



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: EMICIZUMABUM

INDICAȚIA: Tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau reducerea frecvenței episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilia A care prezintă inhibitor de factor VIII.

Data depunerii dosarului

04.10.2018

Număr dosar

29212

PUNCTAJ: 64



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Emicizumabum

1.2. DCI: Hemlibra 30mg/ml soluție injectabilă

Hemlibra 150mg/ml soluție injectabilă

1.3 Cod ATC: B02BXC06

1.4. Data eliberării APP: 23.02.2018

1.5. Deținătorul APP: Roche Registration GmbH reprezentat prin Roche Romania S.R.L.

1.6. Tip DCI: nou

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

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrații	Hemlibra 30mg/ml soluție injectabilă <ul style="list-style-type: none">• 30 mg/1 ml Hemlibra 150mg/ml soluție injectabilă <ul style="list-style-type: none">• 60 mg/0,4 ml• 105 mg/0,7 ml• 150 mg/1 ml
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon x1 ml soluție injectabilă (conține 30 mg emicizumab) Cutie cu 1 flacon x0,4 ml soluție injectabilă (conține 60 mg emicizumab) Cutie cu 1 flacon x0,7 ml soluție injectabilă (conține 105 mg emicizumab) Cutie cu 1 flacon x1 ml soluție injectabilă (conține 150 mg emicizumab)



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

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	Hemlibra 30 mg/1 ml soluție injectabilă-11747,37 Hemlibra 60 mg/0,4 ml soluție injectabilă-23423,94 Hemlibra 105 mg/0,7 ml soluție injectabilă-40938,72 Hemlibra 150 mg/1 ml soluție injectabilă-58453,55
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	Hemlibra 30 mg/1 ml soluție injectabilă-11747,37 Hemlibra 60 mg/0,4 ml soluție injectabilă-23423,94 Hemlibra 105 mg/0,7 ml soluție injectabilă-40938,72 Hemlibra 150 mg/1 ml soluție injectabilă-58453,55

1.9. Indicația terapeutică, doza de administrare și durata medie a tratamentului conform RCP Hemlibra [1]

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Hemlibra indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerarilor sau reducerea frecvenței episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A care prezintă inhibitor de factor VIII. Hemlibra poate fi utilizat la toate	Doza recomandată este de 3 mg/kg o dată pe săptămână în primele 4 săptămâni (doză de încărcare), urmată apoi de doza de 1,5 mg/kg o dată pe săptămână (doză de întreținere), administrată sub formă de injecție subcutanată. Doza (exprimată în mg) și volumul (exprimat în ml) necesare pentru pacient trebuie calculate după cum urmează: <ul style="list-style-type: none"> Doză de încărcare (3 mg/kg) o dată pe săptămână pentru primele 4 săptămâni : $\text{Greutatea corporală a pacientului (kg)} \times \text{doză (3 mg/kg)} = \text{cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată}$ Urmată de doza de întreținere (1,5 mg/kg) o dată pe săptămână, începând cu săptămâna 5: $\text{Greutatea corporală a pacientului (kg)} \times \text{doză (1,5 mg/kg)} = \text{cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată}$. $\text{Volumul total de Hemlibra care trebuie administrat subcutanat trebuie calculat după cum urmează:}$ $\text{Cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată} \div \text{concentrația flaconului (mg/ml)} = \text{volumul total de Hemlibra (ml) care trebuie administrat.}$ 	Hemlibra este destinat tratamentului profilactic pe termen lung.



grupele de vârstă.	Nu trebuie combinate diferite concentrații de Hemlibra (30 mg/ml și 150 mg/ml) atunci când se constituie volumul total care trebuie administrat. Nu trebuie administrat un volum mai mare de 2 ml per injecție.	
--------------------	--	--

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienții copii și adolescenți . Nu sunt date disponibile la pacienții cu vârstă mai mică de 1 an.

Pacienți vârstnici

Nu sunt recomandate ajustări ale dozelor la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste. Nu sunt date disponibile la pacienții cu vârsta peste 75 de ani.

Insuficiență renală și hepatică

Nu sunt recomandate ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau insuficiență hepatică ușoară și moderată .Emicizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală moderată sau severă sau insuficiență hepatică severă.

Abordarea în condiții perioperatorii

Siguranța și eficacitatea emicizumab nu au fost evaluate în mod formal în cazul intervențiilor chirurgicale. În cazul în care administrarea substanțelor hemostatice de bypassing (de exemplu, CCPa și rFVIIa) este necesară în perioada perioperatorie, vă rugăm să consultați ghidul cu privire la doze în cazul administrării substanțelor hemostatice de bypassing .

Inducerea toleranței imune (ITI)

Siguranța și eficacitatea emicizumab la pacienții la care se efectuează inducerea toleranței active nu au fost încă stabilite. Nu sunt date disponibile.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

Hemlibra a fost evaluată de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 11 iulie 2018.

Comisia a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Hemlibra este **important** în indicația: *”tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau reducerea frecvenței episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A care prezintă inhibitor de factor VIII”* și a acordat aviz pozitiv pentru includerea în compensare a acestei indicații.



2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Hemlibra nu a fost evaluat tehnic de către autoritățile britanice (National Institute for Health and Care Excellence). Compania care deține autorizația de punere pe piață pentru medicamentul Emicizumab a depus un raport de evaluare realizat de National Health System (NHS) iar conform Ordinului 861/2014 raportul de evaluare trebuie să fie realizat de autoritățile de evaluare a tehnologiilor medicale National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

Raportul *Clinical Commissioning Policy: Emicizumab as prophylaxis in people with congenital haemophilia A with factor VIII inhibitors (all ages)* a fost realizat de către autoritatea de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie și publicat în iulie 2018. În raport se recomandă rambursarea Emicizumab în cadrul sistemului de sănătate din Marea Britanie. De asemenea, raportul menționează criteriile ce trebuie îndeplinite pentru rambursarea Hemlibra, criterii restrictive comparativ cu RCP.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - SMC

Hemlibra nu a fost evaluat de către The Scottish Medicines Consortium (SMC).

2.4 ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG

Medicamentul emicizumab a fost evaluat de Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate, IQWiG, în vederea determinării beneficiului terapeutic adițional față de comparatorul relevant pentru practica clinică, pentru tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau reducerea frecvenței episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilia A care prezintă inhibitor de factor VIII. Raportul de evaluare a fost publicat în data de 27 iunie 2018.

Raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania demonstrează că DCI emicizumab nu aduce un beneficiu terapeutic suplimentar față de comparator.

2.5 ETM bazată pe cost-eficacitate – G-BA

Raportul de evaluare a fost publicat în data de 20 septembrie 2018.

Raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) demonstrează că DCI emicizumab nu aduce un beneficiu terapeutic suplimentar față de comparator.



3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Emicizumab este rambursat în **15** de state membre ale Uniunii Europene: Austria, Cehia, Croația, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Marea Britanie, Olanda, Slovenia și Suedia.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Compania care deține autorizația de punere pe piață pentru medicamentul Emicizumab a solicitat evaluarea acestei tehnologii medicale conform criteriilor aprobate pentru *DCI-urile utilizate în tratamentul bolilor rare sau a stadiilor evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică*, publicate conform OMS 487/2017.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni

Conform Ordinului Ministrului Sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008, actualizat, sunt rambursate următoarele medicamente pentru tratamentul pacienților diagnosticați cu hemofilia A. Aceste medicamente sunt compensate în regim de 100% și sunt menționate în programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever listat în Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 actualizată.

Medicamentele destinate tratării afecțiunii amintite sunt: Moroctocog alfa, Octocog alfa, Eptacog alfa activatum.

Conform unui studiu realizat de către Sarah C. Darby și colaboratorii, publicat în revista de specialitate Blood în anul 2007, speranța medie de supraviețuire a pacienților cu hemofilie severă a fost de 63 de ani, iar în cazul pacienților cu hemofilia moderată / ușoară a fost de 75 de ani.

Prin urmare DCI emicizumab nu este singura alternativă terapeutică pentru tratamentul pacienților cu hemofilie A și nu prezintă o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni.

Supraviețuirea medie a pacienților cu hemofilie A nu fost evaluată în cadrul studiului BH29884.

DCI Emicizumab nu este singura alternativă terapeutică pentru tratamentul pacienților cu hemofilie A și nu crește supraviețuirea medie fără progresia bolii cu minim 3 luni.



4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare 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.

Conform informațiilor publicate pe site-ul orpha.net, hemofilia A este o boala rara, cu o incidenta a acestei afecțiuni in Europa a fost estimata la aproximativ 1-9 cazuri/100.000 locuitori. Menționam ca orpha.net utilizează definiția europeană pentru boala rara, prevăzută in Regulamentul Uniunii Europene privind produsele medicamentoase orfane, datat din 1999 (o boala rara afectează <1 persoana din 2.000 din populația europeană, sau altfel spus <5 din 10.000).

Conform site-ului www.orphanet.com, portalul de referință în Europa pentru bolile rare și medicamentele orfane, portal finanțat inclusiv de Uniunea Europeană, hemofilia A **este inclusa pe lista bolilor rare**. Link-ul către ultimul raport (Lista bolilor rare, ianuarie 2019) întocmit de orphanet:

https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf.

În acest raport (Lista bolilor rare, ianuarie 2019), ca și în clasificarea disponibilă la https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN, hemofilia A este clasificata ca și boala rara.

5. Precizări DETM

Comisia de contestații întrunită în data de 11.05.2020 a admis condiționat Contestația DAPP în contextul în care, pentru primul punct solicitat și anume eroarea administrativă în ceea ce privește punctarea corespunzătoare la rubrica 3. *Statutul de compensare al DCI Emicizumab în statele membre ale UE* se va admite completarea din data de 24.04.2019. În ceea ce privește cel de-al doilea punct, se va solicita NICE un punct de vedere referitor rambursarea din cadrul sistemului de sănătate din UK a produsului Hemlibra în indicația menționată la punctul 1.9. Ulterior susținerii contestației, DETM a transmis mail către National Institute for Health and Care Excellence în ceea ce privește acordarea punctajului însă nu s-a primit un răspuns. Comisia a decis că, în lipsa unui răspuns în termen rezonabil, se va avea în vedere acordarea punctajului aferent în interesul pacientului. Dat fiind faptul că în raportul cu nr. 170067/P emis în luna iulie 2018 se recomandă rambursarea Hemlibra în indicația evaluată, cu restricții față de RCP, la această rubrică se vor acorda 7 puncte.

Totodată, Comisia a decis ca, raportul de evaluare va fi refăcut conform deciziilor Comisiei.



5. PUNCTAJ OBȚINUT

Criteria de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – BT 1-Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE/SMC – aviz pozitiv cu restricții pentru rambursare	7
2.2. IQWIG/G-BA – demonstrează că nu aduce beneficiu terapeutic adițional față de comparator	7
3. Statutul de compensare al DCI Emicizumab în statele membre ale UE – 15 țări	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni	0
4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	0
4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe 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	10
TOTAL PUNCTAJ	64 puncte

6. CONCLUZIE

Conform OMS nr. 387/2015 care modifică și completează OMS nr. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Emicizumabum** întrunește punctajul de **admitere condiționată** 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. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Emicizumab pentru indicația: „*Tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau reducerea frecvenței episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A care prezintă inhibitor de factor VIII.*”

Raport finalizat în data de: 26.06.2020

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