea de administrare</b>	intravenoasă
<b>Mărimea ambalajului</b>	ELOCTA 250 UI - Fiecare flacon conține nominal efmoroctocog alfa 250 UI. După reconstituire, fiecare ml de soluție injectabilă conține efmoroctocog alfa aproximativ 83 UI.
	ELOCTA 500 UI - Fiecare flacon conține nominal efmoroctocog alfa 500 UI. După reconstituire, fiecare ml de soluție injectabilă conține efmoroctocog alfa aproximativ 167 UI.
	ELOCTA 1000 UI - Fiecare flacon conține nominal efmoroctocog alfa 1000 UI. După reconstituire, fiecare ml de soluție injectabilă conține efmoroctocog alfa aproximativ 333 UI.
	ELOCTA 1500 UI - Fiecare flacon conține nominal efmoroctocog alfa 1500 UI. După reconstituire, fiecare ml de soluție injectabilă conține efmoroctocog alfa aproximativ 500 UI.
	ELOCTA 2000 UI - Fiecare flacon conține nominal efmoroctocog alfa 2000 UI. După reconstituire, fiecare ml de soluție injectabilă conține efmoroctocog alfa aproximativ 667 UI.
	ELOCTA 3000 UI - Fiecare flacon conține nominal efmoroctocog alfa 3000 UI. După reconstituire, fiecare ml de soluție injectabilă conține efmoroctocog alfa aproximativ 1000 UI.



1.8. Preț conform Ordinului 1468/2018 :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru :	
ELOCTA 250 UI	888.47 lei
ELOCTA 500 UI	1706.1 lei
ELOCTA 1000 UI	3341,34 lei
ELOCTA 1500 UI	4976.56 lei
ELOCTA 2000 UI	6611.79 lei
ELOCTA 3000 UI	9882.25 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru :	
ELOCTA 250 UI	3,55 lei
ELOCTA 500 UI	3,41 lei
ELOCTA 1000 UI	3,41 lei
ELOCTA 1500 UI	3,31 lei
ELOCTA 2000 UI	3,30 lei
ELOCTA 3000 UI	3.29 lei

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII). ELOCTA poate fi utilizat la toate grupele de vârstă.	Doza și durata tratamentului de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de localizarea și amploarea sângerării și de starea clinică a pacientului.	Doza și durata tratamentului de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de localizarea și amploarea sângerării și de starea clinică a pacientului.

Alte informații din RCP Elocta:

Grupe speciale de pacienți:

Pacienții vârstnici



Experiența la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani este limitată.

#### *Copii și adolescenți*

Pentru copiii cu vârsta sub 12 ani pot fi necesare doze mai frecvente sau mai crescute. Pentru adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste, recomandările privind dozele sunt aceleași ca pentru adulți.

## **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 Elocta pulbere și solvent pentru soluție injectabilă precum și indicația de la punctul 1.9. Concluzia Comisiei de Transparență, conform avizului datat 17 februarie 2016 a fost :

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Elocta în indicația: "tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII)" a fost considerat **important**.

Elocta nu aduce o îmbunătățire a beneficiului clinic oferit (ASMR V) în profilaxia și tratamentul hemofiliei A în raport cu alte tratamente disponibile.

#### Necesitatea terapeutică

##### Hemofilia A

Hemofilia A este un boală hemoragică constituțională genetică cu transmitere recesivă legată de cromozomul X și care rezultă dintr-un deficit al factorului de coagulare VIII. Transmisă de femeile așa-zis conductoare sau purtătoare, boala nu se exprimă practic decât la băieți.

Clasificarea severității clinice a hemofiliei A se bazează pe măsurarea valorii plasmatice a factorului VIII:

- formele severe ( $<1$  UI/dL)
- formele moderate (1-5 UI/dL)
- formele minore (6-40 UI/dL)

Potrivit datelor rețelei FranceCoag din 2015, 5400 pacienți urmăriți în Franța suferă de hemofilie A, dintre care 33% în forma severă, 15% moderată și 52% minoră.

Datele privind eficacitatea clinica provin din studiul A -Long, studiul Kids A-Long, studiul Aspire .

#### **Studiul A-Long**

Studiul pivot care a stat la baza aprobării de către agențiile de reglementare a factorului VIII de coagulare recombinant, proteină de fuziune Fc (rFVIII-Fc, Elocta®) a fost studiul A-LONG, un studiu deschis, multicentric pentru



evaluarea siguranței, farmacocineticii și eficacității rFVIIIc la pacienți tratați anterior (PTP) cu vârsta  $\geq 12$  ani cu hemofilie A severă. Studiul a inclus în total un număr de 165 subiecți repartizați în trei brațe de tratament:

1. Brațul 1: tratament profilactic individualizat, inițiat cu administrarea de două ori pe săptămână
2. Brațul 2: tratament profilactic săptămânal
3. Brațul 3: tratament la nevoie

Atât subiecții cărora li s-au administrat scheme de tratament profilactic cu interval individualizat (Brațul 1) cât și cei cu tratament profilactic săptămânal (Brațul 2) au prezentat o reducere semnificativă din punct de vedere statistic și relevantă din punct de vedere clinic a ratelor anualizate de sângerare (ABR) comparativ cu schema de tratament la nevoie (Brațul 3). Mediana ratelor ABR a fost de 1,6 în Brațul 1, de 3,6 în Brațul 2 și de 33,6 în Brațul 3. De asemenea, rFVIIIc a fost un tratament eficient la nevoie, rezolvând 98% dintre hemoragiile cu 1 până la 2 injecții. Conversia la rFVIIIc a fost sigură, fără cazuri de evenimente trombotice, reacții alergice grave sau dezvoltare de inhibitori raportate în studiile clinice cu rFVIIIc.

În ceea ce privește analizele post-hoc ale studiului A-LONG publicate de Shapiro și colab. în 2014, constatarea principală a acestor analize a fost că la subiecții care au primit anterior tratament profilactic cu factorul VIII recombinant convențional (rFVIII) și care au rămas în studiu cu rFVIIIc timp de cel puțin 6 luni numărul de injecții săptămânale s-a redus. Pentru majoritatea subiecților cărora înainte de studiu li se administrau injecții de trei ori pe săptămână, frecvența de administrare a injecțiilor s-a redus cu rFVIIIc la 3 zile (24/65, 36,9%), de două ori pe săptămână (22/65, 33,8%) sau o dată la 5 zile (15/65 ; 23,1%) până la sfârșitul studiului, reprezentând reduceri ale numărului anual de injecții de 21,8%, 33,3% și, respectiv, 53,2%.

Analizele datelor privind calitatea vieții corelată cu starea de sănătate (HRQoL) din studiul A-LONG au demonstrat o îmbunătățire a indicelui HRQoL al pacienților care urmează tratament profilactic cu rFVIIIc. Aceste analize, care au fost raportate în dosarul principal GVD pentru rFVIIIc pe baza datelor nepublicate (raportul studiului clinic A-LONG), au fost actualmente publicate de Wyrwich și colaboratorii în 2016.

Analizele modificării rezultatelor privind activitatea fizică a subiecților din studiul A-LONG, care au arătat că tratamentul profilactic cu rFVIIIc conservă sau îmbunătățește nivelul de activitate fizică al pacienților, au fost publicate integral de către Quon și colaboratorii în anul 2017.

### **Studiul Kids A-LONG**

Principalul studiu desfășurat la copii și adolescenți pentru evaluarea rFVIIIc a fost studiul Kids A-LONG, un studiu deschis, multicentric pentru evaluarea eficacității și siguranței administrării rFVIIIc la pacienți tratați anterior cu vârsta  $< 12$  ani și cu hemofilie A severă. 11 În total, un număr de 69 subiecți înrolați au primit tratament profilactic cu rFVIIIc administrat de două ori pe săptămână.



Detalii privind constatările clinice: rata ABR a fost redusă și stabilă, cu mediana de 2,0 în general și de 0,0 în ultimele 3 luni de studiu pentru subiecții care au rămas în studiu timp de cel puțin 24 de săptămâni. Administrarea rFVIIIc a rezolvat 81,4% din sângerări cu 1 injecție și 93,0% din sângerări cu 1 până la 2 injecții. Doza mediană administrată săptămânal s-a redus la subiecții trecuți de pe tratament profilactic cu FVIII convențional la tratament profilactic cu rFVIIIc, menținându-se controlul sângerărilor.

Analizele modificării rezultatelor privind activitatea fizică a subiecților din studiul Kids A-LONG, au arătat că tratamentul profilactic cu rFVIIIc conservă sau îmbunătățește nivelul de activitate fizică al pacienților.

### **Studiul ASPIRE**

ASPIRE este un studiu de extensie, în curs de desfășurare, pentru evaluarea siguranței și eficacității pe termen lung a tratamentului cu rFVIIIc în rândul subiecților care au finalizat studiile A-LONG sau Kids A-LONG.

Mediana duratei de timp în studiul ASPIRE a fost de 80,9 săptămâni pentru subiecții din studiul A-LONG și de 23,9 săptămâni pentru subiecții din studiul Kids A-LONG.

Dintre subiecții care au primit anterior tratament profilactic în studiul A-LONG (n = 128), la majoritatea doza profilactică totală săptămânală de rFVIIIc în studiul ASPIRE s-a menținut sau a scăzut suplimentar; în mod specific, 64,1% nu au prezentat nicio modificare, în timp ce la 20,3% doza profilactică săptămânală totală a scăzut și la 15,6% a crescut.

Rezultatele unei analize intermediare mai recente, cu o limitare a datelor din 11 ianuarie 2016, au fost prezentate la Congresul Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază (ISTH) din 2017. Această analiză a inclus date pentru 150 subiecți adulți/adolescenți din studiul A-LONG care s-au înscris în studiul ASPIRE, dintre care 78 erau în studiu la data limită, cu o mediană a duratei de tratament de 4,1 ani (interval intercuartilic [IQR] 3,0-4,2).

La majoritatea subiecților, intervalul de dozare profilactic prescris s-a prelungit (23,4%, 30/128) sau nu s-a modificat (70,3%, 90/128) de la sfârșitul studiului A-LONG până la data limită din studiul ASPIRE, iar mediana modificării consumului săptămânal de rFVIIIc a fost de 0 (IQR 0-0).

Pentru subiecții cu date disponibile privind sănătatea articulațiilor, măsurată prin Scorul modificat de sănătate a articulațiilor în hemofilie, (mHJHS), s-a înregistrat o îmbunătățire continuă a sănătății articulațiilor o dată cu continuarea utilizării rFVIIIc, indiferent de schema de tratament cu rFVIII înainte de studiu.

S-a efectuat o analiză care folosește ultimul interval de date intermediare din studiul ASPIRE și cu rezultatele de la subiecții care aveau articulații țintă la intrarea în studiul părinte. Dintre subiecții care au intrat în studiul ASPIRE din studiul A-LONG, 113 aveau articulații țintă la momentul inițial, iar la cei 111 cu date evaluabile existau 287 articulații țintă la momentul inițial. Durata mediană cumulată a tratamentului cu rFVIIIc până la data limită pentru subiecții cu articulații țintă la momentul inițial în studiul A-LONG a fost de 4,0 ani (IQR 2,8; 4,1).



Datele privind eficacitatea din studiile A-LONG și Kids A-long și din studiul de extensie ASPIRE au indicat rate ABR constant reduse la copii, adolescenți și adulți (până la 3-4 ani de tratament) cu hemofilie A severă, care au primit tratament profilactic cu rFVIIIc pe termen lung și cu intervale prelungite de administrare a dozei. Tratamentul cu rFVIIIc a avut ca rezultat soluționarea eficientă a articulației țintă, toți subiecții din studiul ASPIRE, din studiul A-LONG și din Kids A-LONG obținând vindecarea a  $\geq 1$  articulație țintă.

În consecință, rezultatele privind rezolvarea articulației țintă ( $\leq 2$  sângerări spontane în decurs de 12 luni conform definiției ISTH) arată următoarele:

- Dintre pacienții cu tratament profilactic cu articulații țintă la momentul inițial, 100% din subiecții din studiul A-LONG și Kids A-LONG au obținut soluționarea  $\geq 1$  articulație țintă;
- În total, 99,6% (234/235) și 100% (9/9) articulații țintă au fost soluționate la subiecții din studiul A-LONG și respectiv Kids A-LONG.

În ceea ce privește tratamentul pentru sângerări intermitente la nivelul încheieturilor țintă la subiecții din studiul A-LONG, 96,4% (217/225), 94,9% (75/79), și 92,1% (140/152) din episoadele de sângerare la nivelul încheieturilor țintă au fost soluționate cu 1 sau 2 injecții la subiecții cu scheme de tratament profilactic individualizat, săptămânal și respectiv modificat.

Studiul de extensie Aspire pe termen lung confirmă și întărește rezultatele din studiile A-Long și Kids A-Long, rFVIIIc menține rata ABR redusă în cazul utilizării pe termen lung.

### ***ETM bazată pe cost-eficacitate***

#### **2.2.1. NICE**

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Regatul Unit nu a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului Elocta cu indicația menționată la punctul 1.9.

#### **2.2.2. SMC**

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Scoția nu a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului Elocta cu indicația „tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A”.

#### **2.2.3. IQWiG**

Pe site-ul Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWiG) din Germania respectiv Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, a fost publicat raportul de evaluare a medicamentului Elocta.



Conform raportului cu nr. A15-54 datat 30 martie 2016 s-a evaluat beneficiul suplimentar Efmoroctocog alfa față de factorul VIII convențional recombinat și derivat din plasmă. Conform raportului, firma care a submis documentația nu a prezentat AMNOG date relevante în ceea ce privește dovada unui beneficiu terapeutic adițional al medicamentului Elocta.

#### 2.2.4. G-BA

Comitetul Federal German a publicat pe site-ul oficial rezoluția aferentă medicamentului Elocta. Conform rezoluției datate 16 iunie 2016, terapia cu Efmoroctocog alfa a primit aviz favorabil rambursării **fără restricții față de RCP.**

### 3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Deținătorul autorizației de punere pe piață a declarat pe propria răspundere că medicamentul Elocta având indicația este rambursat în **20** state membre ale Uniunii Europene: Belgia, Bulgaria, Croația, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia.

### 4. CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI

Solicitantul a propus Octocog alfa (Advate) drept comparator relevant, conform OMS 861/2014 actualizat. Medicamentul menționat a fost folosit drept comparator atât în programul de studii pentru demonstrarea eficacității DCI Efmoroctocog alfa, cât și în analizele de cost validate de agențiile HTA europene. Conform RCP, Advate este indicat în: „Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienți cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII). Advate este indicat la toate grupele de vârstă.” Comparatorul respecta definiția OMS 861/2014 actualizat.

Metoda de calcul a ținut cont de parametri precum concentrația (250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI și 3000 UI), greutatea estimată a pacientului (50 kg), doza per injecție (1750 UI), doza per injecție (35 UI/kg), frecvența administrărilor (3 administrări /săptămână pentru Advate și 2 administrări pe săptămână pentru Elocta).

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

Advate -250 UI	812.36 Lei
Advate-500 UI	1524.99 Lei
Advate - 1000 UI	2991.97 Lei
Advate -1500 UI	4674.64 Lei





Advate -2000 UI	6286.73 Lei
Advate - 3000 UI	9394.67 Lei

<b>Elocta -250 UI</b>	<b>888.47 Lei</b>
Elocta - 500 UI	1706.1 Lei
Elocta - 1000 UI	3341.34 Lei
Elocta -1500 UI	4976.56 Lei
Elocta -2000 UI	6611.79 Lei
Elocta -3000 UI	9882.25 Lei

Doze recomandate RCP Elocta:

	Pacienți-greutate estimata, adm. la intervale de 3 zile	Doza minimă	Doza medie	Doza maximă
<b>La cerere</b>	50 kg	20 UI/kg (1000 UI)	60 UI/kg(3000 UI)	100 UI/kg (5000 UI)
<b>Profilaxie</b>	50 kg	25 UI/kg (1250 UI)	50 UI/kg(2500 UI)	65 UI/kg (3250 UI)

Doze recomandate RCP Advate

Pacienti-greutate estimata,adm. la intervale de 2 zile	Doza minimă	Doza medie	Doza maximă
---	-------------	------------	-------------



<b>La cerere</b>	50 kg	20 UI/kg (1000 UI)	60 UI/kg (3000 UI)	100 UI/kg (5000 UI)
<b>Profilaxie</b>	50 kg	20 UI/kg (1000 UI)	30 UI/kg (1500 UI)	40 UI/kg (2000 UI)

#### Costuri zilnice

	Produs	Doza minimă	Doza medie	Doza maximă
<b>La cerere</b>	Advate	2991.97	9394.67	15681.4
	Elocta	3341.34	9882.25	16494.04
<b>Profilaxie</b>	Advate	2991.97	4516.96	6286.73
	Elocta	4229.81	8317.89	10770.72

#### Costuri anuale

	Produs	Doza minimă	Doza medie	Doza maximă
<b>La cerere</b>	Advate	546034.525	1714527.275	2861855.5
	Elocta	406507.4244	1202274.535	2005675.264
	Economii oferite de terapia cu Elocta față de terapia cu Advate	25.55%	29.87%	29.91%
<b>Profilaxie</b>	Advate	546034.525	824345.2	1147328.225
	Elocta	514598.6846	1011954.4974	1310365.7952
	Economii oferite de terapia cu Elocta față de terapia cu Advate	5.75%	22.75%	14.21%

DCI Efmoroctocog alfa are un cost între 5,75% și 29,91% mai mic decât costul comparatorului ales în funcție de doză și concentrație, deci generează economii bugetare cu peste 5% față de comparator.

#### 6. PUNTAJUL OBȚINUT





CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic</b>	
1.1. HAS – conform raportului publicat, DCI Efmoroctocog alfa a primit clasificarea BT1- important din partea HAS	15
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
2.1. NICE – raport nepublicat SMC – raport nepublicat	0
2.2. IQWIG/G-BA –rapoarte publicate, aviz pozitiv fără restricții fata de RCP	15
<b>3. Statutul de compensare în statele membre ale UE</b>	
Statutul de compensare al DCI Efmoroctocog alfa în statele membre ale UE – 20 state	25
<b>4. Costul terapiei – impact bugetar negativ fata de comparator</b>	30
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>85 puncte</b>

## 8. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Efmoroctocog alfa** pentru indicația: „*Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII). ELOCTA poate fi utilizat la toate grupele de vârstă.*”, 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.

## 9. RECOMANDARE

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **DCI Efmoroctocog alfa** pentru indicația: „*Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII)*”.

Raport finalizat la data de: 28.05.2020

**DIRECTOR DETM**

**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**