



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

**DCI: RURIOCTOCOG ALFA PEGOL**

***INDICAȚIE: Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII)***

**Data depunerii dosarului**

**25.10.2022**

**Numărul dosarului**

**15378**

**Actualizare protocol terapeutic - adăugarea unei noi concentrații**



## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Rurioctocog alfa pegol  
1.2. DC: Adynovi 3000 UI/5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
1.3 Cod ATC: B02BD02  
1.4 Data eliberării APP: 08.01. 2018  
1.5. Deținătorul de APP: BAXALTA INNOVATIONS GMBH – AUSTRIA  
1.6. Tip DCI: DCI cunoscut  
1.7. Forma farmaceutică:

Concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

| Forma farmaceutică    | Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă   |
|-----------------------|---|
| Concentrații          | 3000 UI/5 ml  |
| Calea de administrare | intravenoasă  |
| Mărimea ambalajului   | Adynovi 3000 UI/5 ml-Cutie cu 1 flacon cu pulbere și 1 flacon cu 5 ml solvent, preasamblate în sistem BAXJECT III |

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății actualizat:

| Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru : |              |
|---|--------------|
| Adynovi 3000 UI/5 ml                    | 8.538,08 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 vârsta de 12 ani și peste cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII). | Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului. | Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului. |



Alte informații din RCP Adynovi:

#### **Grupe speciale de pacienți:**

##### **Copii și adolescenți**

Recomandările privind dozele pentru copii și adolescenți (12 până la 18 ani) sunt similare cu cele pentru pacienții adulți. Tratamentul profilactic la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani este similar cu cel la pacienții adulți. Siguranța pe termen lung a ADYNOVI la copii cu vârsta sub 12 ani nu a fost încă stabilită. Dozele și intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcție de valorile FVIII obținute și de tendința de sângerare individuală.

#### **1.10. Compensarea actuală**

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Rurioctocog alfa pegol este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever, P6.27: Boli rare - medicamente incluse condiționat, poziția 9.

#### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 279 cod (B02BD02): DCI RURIOCTOCOG ALFA PEGOL**

##### **I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:**

**1. Hemofilia A este o afecțiune hemoragică congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII.**

În funcție de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei A:

- **forma ușoară**, cantitatea de factor de coagulare este 5% - 40% (0,05 - 0,40 UI/ml)
- **forma moderată**, cantitatea de factor de coagulare cuprinsă între 1 - 5% (0,01 - 0,05 UI/ml)
- **forma severă**, cantitatea factor de coagulare < 1% din normal (< 0,01 UI/ml).

Conform datelor Federației Mondiale de Hemofilie (WFH) și ale Consorțiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferențe notabile ale incidenței hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Prevalența bolii este de aproximativ 25 de cazuri la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populația totală. În medie, 80 - 85% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A, iar proporția formelor severe (nivelul FVIII < 1%) este de 50 - 70%.<sup>i)</sup>

<sup>i)</sup> WFH, 2020 <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/13652516/2020/26/S6> (accesat pe 5 ianuarie 2021).

##### **2. Manifestările hemoragice:**

- fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendința la hemoragii spontane sau provocate în funcție de severitatea deficitului de factor de coagulare (Tabel 1, 2 și 3).

#### **Tabel nr. 1: Corelația dintre severitatea episoadelor hemoragice și nivelul factorului de coagulare**



| Severitatea Hemofiliei<br>(nivelul factorului VIII în procente) | Caracteristicile sângerării  |
|---|--|
| Severă (F VIII < 1%)  | Hemoragii frecvente, spontane mai ales la nivelul articulațiilor și mușchilor, în general fără o cauză precizată     |
| Moderată (F VIII 1 - 5%)  | Rar hemoragiile pot apare spontan; hemoragii grave prelungite în urma traumatismelor sau intervențiilor chirurgicale |
| Ușoară (F VIII- 40%)  | Hemoragii severe și prelungite în cazul traumatismelor majore sau intervențiilor chirurgicale                        |

**Tabel nr. 2: Frecvența episoadelor hemoragice în funcție de localizare**

| Localizarea hemoragiilor | Frecvența (%) |
|--------------------------|---------------|
| Hemartroze               | 70 - 80       |
| Hemoragii musculare      | 10 - 20       |
| Alte hemoragii majore    | 5 - 10        |
| Hemoragii SNC            | < 5           |

**Tabel nr. 3: În funcție de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viața în pericol**

| Hemoragii severe              | Hemoragii care pun viața în pericol |
|-------------------------------|-------------------------------------|
| Articulații                   | Cerebrale (SNC)                     |
| Musculatura și țesuturile moi | Gastrointestinale (GI)              |
| Bucale/nazale/intestinale     | Gât/faringe                         |
| Hematurie                     | Traumatisme severe                  |

### **3. Protocol de diagnostic inițial al hemofiliei congenitale:**

#### Diagnosticul

##### Suspiciunea de diagnostic

- anamneza (manifestări hemoragice caracteristice, ancheta familială - arborele genealogic);
- diagnostic activ la copiii de sex masculin din familiile cu hemofilie (arborele genealogic);
- circa 50% din cazurile nou diagnosticate nu au antecedente familiale (forme sporadice).

##### Confirmarea diagnosticului și precizarea tipului de hemofilie

- timp parțial de tromboplastină activat (TPTA);
- timp de consum de protrombină;
- timpul de coagulare global, timpul Howell cu valori frecvent normale în formele non-severe și nefiind indicate ca teste screening (tabel nr. 4);
- corecția timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi și plasmă absorbită pe sulfat de bariu;
- determinarea concentrației plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

#### **Tabel nr. 4 - Interpretarea testului screening**



| Diagnostic posibil   | TP     | TPTA                 | Timp de sângerare    | Nr. Trombocite   |
|----------------------|--------|----------------------|----------------------|------------------|
| Normal               | Normal | Normal               | Normal               | Normal           |
| Hemofilie A sau B    | Normal | Prelungit            | Normal               | Normal           |
| Boala von Willebrand | Normal | Normal sau Prelungit | Normal sau Prelungit | Normal sau Redus |
| Defect de trombocite | Normal | Normal               | Normal sau Prelungit | Normal sau Redus |

**Precizarea formei de severitate a hemofiliei** - determinarea concentrației plasmatice a factorului VIII/IX prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

**Identificarea inhibitorilor** - determinarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX, testul cel mai accesibil fiind testul Bethesda, testul de recovery și stabilirea timpului de înjumătățire a FVIII și FIX.

## II. INDICAȚII TERAPEUTICE:

**Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).<sup>ii)</sup>**

Rurioctocog alfa pegol, este un factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat, cu timp de înjumătățire plasmatică prelungit. Rurioctocog alfa pegol este un conjugat covalent al octocog alfa, care constă în 2332 aminoacizi cu reactiv polietilen glicol (PEG) (GM 20 kDa). Activitatea terapeutică a rurioctocog alfa pegol este derivată din octocog alfa, care este produs prin tehnologia ADN-ului recombinant din celule ovariene de hamster chinezesc. Octocog alfa este apoi conjugat covalent cu reactivul PEG. Frațiunea PEG este conjugată cu molecula de octocog alfa pentru a crește timpul de înjumătățire plasmatică.<sup>iii)</sup>

<sup>ii)</sup> RCP, Adynovi [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information\\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information_ro.pdf), p.3.

<sup>iii)</sup> RCP, Adynovi [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information\\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information_ro.pdf), p.8.

## III. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT:

### 1. Criterii de includere în tratament:

- Pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) indiferent de formă (ușoară, moderată sau severă).

### 2. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă, la molecula parentală octocog alfa sau la oricare dintre excipienții enumerați: manitol, trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, Tris(hidroximetil) aminometan, polisorbitat 80;
- Reacții alergice cunoscute la proteine de șoarece sau hamster;
- Pacienții cu vârsta de sub 12 ani.

**IV. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI A CONGENITALE CU RURIOCTOCOG ALFA PEGOL** (doze, ajustarea dozelor, perioada de tratament):

### 1. Doze

Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrat este exprimat în unități internaționale (UI), care sunt legate de standardul actual al concentrației stabilit de OMS pentru medicamentele care conțin factor VIII. Activitatea factorului VIII în plasmă este exprimată fie ca procent (relativ la plasma umană normală), fie, de preferință, în unități internaționale (relativ la un standard internațional pentru factorul VIII în plasmă).



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

## 2. Mod de administrare

Rurioctocog alfa pegol este pentru administrare intravenoasă.

Viteza de administrare trebuie stabilită în funcție de confortul pacientului, până la maxim 10 ml/min.

## 3. Tratamentul profilactic continuu sau intermitent:

- Tratamentul profilactic continuu definit ca intenția de tratament pentru 52 de săptămâni pe an și un minim de administrări definit a priori pentru cel puțin 45 săptămâni (85%) pe an;

- Tratamentul profilactic intermitent definit ca tratament administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp care nu depășește 20 de săptămâni consecutive într-un an sau între 20 - 45 de săptămâni în cazurile selectate și bine documentate.

În cazul profilaxiei, doza recomandată este de **40 până la 50 UI de Rurioctocog alfa pegol per kg greutate corporală, de două ori pe săptămână, la interval de 3 până la 4 zile**. Dozele și intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcție de valorile FVIII obținute și de tendința de sângerare individuală.<sup>iv)</sup>

În cadrul studiului CONTINUATION, pacienții cu vârsta  $\geq 12$  ani din grupul care a primit tratament profilactic cu doză fixă administrată de două ori pe săptămână, care nu au prezentat sângerări spontane timp de 6 luni, pot trece la administrarea la fiecare 5 zile și, ulterior, la administrarea la fiecare 7 zile dacă nu au prezentat sângerări spontane timp de alte 6 luni.<sup>v)</sup>

<sup>iv)</sup> RCP, Adynovi [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information\\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information_ro.pdf), p.4.

<sup>v)</sup> Chowdary, P, Mullins, ES, Konkle, BA, et al.: Long-term safety and efficacy results from a phase 3b, open-label, multicentre Continuation study of rurioctocog alfa pegol for prophylaxis in previously treated patients with severe haemophilia A. Haemophilia. 2020; 26: e168-e178. <https://doi.org/10.1111/hae.14052>.

## 4. Tratamentul la nevoie "ON DEMAND":

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe observația empirică că 1 UI de factor VIII pe kg greutate corporală crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

Doza necesară este determinată pe baza următoarelor formule:

**Unități internaționale (UI) necesare = greutate corporală (kg) x creșterea dorită de factor VIII (%) x 0,5**

Cantitatea administrată și frecvența de administrare trebuie ajustate întotdeauna în scopul maximizării eficacității clinice, pentru fiecare pacient în parte.

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat de activitate în plasmă (în % față de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare.

Datele din Tabelul nr. 5 de mai jos pot fi utilizate ca ghid pentru stabilirea schemei terapeutice în episoadele de sângerare și în intervențiile chirurgicale:

**Tabel nr. 5 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcție de severitatea episodului hemoragic**

| Gradul hemoragiei/tipul de procedură chirurgicală | Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl) | Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile) |
|---|---|---|
| <b>Hemoragie</b>                                  |   |   |
| • Hemartroză incipientă,                          | 20 - 40   | • Se repetă injecțiile la interval de 12 - 24 de ore, cel   |



|   |                                  |  |
|---|----------------------------------|--|
| <b>sângerare musculară sau sângerare la nivelul cavității bucale.</b> |                                  | <i>puțin 1 zi, până la oprirea episodului de sângerare, după cum o indică evoluția durerii, sau până la vindecare</i>  |
| • <b>Hemartroză mai extinsă, sângerare musculară sau hematom</b>      | 30 - 60                          | • <i>Se repetă injecțiile la interval de 12 până la 24 de ore, timp de 3 - 4 zile sau mai mult, până la dispariția durerii și a manifestărilor acute de dizabilitate.</i>  |
| • <b>Hemoragii care pun viața în pericol.</b>                         | 60 - 100                         | • <i>Se repetă injecțiile la interval de 8 până la 24 de ore, până la îndepărtarea pericolului.</i>  |
| <b>Intervenție chirurgicală</b>                                       |                                  |  |
| • <b>Minoră<br/>Inclusiv extracții dentare</b>                        | 30 - 60                          | • <i>La interval de 24 de ore cel puțin o zi, până la vindecare.</i>   |
| • <b>Majoră</b>   | 80 - 100<br>Pre și post operator | • <i>Se repetă injecțiile la interval de 8 până la 24 de ore, până când se obține vindecarea adecvată a plăgii, apoi se continuă tratamentul încă alte cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel al activității factorului VIII de 30 - 60% (UI/dl).</i> |

### **Copii și adolescenți**

Tratamentul la nevoie privind dozele pentru copii și adolescenți (12 până la 18 ani) este același ca la pacienții adulți.

Tratamentul profilactic la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani este similar cu cel la pacienții adulți.

Dozele și intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcție de valorile FVIII obținute și de tendința de sângerare individuală.

### **V. CONTRAINDICAȚII:**

Hipersensibilitate la substanța activă, la molecula parentală octocog alfa sau la oricare dintre excipienți.

Reacții alergice cunoscute la proteine de șoarece sau hamster.

### **VI. REACȚII ADVERSE, ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE:**

- rar, au fost observate cazuri de hipersensibilitate sau reacții alergice (care pot include angioedem, senzație de arsură și usturime la nivelul locului injecției, frisoane, hiperemie facială tranzitorie, urticarie generalizată, cefalee, erupție cutanată, hipotensiune arterială, letargie, greață, stare de neliniște, tahicardie, senzație de constricție toracică, furnicături, vărsături, respirație șuierătoare), în unele cazuri ele putând evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc);

- siguranța Rurioctocog alfa pegol a fost evaluată la 365 de pacienți cu hemofilie A severă (factorul VIII mai mic de 1% față de normal) tratați anterior, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Rurioctocog alfa pegol în cadrul a 6 studii clinice prospective multicentrice deschise finalizate;<sup>vi)</sup>

<sup>vi)</sup> RCP Adynovi [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information\\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information_ro.pdf), p.6.

### **Atenționări și precauții:**

- în cazul apariției simptomelor de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt imediat;  
 - formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 20 de zile de expunere. Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va



depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.

- Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic "nu conține sodiu".

#### **VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:**

- monitorizarea clinică și paraclinică la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice cu orice localizare și a statusului articular;

- determinarea corespunzătoare a valorilor de factor VIII pe durata tratamentului prin teste adecvate de laborator (testul pe substrat cromogenic, fie testul de coagulare într-o singură etapă), cu rol în stabilirea dozei care trebuie administrată și a frecvenței de repetare a perfuziilor.

#### **VIII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI:**

- Hipersensibilitate la substanța activă care include erupție cutanată, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie sau la oricare dintre excipienți sau la proteinele de șoarece sau hamster.

#### **IX. MEDICI PRESCRIPTORI:**

Medici cu specialitatea hematologie, pediatrie sau medicină internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog, din unitățile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie și talasemie.

## **2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNEI DCI COMPENSATE**

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 modificat prin ordinul nr. 1353 din 31 iulie 2020, adăugarea este definită ca includerea în cadrul aceleiași indicații a **unei alte concentrații**, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale[...] Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.

### **2.1. Creare adresabilitate pacienți**

Hemofilia A este o deficiență a factorului VIII de coagulare a sângelui și cea mai comună formă de hemofilie. Hemofilia este o afecțiune pe tot parcursul vieții și este clasificată ca severă, moderată sau ușoară pe baza activității FVIII reziduale corespunzătoare nivelurilor FVIII. Povara bolii pentru pacienții cu hemofilie A este una mare datorită





naturii sale cronice și a acumulării de dizabilități. Sângerarea are atât impact imediat (durere, umflare, dizabilitate, zile ratate de la școală/la muncă și anxietate/stres), cât și consecințe pe termen lung (artropatie ireversibilă, amplitudine redusă de mișcare, durere cronică, HRQoL redus și incapacitatea de a lucra la anumite locuri de muncă). Cazurile severe se pot manifesta și prin simptome sistemice precum febră, deshidratare, oboseală și malnutriție.

ADYNOVI este un factor de coagulare FVIII recombinant PEGilat menit să prelungească rezistența și să reducă degradarea bazat pe o proteină de lungime completă care beneficiază de un timp de înjumătățire extins de 12 ore.

Tratamentul profilactic cu ADYNOVI este foarte eficient în reducerea frecvenței sângerărilor față de tratamentul la cerere, indiferent de tipul de sângerare. Astfel, terapia profilactică de două ori pe săptămână cu ADYNOVI a redus ABR cu 90% în comparație cu terapia la cerere ( $p < 0,0001$ ) iar 57% din subiecții tratați cu profilaxie nu au prezentat o sângerare articulară în studiu și 38% nu au prezentat niciun episod de sângerare. Totodată, terapia profilactică ADYNOVI crește semnificativ intervalul de timp între administrări.

Pacienții care primesc tratament profilactic cu ADYNOVI demonstrează o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere clinic a calității vieții legate de sănătate (QoL) cu satisfacție înaltă față de tratamentul anterior cu FVIII. ADYNOVI este predictibil, prin dozarea simplă, de două ori pe săptămână, administrată în intervale de dozare de trei până la patru zile.

În plus, ADYNOVI este singurul FVIII cu timp de înjumătățire prelungit ce permite personalizarea tratamentului cu ajutorul aplicației myPKFIT.

Adăugarea unei noi concentrații, Adynovi 3000 UI/5ml, vine în sprijinul pacienților prin îmbunătățirea suplimentară a gradului de aderență prin reducerea volumului (ml) și a numărului de fiole per administrare, iar din punct de vedere al depozitării, diminuează cantitățile, simplificând astfel întreg procesul. Totodată, începând cu data de 15 iulie 2021, medicamentul Adynovi a intrat în mecanism cost-volum, pentru concentrațiile Adynovi 250 UI/2ml, Adynovi 500 UI/2ml, Adynovi 1000 UI/2ml și Adynovi 2000 UI/5ml.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață a declarat pe propria răspundere că medicamentul Adynovi având indicația este rambursat în **20** state membre ale Uniunii Europene: Belgia, Bulgaria, Croația, Republica Ceha, Danemarca, Estonia, Finlanda, Germania, Grecia, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Malta, Olanda, Portugalia, Slovacia, Spania, Suedia și Slovenia.



#### 4. Analiza de impact financiar

##### Costurile terapiei anuale cu Adynovi 250 UI/2 ml, 500 UI/2 ml, 1000 UI/2 ml, 2000 UI/5 ml

Conform RCP, tratamentul recomandat este de 40 până la 50 UI de ADYNOVI per kg greutate corporală, de două ori pe săptămână, la interval de 3 până la 4 zile.

**Adynovi 250 UI/2 ml** se prezintă sub formă de cutie cu 1 sistem Baxjet III într-un blister sigilat cu 1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă și 1 flacon cu solvent preasamblate pentru reconstituire cu un preț de 810,89 lei (preț cu amănuntul maximal cu TVA) și 810,89 lei/UT.

**Adynovi 500 UI/2 ml** se prezintă sub formă de cutie cu 1 sistem Baxjet III într-un blister sigilat cu 1 flac. cu pulb. pt. sol. inj. și 1 flac. cu solvent preasamblate pt. reconstituire cu un preț de 1.550,94 lei (preț cu amănuntul maximal cu TVA) și 1.550,94 lei/UT.

**Adynovi 1000 UI/2 ml** se prezintă sub formă de cutie cu 1 sistem Baxjet III într-un blister sigilat cu 1 flac. cu pulb. pt. sol. inj. și 1 flac. cu solvent preasamblate pt. reconstituire cu un preț de 3.031,04 lei (preț cu amănuntul maximal cu TVA) și 3.031,04 lei/UT.

**Adynovi 2000 UI/5 ml** se prezintă sub formă de cutie cu 1 sistem Baxjet III într-un blister sigilat cu 1 flac. cu pulb. pt. sol. inj. și 1 flac. cu solvent preasamblate pt. reconstituire cu un preț de 5.991,23 lei (preț cu amănuntul maximal cu TVA) și 3.031,04 lei/UT.

**Costurile terapiei anuale cu Adynovi 250 UI/2 ml, 500 UI/2 ml, 1000 UI/2 ml, 2000 UI/5 ml cu doza de 40 UI per kg greutate corporală (greutatea estimată este de 75 kg) la interval de 3 zile este 1.097.649,37 Lei (121,66 x (5991,23 + 3031,04)).**

**Costurile terapiei anuale cu Adynovi 250 UI/2 ml, 500 UI/2 ml, 1000 UI/2 ml, 2000 UI/5 ml cu doza de 40 UI per kg greutate corporală (greutatea estimată este de 75 kg) la interval de 4 zile este 823.282,138 Lei (91,25 x (5991,23 + 3031,04) ).**

**Costurile terapiei anuale cu Adynovi 250 UI/2 ml, 500 UI/2 ml, 1000 UI/2 ml, 2000 UI/5 ml cu doza de 50 UI per kg greutate corporală (greutatea estimată este de 75 kg) la interval de 3 zile este 1.384.989,61 Lei (121,66 x (5991,23 + 3031,04 + 1550,94 + 810,89) ).**

**Costurile terapiei anuale cu Adynovi 250 UI/2 ml, 500 UI/2 ml, 1000 UI/2 ml, 2000 UI/5 ml cu doza de 50 UI per kg greutate corporală (greutatea estimată este de 75 kg) la interval de 4 zile este 1.038.799,13 Lei (91,25 x (5.991,23 + 3.031,04 + 1.550,94 + 810,89) ).**



## Costurile terapiei anuale cu Adynovi 3000 UI/5 ml

Conform RCP, tratamentul recomandat este de 40 până la 50 UI de ADYNOVI per kg greutate corporală, de două ori pe săptămână, la interval de 3 până la 4 zile.

**Adynovi 3000 UI/5 ml** se prezintă sub formă de cutie cu 1 flacon cu pulbere și 1 flacon cu 5 ml solvent, preasamblate în sistem BAXJECT III cu un preț de 8.538,08 lei (preț cu amănuntul maximal cu TVA) și 8.538,08 lei/UT.

**Costurile terapiei anuale cu Adynovi 3000 UI/5 ml cu doza de 40 UI per kg greutate corporală ( greutatea estimată este de 75 kg) la interval de 3 zile este 1.038.742,81 Lei (121,66 x 8.538,08 ).**

**Costurile terapiei anuale cu Adynovi 3000 UI/5 ml cu doza de 40 UI per kg greutate corporală ( greutatea estimată este de 75 kg) la interval de 4 zile este 779.099,8 Lei (91,25 x 8.538,08).**

**Costurile terapiei anuale cu Adynovi 3000 UI/5 ml cu doza de 50 UI per kg greutate corporală ( greutatea estimată este de 75 kg) la interval de 3 zile este 1.326.083,05 Lei (121,66 x (8.538,08 +1550,94 +810,89) ).**

**Costurile terapiei anuale cu Adynovi 3000 UI/5 ml cu doza de 50 UI per kg greutate corporală ( greutatea estimată este de 75 kg) la interval de 4 zile este 994.616,788 Lei (91,25 x (8.538,08 +1550,94 +810,89) ).**

Comparând costurile celor două concentrații, pe o perioadă de 1 an, se constată că administrarea medicamentului **Adynovi 3000 UI/5 ml**, generează cheltuieli între 4,25% și 5,36% mai mici decât **Adynovi 250 UI/2 ml, 500 UI/2 ml, 1000 UI/2 ml, 2000 UI/5 ml** rezultând un impact bugetar neutru ( pentru doza de 50 UI per kg greutate corporală administrat la 3 și 4 zile) și negativ ( pentru doza de 40 UI per kg greutate corporală administrat la 3 și 4 zile).

## 5. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Rurioctocog alfa pegol cu concentrația 3000 UI/5 ml pentru indicația: „ *Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII)*”, întrunește criteriile de **adăugare** 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.*



## 6. RECOMANDARE

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Rurioctocog alfa pegol și includerea concentrației de 3000 UI/5ml pentru tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).

*Raport finalizat la data de: 10.03.2023*

**Coordonator DETM**

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

