

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Ionoctocog alfa

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5711908		Pó e solvente para solução injetável 250 U.I./2.5 ml	
5711916		Pó e solvente para solução injetável 500 U.I./2.5 ml	
5711924		Pó e solvente para solução injetável 1000 U.I./2.5 ml	
5711932	<b>Afstyla</b>	Pó e solvente para solução injetável 1500 U.I./5 ml	CSL Behring GmbH
5711940		Pó e solvente para solução injetável 2000 U.I./5 ml	
5711957		Pó e solvente para solução injetável 2500 U.I./5 ml	
5711965		Pó e solvente para solução injetável 3000 U.I./5 ml	

**Data do relatório:** 06-08-2018

**Data da decisão de indeferimento:** 24-07-2018

**Duração da autorização de utilização** – Não aplicável

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea b) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto.

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** 4.4.2 Hemostáticos

**Código ATC:** B02BD02 coagulation factor VIII

**Indicações Terapêuticas constantes do RCM** – Tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII). Afstyla pode ser utilizado em todos os grupos etários.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** – Todas as indicações constantes do RCM (ver acima).

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** – Todas as indicações constantes do RCM (ver acima).

## 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

De acordo com a avaliação farmacoterapêutica, não existem dados que permitam a análise comparativa do lonoctocog alfa com concentrados de fator VIII recombinantes ou com concentrados de fator VIII derivados do plasma humano para o tratamento e profilaxia da hemofilia A.

A decisão de indeferimento do pedido de avaliação prévia à utilização em meio hospitalar do medicamento, baseada no incumprimento dos critérios definidos na alínea a) do n.º 3 do artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, foi comunicada ao requerente, às Comissões de Farmácia e Terapêutica dos hospitais e às Administrações Regionais da Saúde, ao abrigo do disposto nos números 1 e 3 do artigo 14.º da Portaria 195-A/2015, de 30 de junho, na sua redação atual.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

<b>Propriedades farmacológicas</b>	<p>O lonoctocog alfa é um fator VIII humano recombinante de cadeia única produzido em células de ovário de hamsters Chineses (CHO). Trata-se de uma preparação em que se remove a maior parte do domínio B que ocorre no fator VIII de comprimento total de tipo selvagem e ainda 4 aminoácidos do domínio a3 ácido adjacente (aminoácidos 765 a 1652 do fator VIII de comprimento total). A ligação recém formada entre a cadeia pesada e leve do fator VIII introduz um novo local de N-glicosilação. Como o local de clivagem da furina entre o domínio B e o domínio a3 presente no fator VIII de tipo selvagem foi removido, o lonoctocog alfa é expresso sob a forma de uma molécula de fator VIII de cadeia única.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<b>Comparador selecionado</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Concentrados de fator VIII recombinante de 3ª geração</li><li>- Concentrados de fator VIII derivados do plasma humano</li></ul> <p>A escolha dos comparadores teve em consideração as opções terapêuticas existentes neste contexto clínico e as <i>guidelines</i> e recomendações nacionais internacionais.</p>
<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	<p>A evidência avaliada inclui um ensaio de fase 1/3 (Estudo AFFINITY) e um ensaio de fase 3 (Estudo de Stasyshyn O et al).</p> <p>O Estudo AFFINITY é um estudo aberto, não randomizado, fase 1/3, de braço</p>

único sem comparador, para avaliar a eficácia, segurança e farmacocinética do fator VIII recombinante lonoctocog alfa, na profilaxia, tratamento on-demand e manuseamento pré-operatório em doentes com Hemofilia A severa, com idade  $\geq 12$  e  $< 65$  anos, previamente tratados com fator VIII.

O Estudo de Stasyshyn O et al é um estudo aberto, não randomizado, fase 3, de braço único sem comparador, para avaliar a eficácia, segurança e farmacocinética do fator VIII recombinante lonoctocog alfa, na profilaxia e tratamento on-demand em doentes com Hemofilia A severa, com idade  $< 12$  anos, previamente tratados com fator VIII.

Os estudos acima referidos não apresentam qualquer comparação, não sendo assim considerados válidos para a avaliação comparativa do lonoctocog alfa com os comparadores definidos na matriz de avaliação.

Foi ainda analisado um estudo que comparou de forma indireta (comparação indireta naive) o lonoctocog alfa com octocog alfa, no tratamento de hemorragias em doentes com hemofilia A. Este estudo não é igualmente válido para avaliar o benefício adicional do lonoctocog alfa no tratamento profilático contínuo ou intermitente.

Pela ausência de evidência clínica de suporte, a Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS) recomendou o não financiamento pelo SNS do lonoctocog alfa enquanto não existirem estudos de comparação direta ou indireta válidos.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Não aplicável.

### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RCM (Resumo das Características do Medicamento) e EPAR (Relatório europeu público de avaliação) de Afstyla
2. Relatório de valor do Afstyla submetido pela empresa.
3. Mahlangu J, Kuliczowski K, Karim FA, Stasyshyn O, Kosinova MV, Lepatan LM, et al. Efficacy and safety of rFVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. *Blood*. 2016; 128: 630-637.
4. Stasyshyn O, Khayat CD, Iosava G, Ong J, Karim FA, Fischer K. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rFVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. *Thromb Haemost*. 2017; 15: 636-644.