



**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: TUROCTOCOG ALFA**

**INDICAȚIA: TRATAMENTUL SI PROFILAXIA SÂNGERĂRILOR LA PACIENȚII CU  
HEMOFILIE A(DEFICIT CONGENITAL DE FACTOR VIII)**

Data depunerii dosarului	31.10.2018
Numărul dosarului	8644

**PUNCTAJ: 85\***

---



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Turoctocog alfa

1.2. DC: NovoEight 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI, pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1.3 Cod ATC: B02BD02

1.4. Data eliberării APP: 13.11.2013

1.5. Deținătorul de APP: Novo Nordisk A/S

1.6. Tip DCI: nouă

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

Forma farmaceutică	Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Concentrația	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	<p>NovoEight 250 UI- 1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu 4 ml solvent, 1 tijă piston și un adaptor pentru flacon (30 luni la frigider)</p> <p>NovoEight 500 UI-1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu 4 ml solvent, 1 tijă piston și un adaptor pentru flacon (30 luni la frigider)</p> <p>NovoEight 1000 UI-1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu 4 ml solvent, 1 tijă piston și un adaptor pentru flacon (30 luni la frigider)</p> <p>NovoEight 1500 UI-1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu 4 ml solvent, 1 tijă piston și un adaptor pentru flacon (30 luni la frigider)</p> <p>NovoEight 2000 UI-1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu 4 ml solvent, 1 tijă piston și un adaptor pentru flacon (30 luni la frigider)</p>



	NovoEight 3000 UI-1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu 4 ml solvent, 1 tijă piston și un adaptor pentru flacon (30 luni la frigider)
--	--

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

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>ambalaj</u>	NovoEight 250 UI-727,58 lei NovoEight 500 UI-1384,3lei NovoEight 1000 UI- 2697,75 lei NovoEight 1500 UI-4011,2 lei NovoEight 2000 UI- 5324,65 lei NovoEight 3000 UI- 7951,55 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>unitatea terapeutică</u>	NovoEight 250 UI-2,91 lei NovoEight 500 UI-2,76 lei NovoEight 1000 UI- 2,69 lei NovoEight 1500 UI-2,67 lei NovoEight 2000 UI- 2,66 lei NovoEight 3000 UI-2,65 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP NovoEight

Doza și durata terapiei de substituție depinde de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și de intensitatea sângerării și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități administrate de factor VIII este exprimat în unități internaționale (UI), stabilite conform standardului actual al OMS privind medicamentele care conțin factor VIII. Activitatea plasmatică a factorului VIII este exprimată fie sub formă procentuală (raportat la valoarea plasmatică normală la om) fie sub formă de unități internaționale (raportat la un standard internațional privind nivelul de factor VIII în plasmă).

O unitate internațională (UI) de activitate a factorului VIII este echivalentul cantității respective de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

*Tratamentul la nevoie*

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe observația empirică potrivit căreia 1 unitate internațională (UI) de factor VIII pe kg greutate corporală determină creșterea cu 2 UI/dl a activității plasmatice a factorului VIII. Doza necesară se stabilește cu ajutorul formulei următoare:

Număr de unități necesare = greutatea (kg) x creșterea necesară a nivelului de factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg per UI/dl).





Cantitatea care urmează să fie administrată și frecvența administrării trebuie să vizeze obținerea nivelului de eficacitate clinică necesar pentru fiecare caz în parte.

Pentru evenimentele hemoragice enumerate în continuare, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub valorile plasmatiche date de activitate (în % din nivelul normal sau în UI/dl) pentru intervalul de timp respectiv. Informațiile din tabelul următor pot fi utilizate pentru a orienta stabilirea dozelor necesare în cazul episoadelor de sângerare și al intervențiilor chirurgicale:

**Tabelul 1 Recomandări pentru stabilirea dozelor în cazul episoadelor de sângerare și al intervențiilor chirurgicale**

Intensitatea hemoragiei/ Tipul intervenției chirurgicale	Nivelul necesar de activitate a factorului FVIII (%) (UI/dl)	Frecvența administrării dozelor (ore)/ Durata administrării (zile)
<b>Hemoragie</b>		
Hemartroză incipientă, sângerări musculare sau la nivelul cavității bucale	20-40	Se repetă la intervale de 12-24 de ore, timp de cel puțin 1 zi, până la remisiunea episodului hemoragic, conform manifestării durerii, sau până la obținerea vindecării
Hemartroză extinsă, sângerări musculare sau hematom	30-60	Se repetă administrarea în perfuzie la interval de 12-24 de ore timp de 3-4 zile sau mai mult până la remisiunea durerii și a manifestărilor acute de incapacitate
Hemoragii amenințatoare de viață	60-100	Se repetă administrarea în perfuzie la intervale de 8-24 de ore până la eliminarea riscului
<b>Intervenții chirurgicale</b>		
<i>Intervenții chirurgicale minore, inclusiv extracții dentare</i>	30-60	La intervale de 24 de ore, timp de cel puțin 1 zi, până la obținerea vindecării
<i>Intervenții chirurgicale majore</i>	80-100 (pre- și postoperator)	Se repetă administrarea în perfuzie la intervale de 8-24 de ore până la vindecarea plăgii, ulterior se continuă administrarea pe durata a cel puțin alte 7 zile în
Intensitatea hemoragiei/ Tipul intervenției chirurgicale	Nivelul necesar de activitate a factorului FVIII (%) (UI/dl)	Frecvența administrării dozelor (ore)/ Durata administrării (zile)
vederea menținerii unui nivel de activitate a factorului VIII situat între 30% și 60% (UI/dl)		



---

### *Profilaxie*

În tratamentul profilactic al sângerărilor la pacienți cu hemofilie A severă, dozele recomandate uzuale sunt de 20-40 UI de factor VIII pe kg din două în două zile sau de 20-50 UI de factor VIII pe kg de 3 ori pe săptămână. În unele cazuri, mai ales la pacienții de vârstă mai tânără, pot fi necesare intervale mai mici de administrare sau doze mai mari.

### *Monitorizarea pe durata tratamentului*

Pe durata tratamentului, se recomandă determinarea corespunzătoare a concentrației de factor VIII în vederea stabilirii dozei necesare și a frecvenței administrării repetate. Mai ales în cazul intervențiilor chirurgicale majore, este absolut necesară monitorizarea atentă a terapiei de substituție prin intermediul testelor de coagulare (activitatea plasmatică a factorului VIII). Răspunsul individual al pacienților la administrarea de factor VIII variază, existând diferențe în ceea ce privește recuperarea *in vivo* și valorile timpului de înjumătățire plasmatică.

### *Intervenții chirurgicale*

Nu există experiență privind utilizarea în intervențiile chirurgicale la copii și adolescenți.

### *Pacienți vârstnici*

Nu există experiență privind utilizarea la pacienți cu vârsta >65 de ani.

### *Copii și adolescenți*

Pentru tratamentul profilactic pe termen lung împotriva sângerărilor la pacienți cu vârsta sub 12 ani, se recomandă doze de 25-50 UI de factor VIII pe kg din două în două zile sau de 25-60 UI de factor VIII pe kg de 3 ori pe săptămână. La copii și adolescenți cu vârsta peste 12 ani se aplică recomandările privind doza indicate în cazul adulților.

## **2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE**

### **2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS**

Evaluarea HAS publicată în cadrul raportului din data de 2 aprilie 2014 vizează DCI turoctocog alfa pentru indicația, tratamentul și profilaxia episoadelor hemoragice la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).

Comparatorii relevanți din punct de vedere clinic pentru medicamentul evaluat, conform comisiei de evaluare, provin din aceeași clasă farmacoterapeutică și sunt de două tipuri:

- Concentrate de factor VIII de coagulare de origine plasmatică :FACTAN și OCTANAT
- Concentrate de factor VIII de coagulare de origine recombinată: HELIXATE NEXGEN, KOGENATE BAYER, REFACTO AF și ADVATE

Toți comparatorii menționați sunt relevanți din punct de vedere clinic.

---



## 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 plasmatică a factorului VIII:

- formele severe (<1 UI/dL) sunt caracterizate de hemoragii spontane frecvente sau sângerări anormale în urma unor răni minore, a unei intervenții chirurgicale sau a unei extracții dentare; acestea apar în general în primii doi ani de viață.
- formele moderate (1-5 UI/dL) sunt caracterizate de sângerări anormale în urma unor răni minore, a unei intervenții chirurgicale sau a unei extracții dentare; hemoragiile spontane sunt rare.
- formele minore (5-40 UI/dL) sunt caracterizate de sângerări anormale în urma unor răni minore, a unei intervenții chirurgicale sau a unei extracții dentare, însă nu prezintă hemoragii spontane.

Potrivit datelor rețelei FranceCoag din 2013, 5007 pacienți urmăriți în Franța suferă de hemofilie A, dintre care 35% în forma severă, 15% moderată și 50% minoră.

Hemoragiile intraarticulare (hemartroze), patognomonice pentru hemofilia A, urmate de hematoame musculare, reprezintă sângerările cele mai frecvente. Totuși, sângerările pot apărea în orice loc în urma traumatismelor și pot pune viața în pericol din cauza compresiei (hemoragii intracraniene sau digestive, hematoame compresive ale gâtului sau intraperitoneale). Gravitatea hematoamelor musculare rezultă din pierderea importantă de globule roșii pe care o pot cauza, riscul de compresie nervoasă și riscul de formare a unor pseudo-tumori hemofilice în cazul cronicizării, cu erodarea structurilor osoase subiacente. Mai mult, în absența unui tratament suficient, hemartrozele repetate pot evolua spre artropatie hemofilică (leziuni cartilajinoase și osoase, distructive și ireversibile), care reprezintă sursa unui handicap semnificativ. Netratată, hemofilia severă este fatală în copilărie sau adolescență.

---



---

### Tratamentul hemofiliei A

Obiectivul tratamentului în hemofilia A este controlarea timpurie și/sau prevenirea episoadelor hemoragice și a complicațiilor acestora pe termen scurt și lung. Tratamentul hemofiliei A este unul de substituție și constă în administrarea de concentrate de factor VIII (derivate din plasmă sau obținute prin inginerie genetică, prin recombinare). Concentratele se administrează „la cerere”, în momentul apariției unui accident hemoragic, sau în profilaxie. Una dintre mizele principale ale tratamentului de substituție este de a încerca să prevină sau să încetinească apariția artropatiei hemofilice, o complicație ce necesită tratament ortopedic sau chirurgical.


### Inhibitori de factor VIII

De la reducerea semnificativă a riscului de infecție indus de tratamentul de substituție cu factor VIII, complicația majoră a acestui tratament este apariția, la începutul tratamentului, a anticorpilor care inhibă acțiunea factorului VIII. Incidența depistării inhibitorilor la pacienții cu hemofilia A era de 11,3% în Franța între 1994 și 2005 și de 26% în cazul hemofiliei severe. Utilizarea concentratelor de factor de coagulare VII activat sau de complex de protrombină activat (agenți de bypass) poate fi o alternativă la factorul VIII la subiecții cu inhibitori în cazul episoadelor hemoragice, dar eficacitatea și ușurința de utilizare a acestora sunt mai reduse. Tratamentul ce trebuie avut în vedere în cazul hemofiliei A severe cu prezența de inhibitori este inducerea toleranței imune (eradicarea inhibitorului) și constă în administrarea de concentrate de factor VIII în doze ridicate. Se recomandă realizarea acestei induceri cu factorul VIII utilizat în mod curent.

Au fost identificați mai mulți factori de risc pentru apariția inhibitorilor, intrinseci pacientului: hemofilia A severă, anumite tipuri de anomalie genetică, etnie non-albă, antecedente familiale de prezență a inhibitorilor. Factorii de risc extrinseci care au legătură cu concentratele de factor VIII și modul de administrare a acestora sunt discutabili. Aceștia ar include vârsta precoce de inițiere a tratamentului, intensitatea tratamentului, modul de producție dar și tipul produsului: deși există argumente preclinice și clinice în literatura de specialitate, care indică faptul că factorii VIII recombinanți sau plasmatici au o imunogenitate diferită, nu se pot trage concluzii pentru populațiile studiate

Datele privind eficacitatea clinică provin din două studii de fază III, Guardian 1 și 3, precum și din raportul studiului de urmărire Guardian 2 din 1 septembrie 2012.

În aceste studii, criteriul de evaluare principal a fost inițial eficacitatea clinică. Totuși, după o modificare a protocolului (octombrie 2009), criteriul de evaluare principal s-a schimbat într-unul de





evaluare a siguranței, și anume apariția inhibitorului anti-factor VIII, iar criteriile de eficacitate au devenit criterii secundare. Această schimbare a fost realizată în pofida avizului științific al CHMP (Comitetul pentru medicamente de uz uman), care nu a fost de acord cu această schemă<sup>5</sup>. Totuși, EMA (Agenția Europeană a Medicamentului) a considerat criteriile de eficacitate drept criterii principale de evaluare în analiza sa din cadrul EPAR (raportul european de evaluare publică).

### Studiul 3543 Guardian 1

#### Metode

Studiul Guardian 1 este un studiu de fază III necomparativ, deschis, multi-centru (48 centre în 15 țări) derulat în intervalul aprilie 2009 - septembrie 2011.

Obiectivul a fost de a evalua siguranța și eficacitatea turoctocog alfa în profilaxia și tratamentul episoadelor hemoragice la pacienții cu hemofilie A severă, cu vârsta între 12 și 65 de ani, tratați prealabil cu un alt factor VIII (totalizând cel puțin 150 de zile de expunere sau JCPA - zile cumulate în prezența antigenului). Siguranța și eficacitatea au fost evaluate în contextul unor intervenții chirurgicale planificate.

Pacienții incluși trebuiau să fie imunocompetenți (serologie HIV negativă) și să nu fi avut în antecedent inhibitori ai factorului VIII sau să nu fi primit tratament de inducere a toleranței imune sau tratament de substituție pentru un episod hemoragic minor/moderat în ultimele trei zile dinaintea primei doze sau în ultimele șapte zile în cazul unui episod hemoragic major. O parte dintre pacienții incluși au fost selecționați din populația studiului de farmacocinetică 3522 și prin urmare fuseseră deja expuși la turoctocog alfa înainte de includerea în studiu.

Numărul de pacienți de înrolat a fost stabilit la 150, potrivit recomandărilor EMA de a include cel puțin 50 de pacienți.

Toți pacienții trebuiau tratați profilactic timp de 75 JCPA sau până la oprirea prematură a studiului (administrarea unui alt factor VIII de coagulare, administrarea de anticoagulante, concentrate de hematii sau plasmă proaspătă congelată).

#### Tratamentul administrat

Acest studiu nu a utilizat un comparator.

În profilaxie, turoctocog alfa a fost administrat într-o doză inițială de 20 UI/kg pentru a obține o valoare reziduală de factor VIII  $\geq 0,01$  UI/mL sau peste limita inferioară de detecție, apoi în doză de la 20 la 40 UI/kg o dată la două zile sau de la 20 la 50 UI/kg de 3 ori pe săptămână.





În caz de intervenție chirurgicală, a fost administrată o doză de atac pre-operator, precum și doză în ziua intervenției și în următoarele șapte zile, pentru a menține o valoare reziduală de 0,50 UI/mL.

Pentru tratamentul episoadelor hemoragice, doza a trebuit adaptată pentru a se atinge o valoare post-injectare de cel puțin 0,50 UI/mL.

### Criterii de evaluare

Criteriile de eficacitate primare au corespuns criteriilor de evaluare secundare și au inclus:

- numărul mediu al episoadelor hemoragice pe pacient și pe an;
- eficacitatea hemostatică evaluată pe o scală de patru puncte (excelentă, bună, moderată, inexistentă) în tratamentul episoadelor hemoragice; succesul clinic a fost definit printr-o eficacitate hemostatică excelentă sau bună;
- eficacitatea hemostatică (scală de patru puncte), diferența între pierderea reală de sânge și pierderea teoretică de sânge, valoarea hemoglobinei (înaintea, în timpul și în urma intervenției chirurgicale), numărul de transfuzii, în situații de intervenție chirurgicală

### Rezultate

În acest studiu au fost incluși 150 de pacienți de sex masculin, dintre care 22 fuseseră deja expuși la turoctocog alfa în studiul 3522 iar 9 aveau planificată o intervenție chirurgicală (majoră în 8 dintre cazuri). Vârsta medie a pacienților a fost de 28 de ani (vârste cuprinse între 12 și 65 de ani). Înainte de includerea în studiu, 61% dintre pacienți urmaseră un tratament profilactic; numărul mediu de episoade hemoragice în ultimele 12 luni a fost de 9 la acești pacienți. La 65% dintre pacienții incluși, dintre care 26% erau sub tratament profilactic, s-a administrat tratament la cerere.

Numărul mediu de zile cumulate în prezența antigenului a fost de 85 (de la 11 la 172 JCPA), iar 148 de pacienți au fost expuși mai mult de 50 JCPA.

În timpul studiului, 70% dintre pacienți au avut cel puțin un episod hemoragic (n=105). Numărul mediu al episoadelor hemoragice a fost de 6,5 pe pacient și pe an, iar numărul median a fost de 3,7 pe pacient și pe an. Acest număr a fost similar la adulți și adolescenți. Pacienții au avut mai frecvent episoade spontane (66,5%) și de severitate ușoară spre moderată (90%).

Eficacitatea hemostatică a fost considerată excelentă pentru rezolvarea a 29,4 % dintre episoade, bună pentru 55,1% și moderată pentru 13%. Turoctocog alfa s-a dovedit ineficient în 2% dintre episoade. Procentul de succes clinic a fost de 84,5 %.

Eficacitatea hemostatică a fost excelentă pentru 7 dintre 9 pacienți supuși intervențiilor chirurgicale și bună pentru ceilalți 2 pacienți. Diferența medie între pierderea reală de sânge și cea teoretică a fost de



59 mL (cuprinsă între 1 și 750 mL) și nu este foarte concludentă. După intervenția chirurgicală, pacienții au pierdut în medie un punct din valoarea hemoglobinei. Un pacient a necesitat transfuzie cu concentrat de hematii.

### Calitatea vieții

Calitatea vieții a fost evaluată folosind scala europeană privind calitatea vieții, EQ-5D. La includere și la finalul studiului, majoritatea pacienților au declarat că au probleme de mobilitate (46%) și durere moderată (44%). Celelalte dimensiuni (îngrijire personală, activități de zi cu zi, anxietate și depresie) au fost puțin modificate. Rezultatele privind starea de sănătate percepută evaluată folosind scala vizuală analogică EQ-5D prezintă o mare variabilitate și sunt dificil de interpretat.

### Studiul 3545 Guardian 3

#### Metode

Studiul Guardian 3 este un studiu de fază III necomparativ, deschis, multi-centru (26 de centre în 11 țări) derulat în intervalul iunie 2010 - noiembrie 2011.

Obiectivul a fost de a evalua siguranța și eficacitatea turoctocog alfa în profilaxia și tratamentul episoadelor hemoragice la băieți cu vârsta sub 12 ani cu hemofilie A severă, tratați prealabil cu un alt factor VIII (totalizând cel puțin 50 de zile de expunere sau JCPA - zile cumulate în prezența antigenului).

Pacienții incluși trebuiau să fie imunocompetenți (serologie HIV negativă) și să nu aibă programată o intervenție chirurgicală sau să nu fi avut în antecedent inhibitori ai factorului VIII.

Numărul de pacienți de înrolat a fost stabilit la 60, potrivit recomandărilor EMA de a include cel puțin 50 de pacienți.

Toți pacienții au fost tratați profilactic timp de 50 JCPA sau până la oprirea prematură a studiului.

#### Tratamentul administrat

Acest studiu nu a utilizat un comparator. În tratament profilactic, a fost administrată o doză unică de turoctocog alfa între 25 și 50 UI/kg o dată la două zile sau între 25 și 60 UI/kg de trei ori pe săptămână. Pacienții tratați prealabil la cerere înainte de includere au primit o doză inițială de 25 UI/kg. Pentru pacienții care primeau tratament profilactic înainte de includere, doza inițială a fost selectată de investigator în funcție de profilul clinic al pacientului sau pe baza recuperării incrementale a factorului VIII sau a valorii reziduale a turoctocog alfa.



În tratamentul episoadelor hemoragice, doza de tratament a fost stabilită prin formula „greutate (kg) x creșterea dorită a factorului VIII (UI/dL sau % din valoarea normală) x 0,5 UI/kg”, pentru a se obține o valoare post-injectare a turoctocog alfa de 0,5 UI/mL.

#### Criterii de evaluare

Criteriile de eficacitate primare au corespuns criteriilor de evaluare secundare și au inclus:

- numărul mediu al episoadelor hemoragice pe an;
- eficacitatea hemostatică evaluată pe o scală de patru puncte (excelentă, bună, moderată, inexistentă) în tratamentul episoadelor hemoragice; succesul clinic a fost definit printr-o eficacitate hemostatică excelentă sau bună.

#### Rezultate

În acest studiu au fost incluși inițial 65 de băieți sub 12 ani, apoi dintre aceștia au fost excluși doi care nu luaseră niciodată tratamentul. În rândul celor 63 de pacienți tratați, vârsta medie a fost de 6 ani (+/-3 ani) iar 31 de pacienți aveau sub 6 ani. Înainte de includerea în studiu, 76 % dintre pacienți urmaseră un tratament profilactic; numărul mediu de episoade hemoragice în ultimele 12 luni a fost de 6 (+/-8). Tratamentul la cerere fusese administrat la 29% dintre pacienții incluși, cu 34 de episoade hemoragice în medie în ultimele 12 luni anterioare includerii.

Numărul mediu de zile cumulate în prezența antigenului a fost de 58 (de la 20 la 104 JCPA), iar 59 de pacienți au fost expuși mai mult de 50 JCPA.

În timpul studiului, 65 % dintre pacienți au avut cel puțin un episod hemoragic (n=41). Numărul mediu al episoadelor hemoragice a fost de 5,3 pe pacient și pe an, iar numărul median a fost de 3,0 pe pacient și pe an. Pacienții au avut mai frecvent episoade legate de un traumatism (66,7 %) și de severitate ușoară spre moderată (91,3 %).

Eficacitatea hemostatică a fost considerată excelentă pentru rezolvarea a 55,3 % dintre episoade, bună pentru 39 % și moderată pentru 4 %. Turoctocog alfa s-a dovedit ineficient în 1,6 % dintre episoade. Procentul de succes clinic a fost de 94,3 %.

Doi pacienți au suferit o intervenție chirurgicală minoră în timpul studiului. Eficacitatea hemostatică a turoctocog alfa a fost considerată excelentă pentru fiecare pacient.

#### Calitatea vieții





---

Calitatea vieții a fost evaluată cu ajutorul chestionarului HAEM-QOL la includere și la finalul studiului. Având în vedere populația studiată și variabilitatea scorurilor, rezultatele oferă puține informații.

## Studiul 3568 Guardian 2

### Metode

Studiul Guardian 2 a fost un studiu de urmărire, deschis, multi-centru (51 de centre în 18 țări), necomparativ. Acesta include pacienți tratați cu turoctocog alfa care au finalizat studiile Guardian 1 și Guardian 3 și studiile de farmacocinetică 3600, 3893, 4015. Acest studiu a debutat în octombrie 2009 iar urmărirea pacienților incluși ar trebui să se termine în iunie 2016, faza de includere fiind încheiată.

Obiectivul este de a evalua siguranța și eficacitatea turoctocog alfa în profilaxie și tratamentul episoadelor hemoragice precum și în situație de intervenție chirurgicală la pacienți cu hemofilie A severă.

Au fost urmate schemele de tratament din studiile clinice precedente și păstrate criteriile secundare de evaluare a eficacității.

### Rezultate

În acest studiu au fost incluși 189 de pacienți, dintre care 188 primiseră tratament cu turoctocog alfa cel puțin o dată. La includere, 58,5% aveau minim 18 ani, 15% aveau vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani, iar 14,4% aveau sub 6 ani.

La 1 septembrie 2012, numărul mediu de JCPA era de 205 zile (între 1 și 492 JCPA) iar 75% dintre pacienți avuseseră cel puțin un episod hemoragic (n=142). Numărul mediu de episoade a fost de 3,1 pe pacient și pe an și mai crescut la adulți (3,4/pacient/an față de 2,8 între 6 și 17 ani și 2,3 la copiii sub 6 ani). 88% dintre episoadele hemoragice au fost de severitate ușoară spre medie.

Eficacitatea hemostatică a fost considerată excelentă pentru rezolvarea a 51,7 % dintre episoade, bună pentru 36,6 % și moderată pentru 10,8 %. Turoctocog alfa s-a dovedit ineficient în 0,5 % dintre episoade. Procentele de eficacitate hemostatică sunt eterogene între clasele de vârstă, cu un răspuns hemostatic excelent constatat mai frecvent la copiii sub 12 ani. Procentul de succes clinic a fost de 88,3 %.

Cinci pacienți au suferit o intervenție chirurgicală majoră. Eficacitatea hemostatică a fost excelentă pentru 2 pacienți și bună pentru 3.





---

***Comisia consideră că serviciul medical oferit de NOVOEIGHT este important pentru indicația „Tratamentul și profilaxia episoadelor hemoragice la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII)” din APP.***

**Comisia dă aviz favorabil pentru înscrierea pe lista de medicamente compensate pentru indicația și posologiile din APP.**

## 2.2 IQWiG

În conformitate cu § 35a din Codul Social (SGB) V, Comisia Federală Mixtă (G-BA) a încredințat Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sistemul Medical (IQWiG) mandatul de a evalua beneficiile medicamentului turoctocog alfa. Evaluarea s-a bazat pe un dosar întocmit de compania farmaceutică. Dosarul a fost trimis către IQWiG la data de 15.01.2014.

Obiectivul acestui raport este de a evalua beneficiul adițional al turoctocog alfa comparativ cu terapia comparatoare adecvată în tratamentul și profilaxia sângerării la pacienții cu hemofilie A, diagnosticați cu deficit congenital de factor VIII.

Pentru această indicație terapeutică, G-BA a specificat următoarea terapie comparatoare adecvată:

- produse cu factor de coagulare VIII recombinant sau derivat din plasmă umană.

Compania farmaceutică a ales factorul de coagulare recombinant octocog alfa ca una dintre opțiunile specificate ca terapie comparatoare adecvată de către G-BA, însă și-a limitat selecția la un octocog alfa de generația a treia (Advate). Această abordare nu a fost acceptată. Potrivit specificației G-BA, toate produsele care conțin octocog alfa ar trebui avute în vedere. Prin urmare, pentru evaluare a fost utilizată terapia comparatoare adecvată specificată de G-BA. Evaluarea s-a bazat pe parametrii relevanți pentru pacienți.

Rezultatul evaluării: nu a fost identificat niciun studiu relevant pentru această evaluare a beneficiilor, care să permită evaluarea beneficiului adițional al turoctocog alfa față de terapia comparatoare adecvată. Această abordare este în concordanță cu cea a companiei farmaceutice. Prin urmare, compania și-a bazat concluziile cu privire la beneficiul adițional pe deliberări suplimentare, pentru care a prezentat diferite publicații și statistici. Aceasta a descris o „îmbunătățire în furnizarea îngrijirilor medicale” și o „mai bună integrare a pacienților cu hemofilie pentru a duce o viață socială normală” care, din punctul de vedere al companiei, rezultă din introducerea pe piață a turoctocog alfa. Acest raționament nu a fost urmat.



Nu se poate determina un beneficiu adițional doar ca urmare a aprobării și introducerii pe piață a unui nou produs, la fel cum nu se poate aprecia nici „îmbunătățirea în furnizarea îngrijirilor medicale” susținută de companie.

Turoctocog alfa: amploarea și probabilitatea beneficiului adițional

<b>Indicație terapeutică</b>	<b>Terapia comparatoare adecvată <sup>a</sup></b>	<b>Amploarea și probabilitatea beneficiului adițional</b>
Tratamentul și profilaxia sângerării la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII)	<b>Produse cu factor de coagulare VIII recombinant <sup>b</sup> sau derivat din plasmă umană.</b>	Beneficiu adițional nedovedit
a: Este prezentată terapia comparatoare adecvată specificată de G-BA. În cazurile în care compania farmaceutică a putut alege o terapie comparatoare din mai multe opțiuni, ca urmare a specificației terapiei comparatoare adecvate de către G-BA, alegerea respectivă a companiei este evidențiată cu litere <b>îngroșate</b> . b: Alegere pe baza informațiilor companiei farmaceutice din dosar: octocog alfa.		

G-BA decide cu privire la beneficiul adițional.

### 2.3 G-BA

Accesibil doar in limba germană.

### 3. DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Solicitantul a propus Octocog alfa (Advate) drept comparator relevant ,conform OMS 861/2014 actualizat.Comparatorul ales și propus pentru calcularea impactului bugetar a fost folosit drept comparator atât in programul de studii pentru demonstrarea eficacității DCI ului turoctocog alfa ,cât și în analizele de cost validate de agențiile HTA europene.

#### Estimare costuri

NovoEight-250UI 727.58 Lei  
NovoEight-500 UI 1384.30 Lei  
NovoEight-1000 UI 2697.75 Lei  
NovoEight-1500 UI 4011.20 Lei  
NovoEight-2000 UI 5324.65 Lei  
NovoEight-3000 UI 7951.55 Lei

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

Metoda de calcul a ținut cont de parametri precum categoriile de vârstă relevante (<12 ani, de la 12-18 ani neimplinți și adulți), iar costurile anuale ale terapiei au fost calculate pe baza consumului specificat în RCP. La calculare s-a ținut cont de categoriile de vârstă relevante. De asemenea, ținând cont că produsele cu factor de coagulare VIII pot fi păstrate după reconstituire doar cel mult 24 de ore, trebuie avută în vedere și o cantitate de rebuturi. Pentru pacienții cu hemofilie A ușoară sau medie (tratament individualizat în funcție de nevoile pacientului) nu au putut fi calculate costurile anuale aferente terapiei. Au rezultat următoarele costuri pentru pacienții cu hemofilie A severă, aflați sub tratament profilactic, considerându-se recomandările de dozaj din RCP:

În tratamentul profilactic al sângerărilor la pacienți cu hemofilie A severă, dozele recomandate uzuale sunt de 20-40 UI de factor VIII pe kg din două în două zile sau 20-50 UI de factor VIII pe Kg de 3 ori pe săptămâna. La adulți și adolescenți (>12 ani) se poate aplica un tratament cu o frecvență mai mică (40-60 UI/kg la fiecare a treia zi sau de două ori pe săptămână). În unele cazuri, mai ales la pacienții de vârstă mai tânără, pot fi necesare intervale mai mici de administrare sau doze mai mari.

#### Dozele recomandate în RCP

	Pacienți-categorie vârstă/greutate estimată, adm. din 2 în 2 zile	Mod calcul	Doza minimă	Doza medie	Doza maximă
Profilaxie	<12 ani/(20 kg)	Doza/zi/20 kg	500,00	750,00	1.000,00
	12 ani-18 ani(30 kg)	Doza /zi/30 kg	600,00	900,00	1200,00
	Adulți și >18 ani /(70 kg)	Doza/zi/70 kg	1400,00	2100,00	2.800,00
La cerere	Adulți și >18 ani/(70 kg)	Doza/zi/70 kg	1400,00	4200,00	7.000,00

#### Costuri zilnice

	Pacienți-categorie vârstă/greutate estimată, adm. din 2 în 2 zile	Produs	Costuri zilnice-Doza minimă/UT	Costuri zilnice-Doza medie/UT	Costuri zilnice-Doza maximă /UT
Profilaxie	<12 ani/(20 kg)	Advate	1524,99	2991,97	2991,97
		NovoEight	1384,30	2697,75	2697,75



	Economii oferite de terapia cu NovoEight față de terapia cu Advate		9,22%	9,83%	9,83%
	12 ani-18 ani(30 kg)	Advate NovoEight	2991,97 2697,75	2991,97 2697,75	4674,64 4011,20
	Economii oferite de terapia cu NovoEight față de terapia cu Advate		9,83%	9,83%	14,19%
	Adulți și >18 ani /(70 kg)	Advate NovoEight	4674,64 4011,20	7099,09 6052,23	9394,67 7951,55
	Economii oferite de terapia cu NovoEight față de terapia cu Advate		14,19%	14,74%	15,36%
La cerere	Adulți și >18 ani/(70 kg)	Advate NovoEight	4674,64 4011,20	14069,31 11962,75	21781,31 18600,85
	Economii oferite de terapia cu NovoEight față de terapia cu Advate		14,19%	14,97%	14,60%

#### Costuri anuale

	Pacienți-categorie vârstă/greutate estimată,adm. din 2 în 2 zile	Produs	Costuri anuale- Doza minimă/UT	Costuri anuale-Doza medie/UT	Costuri anuale-Doza maximă /UT
Profilaxie	<12 ani/(20 kg)	Advate NovoEight	278310,675 252634,75	546034,525 492339,375	546034,525 492339,38
	Economii oferite de terapia cu NovoEight față de terapia cu Advate		9,22%	9,83%	9,83%
	12 ani-18 ani(30 kg)	Advate NovoEight	546034,525 492339,38	546,34,525 492339,38	853121,8 732044,00





	Economii oferite de terapia cu NovoEight față de terapia cu Advate		9,83%	9,83%	14,19%
	Adulți și >18 ani /(70 kg)	Advate NovoEight	853121,8 732044,00	1295583,925 1104531,975	1714527,275 1451157,875
	Economii oferite de terapia cu NovoEight față de terapia cu Advate		14,19%	14,74%	15,36%
La cerere	Adulți și >18 ani/(70 kg)	Advate NovoEight	853121,8 732044	2567649,075 2183201,875	3975089,075 3394655,125
	Economii oferite de terapia cu NovoEight față de terapia cu Advate		14,19%	14,97%	14,60%

DCI turoctocog alfa are un cost între 9,22% și 15,36% mai mic decât costul comparatorului ales în funcție de doză și concentrație, deci generează economii bugetare cu peste 5% față de comparator.

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

Conform declarației deținătorului autorizației de punere pe piață medicamentul cu DCI turoctocog alfa este rambursat în 21 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Cehia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia, Croația .

#### 5. PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
<b>1. Evaluări HTA internaționale</b>		
1.1.HAS - BT 1 –beneficiu major/importan	15	<b>30</b>
1.2. NICE/SMC – nu există raport de evaluare publicat	0	
1.3. IQWIG/G-BA- aviz pozitiv <b>fără restricții față de RCP</b>	<b>15*</b>	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 21 țări	25	<b>25</b>
3. Costurile terapiei – impact bugetar negativ față de Octocog alfa*	30	<b>30</b>
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>		<b>85 puncte</b>

\* Comparativ cu Octocog alfa



---

## 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 **turoctocog 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.

## 7. RECOMANDARE

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **turoctocog alfa** cu indicația: "***tratamentul si profilaxia sângerărilor la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII). NovoEight poate fi utilizat la toate grupele de vârstă***".

\*Corectie erata la postarea pe site-ul ANMDM in data de 16.05.2019





**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](http://www.anm.ro)**

---

**Șef DETM**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu Costinescu**

