



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

**DCI: RURIOCTOCOG ALFA PEGOL**

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

**Data depunerii dosarului**

**21.02.2024**

**Numărul dosarului**

**5820**

**PUNCTAJ: 40/55**

## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: RURIOCTOCOG ALFA PEGOL

1.2. DC: ADYNOVI 250 UI/2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

ADYNOVI 500 UI/2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

ADYNOVI 1000 UI/2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

ADYNOVI 2000 UI/5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

ADYNOVI 3000 UI/5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1.3. Cod ATC: B02BD02

1.4. Data eliberării APP: 28 mai 2015

1.5. Deținătorul de APP: Baxalta Innovations GmbH, Austria

1.6. Tip DCI: DCI nou

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

<b>Forma farmaceutică</b>	Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă				
<b>Concentrația</b>	250 UI/2ml (125 UI/ml)	500 UI/2ml (250 UI/2ml)	1000 UI/2ml (500 UI/ml)	2000 UI/5ml (400 UI/ml)	3000 UI/5ml (600 UI/ml)
<b>Calea de administrare</b>	administrare intravenoasă				
<b>Mărimea ambalajului</b>	1 flacon cu pulbere și 1 flacon cu 2 ml solvent	1 flacon cu pulbere și 1 flacon cu 2 ml solvent	1 flacon cu pulbere și 1 flacon cu 2 ml solvent	1 flac. cu pulb. pt. sol. inj. și 1 flac. cu solvent	1 flacon cu pulbere și 1 flacon cu 5 ml solvent

1.8. Preț conform O.M.S. 20 :

Denumire Comercială	ADYNOVI 250 UI/2 ml	ADYNOVI 500 UI/2 ml	ADYNOVI 1000 UI/2 ml	ADYNOVI 2000 UI/5 ml	ADYNOVI 3000 UI/5 ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	<b>805,11 lei</b>	<b>1 539,36 lei</b>	<b>3 007,87 lei</b>	<b>5 944,88 lei</b>	<b>8 872,14 lei</b>
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	<b>805,11 lei</b>	<b>1 539,36 lei</b>	<b>3 007,87 lei</b>	<b>5 944,88 lei</b>	<b>8 872,14 lei</b>

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

### Indicații terapeutice

Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu hemofilia A (deficit congenital de factor VIII).

### Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie efectuat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea hemofiliei.



### Pacienți netratați anterior

Siguranța și eficacitatea ADYNOVI la pacienții netratați anterior nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

### Monitorizarea tratamentului

Se recomandă determinarea corespunzătoare a valorilor de factor VIII pe durata tratamentului, cu rol orientativ în stabilirea dozei care trebuie administrată și a frecvenței de repetare a perfuziilor. Răspunsul individual la administrarea de factor VIII poate varia, pacienții putând atinge niveluri diferite de recuperare și timpi de înjumătățire plasmatică diferiți. Doza stabilită în funcție de greutatea corporală poate necesita ajustare la pacienții subponderali și supraponderali. Cu precădere în cazul intervențiilor chirurgicale majore, este indispensabilă monitorizarea cu precizie a tratamentului de substituție, prin intermediul testelor de coagulare (activitatea plasmatică a factorului VIII).

Un studiu efectuat pe teren a relevat că nivelurile plasmatiche ale factorului VIII pot fi monitorizate utilizând fie testul pe substrat cromogenic, fie testul de coagulare într-o singură etapă, care reprezintă o procedură de rutină în laboratoarele clinice.

### 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 (Organizația Mondială a Sănătății) 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.

### Tratamentul la nevoie

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 1 de mai jos pot fi utilizate ca ghid pentru stabilirea schemei terapeutice în episoadele de sângerare și în intervențiile chirurgicale:

**Tabelul 1: Ghid cu privire la schema terapeutică în cazul episoadelor hemoragice și intervențiilor chirurgicale**

<b>Gradul hemoragiei/tipul de procedură chirurgicală</b>	<b>Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)</b>	<b>Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)</b>
<b>Hemoragie</b> Hemartroză incipientă, sângerare musculară sau sângerare la nivelul cavității bucale.	20 – 40	Se repetă injecțiile la interval de 12-24 de ore, cel puțin 1 zi, până la oprirea episodului de sângerare, după cum o indică evoluția durerii, sau până la vindecare.
Hemartroză mai extinsă, sângerare musculară sau hematom	30 – 60	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.
Hemoragii care pun viața în pericol.	60 – 100	Se repetă injecțiile la interval de 8 până la 24 de ore, până la îndepărtarea pericolului.
<b>Intervenție chirurgicală</b> <i>Minoră</i> Inclusiv extracții dentare.	30 – 60	La interval de 24 de ore cel puțin o zi, până la vindecare.
<i>Majoră</i>	80 – 100 (pre și postoperator)	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).

#### *Profilaxia*

În cazul profilaxiei pe termen lung, doza recomandată 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. Dozele și intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcție de valorile FVIII obținute și de tendința de sângerare individuală.

#### *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. Datele disponibile în prezent la pacienții cu vârsta sub 12 ani sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2. Dozele și intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcție de valorile FVIII obținute și de tendința de sângerare individuală.

#### Mod de administrare

ADYNOVI este pentru administrare intravenoasă.

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



## PRECIZARE DETM

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania TAKEDA PHARMACEUTICALS S.R.L. a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI RURIOCTOCOG ALFA PEGOL și DC ADYNOVI 250 UI/2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, DC ADYNOVI 500 UI/2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, ADYNOVI 1 000 UI/2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, ADYNOVI 2 000 UI/5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, ADYNOVI 3 000 UI/5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, pentru indicația „*Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII)*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 4, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv: „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi*”.

## **2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE**

### **2.1. HAS**

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat în data de 10 Aprilie 2019, pentru medicamentul cu DC ADYNOVI (RURIOCTOCOG ALFA PEGOL) având indicația: „*Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII)*”, a acordat **un beneficiu terapeutic insuficient** pentru a justifica rambursarea.

### **2.2. NICE/SMC**

Pe site-ul autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) **nu a fost publicat un raport de evaluare** pentru medicamentul cu DCI Rurioctocog alfa pegol.

#### Precizare DETM

*Solicitantul a depus la dosar o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie și referințe către contractul de furnizare încheiat între NHS Commissioning și Shire Pharmaceuticals Limited (furnizorul din Marea Britanie pentru medicamentul Adynovi), dar DETM consideră că acest document nu substituie documentația menționată în OMS 861/2014 respectiv evaluări de clasă efectuate de către NICE sau rapoarte/evaluări efectuate de către NHS. Facem precizarea că pe site-ul NHS sunt disponibile rapoarte/evaluări pentru alte medicamente utilizate pentru tratamentul Hemofiliei A.*



### **2.3. IQWiG**

Pe site-ul autorității germane IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care) a fost publicat în data de 15 august 2018 raportul de evaluare cu numărul 658 [A18-32], al medicamentului Rurioctocog alfa pegol, în indicația de la punctul 1.9. Conform raportului de evaluare, compania a declarat că nu a solicitat niciun beneficiu adițional.

Concluzia experților germani din cadrul IQWiG, a fost că pentru terapia cu Rurioctocog alfa pegol **un beneficiu adițional nu este dovedit**, față de terapia de comparație reprezentată de *preparatele cu factor de coagulare VIII recombinante sau derivate din plasmă*, însă decizia finală de rambursare va fi luată de către Comitetul Federal Comun (G-BA).

### **2.4. G-BA**

Conform deciziei G-BA din data de 01 Noiembrie 2018, emise ca urmare a raportului de evaluare IQWiG publicat în data de 15 August 2018, pentru medicamentul cu DCI Rurioctocog alfa pegol (Adynovy), în indicația de la punctul 1.9, au fost identificate ca și comparator *preparatele cu factor de coagulare VIII recombinante sau derivate din plasmă*. Conform raportului G-BA *preparatele cu factor de coagulare VIII recombinante sau derivate din plasmă* sunt reprezentate de: Efmoroctocog alfa (Elocta), Lonoctocog alfa (Afstyla), Moroctocog alfa (Refacto), Octocog alfa (Iblis), Simoctocog alfa (Nuwiq), Turoctocog alfa (NovoEight), factor VIII din plasma umană (Fanhdi).

În Decizia G-BA se menționează că **un beneficiu adițional față de terapia de comparație nu este dovedit**. Populația eligibilă pentru tratamentul bolnavilor de la 12 ani cu hemofilie A este estimată la cca. 2 840 – 3 190 de pacienți.

## **3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE**

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI RURIOCTOCOG ALFA PEGOL și DC ADYNOVI 250 UI/2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, DC ADYNOVI 500 UI/2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, ADYNOVI 1000 UI/2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, ADYNOVI 2000 UI/5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, ADYNOVI 3000 UI/5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în 19 state membre ale Uniunii Europene (Belgia, Bulgaria, Cehia, Croația, Estonia, Finlanda, Germania, Grecia, Ungaria, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania) și Marea Britanie.

#### 4. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ

Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica ADYNOVI au fost evaluate într-un studiu clinic pivot prospectiv, multicentric, deschis care a comparat eficacitatea unei scheme de tratament profilactic, cu administrare de două ori pe săptămână, cu cea a tratamentului la cerere, determinând în același timp eficacitatea hemostatică în tratamentul episoadelor hemoragice.

##### *Tratamentul profilactic*

Subiecților li s-a administrat fie tratament profilactic (n = 120) cu ADYNOVI într-o schemă terapeutică cu doza de 40-50 UI pe kg de două ori pe săptămână, fie tratament la cerere (n = 17) cu ADYNOVI într-o schemă terapeutică cu doza de 10-60 UI pe kg, utilizată timp de 6 luni. Intervalul median de administrare a dozelor a fost de 3,6 zile, iar doza medie (DS) a fost de 48,7 (4,4) UI/kg. În cazul a 118 (98%) din cei 120 de subiecți tratați profilactic, s-a menținut schema de tratament recomandată inițial, iar în cazul a 2 subiecți, doza a fost crescută la 60 UI/kg în timpul profilaxiei, din cauza unor hemoragii la nivelul articulațiilor țintă.

În cadrul lotului de subiecți tratați conform protocolului – la care s-au respectat cerințele specifice de scheme terapeutice prevăzute în protocol - 101 subiecți din brațul de tratament profilactic au urmat o schemă terapeutică cu administrare de două ori pe săptămână și 17 subiecți din brațul de tratament la cerere au fost tratați episodic. Rata mediană anuală de sângerare (RAS mediană) în brațul cu tratament la cerere a fost de 41,5, comparativ cu 1,9 în cazul brațului cu tratament profilactic, cu administrare de două ori pe săptămână. RAS mediană la nivelul articulațiilor (C1; C3) în brațul cu tratament la cerere a fost de 38,1 (24,5; 44,6), comparativ cu 0,0 (0,0; 2,0) în brațul cu tratament profilactic, iar RAS mediană spontană a fost de 21,6 (11,2; 33,2) în brațul cu tratament la cerere, comparativ cu 0,0 (0,0; 2,2) în brațul cu tratament profilactic. Rezultatele pentru setul complet de analiză au fost similare cu cele obținute la lotul de pacienți tratați conform protocolului. Este important de reținut că RAS nu este comparabilă între concentrate de factori de coagulare diferite și între studii clinice diferite.

În cadrul brațului cu tratament profilactic, 40 din 101 subiecți (40%) nu au prezentat niciun episod hemoragic, 58 din 101 subiecți (57%) nu au prezentat niciun episod hemoragic la nivelul articulațiilor și 58 din 101 subiecți (57%) nu au prezentat niciun episod hemoragic spontan. În cadrul brațului cu tratament la cerere, toți subiecții au prezentat un episod hemoragic, inclusiv un episod hemoragic la nivelul articulațiilor sau spontan.

##### *Tratamentul episoadelor hemoragice*

Un număr total de 518 episoade hemoragice au fost tratate cu ADYNOVI în populația conformă cu protocolul. Dintre acestea, 361 de episoade hemoragice (n=17 subiecți) s-au înregistrat în brațul cu tratament la cerere și 157 (n=61 de subiecți) s-au înregistrat în brațul cu tratament profilactic. Doza mediană per perfuzie pentru tratarea tuturor episoadelor hemoragice înregistrate în populația conformă cu protocolul a fost de 32,0 (interval intercuartilic (IIC):

21,5) UI per kg. Per total, **95,9% dintre episoadele hemoragice au fost controlate cu 1 până la 2 perfuzii**, iar 85,5% au fost controlate cu o singură perfuzie. În cazul a 96,1% din totalul de 518 de episoade hemoragice, răspunsul la tratamentul cu ADYNOVI a fost excelent (ameliorarea completă a durerii și dispariția semnelor obiective ale hemoragiei după o singură perfuzie) sau bun (ameliorarea semnificativă a durerii și/sau ameliorarea semnelor de hemoragie după o singură perfuzie).

#### *Tratamentul perioperator (profilaxie chirurgicală)*

În cadrul studiului chirurgical, au fost efectuate și evaluate, în total, 21 proceduri chirurgicale majore și 5 intervenții chirurgicale minore suplimentare la 21 subiecți unici. În cazul intervențiilor chirurgicale majore, doza de încărcare preoperatorie a fost cuprinsă între 36 UI/kg și 109 UI/kg (valoare mediană: 63 UI/kg), iar doza postoperatorie totală a fost cuprinsă între 186 UI/kg și 1320 UI/kg (valoare mediană: 490 UI/kg). **Doza totală mediană pentru intervențiile chirurgicale majore a fost de 553 UI/kg** (interval: 248-1394 UI/kg), **iar doza totală mediană pentru intervențiile chirurgicale minore a fost de 106 UI/kg** (interval: 76-132 UI/kg).

Eficacitatea hemostatică perioperatorie a fost evaluată ca fiind excelentă (pierderea de sânge a fost mai mică sau egală cu cea preconizată pentru același tip de procedură efectuată la pacienți fără hemofilie, iar necesarul de componente de sânge pentru transfuzii a fost mai mic sau similar cu cel preconizat la pacienții fără hemofilie) în cazul tuturor celor 26 (21 majore, 5 minore) proceduri. Pierderea de sânge intraoperatorie mediană (IIC) observată (n = 14) a fost de 10,0 (20,0) ml, în comparație cu pierderea de sânge medie preconizată (n = 14) de 150,0 (140,0) ml în cazul intervențiilor chirurgicale ortopedice majore.

#### *Tratamentul profilactic pe termen lung la pacienți copii, adolescenți și adulți*

Siguranța și eficacitatea pe termen lung a ADYNOVI în profilaxia și tratamentul episoadelor hemoragice au fost evaluate la 216 pacienți copii, adolescenți și adulți cu hemofilie A severă, tratați anterior, care fie au participat anterior la alte studii cu privire la ADYNOVI, fie nu au fost expuși la ADYNOVI. Pentru populația tratată, pacienților li s-a administrat o schemă de tratament cu doză fixă de două ori pe săptămână, de 40 până la 50 UI/kg dacă au avut vârsta  $\geq 12$  ani sau de 40 până la 60 UI/kg dacă au avut vârsta  $< 12$  ani. Doza a fost ajustată până la 80 UI/kg de două ori pe săptămână dacă a fost necesar pentru a menține nivelurile minime ale FVIII  $> 1\%$ . Pacienților care au optat pentru o schemă profilactică personalizată (adaptată farmacocinetic) li s-au administrat doze de până la 80 UI/kg per perfuzie, cel puțin de două ori pe săptămână, care a vizat valori minime ale FVIII  $\geq 3\%$ .





## 5. COSTURILE TERAPIEI

Pentru calculul costului terapiei, solicitantul a propus ca și comparator medicamentul cu **DCI OCTOCOG ALFA** (DC ADVATE 250 UI/2 ml, DC ADVATE 500 UI/2 ml, DC ADVATE 1000 UI/2 ml, DC ADVATE 2000 UI/5 ml, DC ADVATE 3000 UI/5 ml).

### I. Definiția comparatorului, conform OMS 861/2014, actualizat, Anexa nr. 1, art.1, litera c) :

*”comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;”*

- ❖ Medicamentul cu **DCI OCTOCOG ALFA** este inclus în HG 720/2008 republicată, SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever, P6.1: Hemofilie și talasemie :

Poziția 2: **Octocog alfa\*\*** (Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu \*\* se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății).

#### ❖ Indicațiile terapeutice autorizate

<b>DCI OCTOCOG ALFA</b> <b>(DC ADVATE)</b>	<b>DCI RURIOCTOCOG ALFA PEGOL</b> <b>(DC ADYNOVI)</b>
<i>Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienți cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII). ADVATE este indicat la toate grupele de vârstă.</i>	<i>Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).</i>



Prin urmare, DETM consideră că medicamentul cu **DCI OCTOCOG ALFA corespunde definiției comparatorului din O.M.S. 861/2014**, deoarece este inclus în Listă, respectiv are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional cu medicamentul evaluat.

**II. Calculul costului terapiei, conform OMS 861/2014, actualizat, Anexa nr.2, cap. I, lit. A, pct.23 :**

”NOTĂ:

**1. Costul terapiei** - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.”

**Prețul cu amănuntul maximal cu TVA prezent în CANAMED la data evaluării  
pentru medicamentul cu DCI RURIOTOCOG ALFA PEGOL**

Nr. crt.	Denumire produs	Ambalaj	Preț Amănuntul maximal cu TVA
1	ADYNOVI 250 UI/2ml	Cutie cu 1 flacon cu pulbere și 1 flacon cu 2 ml solvent, preasamblate în sistem BAXJECT III (2 ani)	805,11
2	ADYNOVI 500 UI/2ml	Cutie cu 1 flacon cu pulbere și 1 flacon cu 2 ml solvent, preasamblate în sistem BAXJECT III (2 ani)	1.539,36
3	ADYNOVI 1000 UI/2 ml	Cutie cu 1 flacon cu pulbere și 1 flacon cu 2 ml solvent, preasamblate în sistem BAXJECT III (2 ani)	3.007,87
4	ADYNOVI 2000 UI/5ml	Cutie cu 1 sistem BAXJECT III într-un blist. sigilat cu 1 flac. cu pulb. pt. sol. inj. și 1 flac. cu solvent preasamblate pt. reconstituire (2 ani)	5.944,88
5	ADYNOVI 3000 UI/5 ml	Cutie cu 1 flacon cu pulbere și 1 flacon cu 5 ml solvent, preasamblate în sistem BAXJECT III (2 ani)	8.872,14

**Prețul cu amănuntul maximal cu TVA prezent în CANAMED la data evaluării  
 pentru medicamentul cu DCI OCTOCOG ALFA**

Nr. crt.	Denumire produs	Ambalaj	Preț Amănuntul maximal cu TVA
1	ADVATE 250 UI	Cutie cu 1 flac. cu pulb. și 1 flac. cu 2 ml solvent, preasamblate în sistem BAXJECT III (2 ani)	811,70
2	ADVATE 500 UI	Cutie cu 1 flac. cu pulb. și 1 flac. cu 2 ml solvent, preasamblate în sistem BAXJECT III (2 ani)	1 414,58
3	ADVATE 1000 UI	Cutie cu 1 flac. cu pulb. și 1 flac. cu 2 ml solvent, preasamblate în sistem BAXJECT III (2 ani)	3 094,24
4	ADVATE 2000 UI	Cutie x 1 flac cu pulb. + 1 flac. x 5 ml solvent + 1 dispozitiv Baxject II	5 913,90
5	ADVATE 3000 UI	Cutie x 1 flac cu pulb. + 1 flac. x 5 ml solvent + 1 dispozitiv Baxject II	8 835,27

**A. SEGMENTUL DE PACIENȚI CU EPISOADE HEMORAGICE ȘI INTERVENȚII CHIRURGICALE (S1)**

*Ținând cont de faptul că în RCP Adynovi este menționată aceeași schemă de administrare ca și în cazul medicamentului Advate, pentru calculul costurilor în cazul administrării "la cerere" este suficientă compararea prețului maximal cu amănuntul al celor două medicamente.*

**Costul terapiei medicamentului evaluat față de comparator, per pacient, pentru 1 an de zile,  
 pentru segmentul de pacienți cu episoade hemoragice și intervenții chirurgicale**

Denumire produs	Impact bugetar
ADYNOVI 250 UI/2ml	- 0,81 %
ADYNOVI 500 UI/2ml	8,82 %
ADYNOVI 1000 UI/2 ml	- 2,79 %
ADYNOVI 2000 UI/5ml	0,52 %
ADYNOVI 3000 UI/5 ml	0,42 %
	1,23 %

Din compararea costurilor terapiei evaluate, față de comparator, se constată că medicamentul cu DCI RURIOTOCOG ALFA PEGOL generează un impact bugetar neutru pentru segmentul de pacienți cu episoade hemoragice și intervenții chirurgicale, într-un an calendaristic, per pacient.

## B. SEGMENTUL DE PACIENȚI CARE NECESITĂ ADMINISTRARE PROFILACTICĂ (S2)

### ➤ **CALCULUL COSTULUI TERAPIEI MEDICAMENTULUI CU DCI RURIOCTOCOG ALFA PEGOL ȘI DC ADYNOVI**

Conform RCP: "În cazul profilaxiei pe termen lung, doza recomandată 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. Dozele și intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcție de valorile FVIII obținute și de tendința de sângerare individuală.**"

Costul terapiei cu ADYNOVI pentru un pacient cu o greutate de 70 Kg, pentru 1 an calendaristic, pentru doza maximă, respectiv schema de 50 UI/Kg administrată de două ori pe săptămână:

$$50 \text{ UI} \times 70 \text{ Kg} \times 104 \text{ administrari} = 364 \text{ 000 UI}$$

Denumire produs	Nr. flacoane necesare pe 1 an	Preț Amănuntul maximal cu TVA	Costul total pentru 1 an pentru schema terapeuțica 50 UI/Kg
ADYNOVI 250 UI/2ml	1456	805,11	1 172 240,16 lei
ADYNOVI 500 UI/2ml	728	1 539,36	1 120 654,08 lei
ADYNOVI 1000 UI/2 ml	364	3 007,87	1 094 864,68 lei
ADYNOVI 2000 UI/5ml	182	5 944,88	1 081 968,16 lei
ADYNOVI 3000 UI/5 ml	121	8 872,14	1 073 528,94 lei

### ➤ **CALCULUL COSTULUI TERAPIEI MEDICAMENTULUI CU DCI OCTOCOG ALFA ȘI DC ADVATE**

Conform RCP: Pentru profilaxia pe termen lung a hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A, forma severă, dozele uzuale sunt de **20-40 UI factor VIII/kg, la intervale de 2 - 3 zile.**

Costul terapiei cu ADVATE pentru un pacient cu o greutate de 70 Kg, pentru 1 an calendaristic, pentru doza maximă, respectiv schema de 40 UI/Kg la interval de 2 zile: 40 UI x 70 Kg x 183 administrari = 512 400 UI

Denumire produs	Nr. flacoane necesare pe 1 an	Preț Amănuntul maximal cu TVA	Costul total pentru 1 an pentru schema terapeuțica 40 UI/Kg la interval de 2 zile
ADVATE 250 UI/2ml	2050	811,70	1 663 985,00
ADVATE 500 UI/2ml	1025	1 414,58	1 449 944,50
ADVATE 1000 UI/2 ml	513	3 094,24	1 587 345,12
ADVATE 2000 UI/5ml	257	5 913,90	1 519 872,30
ADVATE 3000 UI/5 ml	171	8 835,27	1 510 831,17

**Costul terapiei medicamentului evaluat față de comparator, per pacient, pentru 1 an de zile, pentru segmentul de pacienți care necesită administrare profilactică**

Denumire produs	Impact bugetar pentru schema de dozare maximă
ADYNOVI 250 UI/2ml	- 29,55 %
ADYNOVI 500 UI/2ml	- 22,71 %
ADYNOVI 1000 UI/2 ml	- 31,03 %
ADYNOVI 2000 UI/5ml	- 28,81 %
ADYNOVI 3000 UI/5 ml	- 28,94 %

Din compararea costurilor terapiei evaluate, față de comparator, se constată că medicamentul cu DCI RURIOTOCOG ALFA PEGOL generează mai mult de 5% economii pentru segmentul de pacienți care necesită administrare profilactică, într-un an calendaristic, per pacient.

## 6. PUNCTAJUL OBTINUT

**Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi**

Criterii de evaluare	Punctaj	
	S1	S2
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>		
1.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 3 - insuficient din partea HAS	0	0
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>		
2.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau <b>pentru care nu s-a emis raport de evaluare</b>	0	0
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) <b>nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator</b> sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0	0
<b>3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie</b>		
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25	25
<b>4. Costurile terapiei</b>		
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	-	30
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, cu impact bugetar neutru față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului, care generează între 5% economii și până la 3% costuri)	15	-
<b>TOTAL</b>	<b>40</b>	<b>55</b>



## 7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul DCI RURIOTOCOG ALFA PEGOL și DC ADYNOVI 250 UI/2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, DC ADYNOVI 500 UI/2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, ADYNOVI 1 000 UI/2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, ADYNOVI 2 000 UI/5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, ADYNOVI 3 000 UI/5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, pentru indicația de la punctul 1.9, **nu întrunește punctajul de includere** 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*.

### Referințe bibliografice :

1. RCP ADYNOVI ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221109157261/anx\\_157261\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221109157261/anx_157261_ro.pdf) )
2. RCP ADVATE ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230315158494/anx\\_158494\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230315158494/anx_158494_ro.pdf) )
3. EPAR ADYNOVI ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adynovi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adynovi-epar-public-assessment-report_en.pdf))
4. AVIZ HAS ([https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2965047/fr/adynovi-ruriotocog-alfa-pegol](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2965047/fr/adynovi-ruriotocog-alfa-pegol))
5. NHS (<https://www.england.nhs.uk/publication/?filter-category=specialised-commissioning>)
6. Raport IQWIG (<https://www.iqwig.de/projekte/a18-32.html>)
7. AVIZ G-BA (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/365/#beschluesse>)
8. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat
9. H.G. Nr. 720/2008 republicată
10. O.M.S. 2408/2023, actualizat.

Raport finalizat la data de 05.06.2024

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