

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

DCI – Catridecacog

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH c/ IVA	Titular de AIM
5468541	NovoThirteen	Pó e solvente para solução injetável 2500 U.I./3 ml	*	*	Novo Nordisk, A/S

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data de autorização de utilização: 28-12-2018

Duração da autorização de utilização – 3 anos

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

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 4.4 Anti-hemorrágicos

Código ATC: B02BD11 catridecacog

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Tratamento profilático prolongado da hemorragia em doentes com deficiência congénita da subunidade A do fator XIII. NovoThirteen 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).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

De acordo com a avaliação farmacoterapêutica, existe benefício adicional do catridecacog no tratamento profilático prolongado da hemorragia, quando comparado com o plasma humano.

O tratamento com o medicamento catridecacog apresenta vantagem económica face à alternativa comparadora.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	A deficiência congénita de Factor XIII (FXIII) é uma doença da coagulação potencialmente fatal, principalmente pelos eventos hemorrágicos, designadamente hemorragias intracranianas. Assim, a terapia de substituição é obrigatória em doentes com uma deficiência de FXIII clinicamente relevante. A deficiência congénita do FXIII é habitualmente causada por mutações no gene F13A1 que codifica a subunidade catalítica A, tendo sido também encontradas mutações no gene F13B que codifica a subunidade B. A transmissão é autossómica recessiva. O fenótipo é menos grave quando o gene F13B sofreu mutação.
------------------------------------	--

	<p>No plasma, o FXIII circula como um heterotetrâmero [A2B2] composto por 2 subunidades A do FXIII e 2 subunidades B do FXIII ligadas por fortes interações não covalentes. A subunidade B do FXIII atua como uma molécula de transporte para a subunidade A do FXIII na circulação e está presente em excesso no plasma. Quando a subunidade A do FXIII está ligada à subunidade B do FXIII [A2B2], a semivida da subunidade A do FXIII [A2] é prolongada. O FXIII é uma pró-enzima (pro-transglutaminase) que é ativada pela trombina na presença de Ca²⁺. A atividade enzimática reside na subunidade A do FXIII.</p> <p>Após a ativação, a subunidade A do FXIII liberta-se da subunidade B do FXIII, expondo o local ativo da subunidade A do FXIII. A transglutaminase ativa provoca a interligação da fibrina e outras proteínas, resultando num aumento da força mecânica e resistência à fibrinólise do coágulo de fibrina e promove a adesão de plaquetas e do coágulo ao tecido lesionado.</p> <p>O catridecacog (NovoThirteen) é uma subunidade A do fator XIII recombinante da coagulação, produzido em células de levedura (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) por tecnologia de ADN recombinante. É estruturalmente idêntico à subunidade A do FXIII humano [A2]. NovoThirteen (subunidade A) liga-se à subunidade B do FXIII livre no ser humano, resultando num heterotetrâmero [rA2B2] com uma semivida semelhante ao complexo [A2B2] endógeno.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Comparador selecionado	Plasma fresco congelado (10 ml/kg/mês). Terapêutica de longa duração.
Valor terapêutico acrescentado	<p>O principal estudo avaliado foi o “Recombinant Factor XIII: a safe and novel treatment for congenital factor XIII deficiency” (estudo MENTOR 1, código do ensaio clínico F13CD-1725), o qual esteve na base da AIM. Este ensaio clínico incluiu 41 doentes num único braço de ensaio (os 41 doentes representam 7% de todos os doentes existentes a nível mundial).</p> <p>Foi realizado um ensaio principal, prospetivo, aberto, de braço único de fase 3 (F13CD-1725), que incluiu 41 doentes com deficiência da subunidade A do FXIII, para investigar a eficácia hemostática do FXIII recombinante em doentes com deficiência congénita do FXIII observada na frequência de episódios hemorrágicos com necessidade de tratamento com um medicamento à base de FXIII.</p> <p>O regime posológico utilizado foi de 35 UI/kg/mês (cada 28 dias ± 2 dias). Neste ensaio, foram observados, em quatro doentes, cinco episódios hemorrágicos com necessidade de tratamento com um medicamento à base de FXIII durante o tratamento com FXIII recombinante.</p>

A frequência média das hemorragias com necessidade de tratamento foi determinada com o valor de 0,138 por ano-indivíduo. Na análise inicial do *endpoint*, que abrangeu o referido período, a frequência ajustada por idades (número por ano-indivíduo) de hemorragias com necessidade de tratamento durante o período de tratamento com FXIII recombinante foi de 0,048/ano (IC de 95%:0,009 - 0,250; estimativa baseada em modelo, correspondente à idade média de 26,4 anos para os 41 doentes).

Na extensão F13CD-3720 do ensaio F13CD-1725, a taxa de hemorragias ajustada à idade que requereu tratamento com um medicamento contendo FXIII foi estimada em 0,021 hemorragias por ano-indivíduo com um IC de 95% de [0,0062; 0,073] (estimativa baseada em modelo, correspondente a uma idade média da população do ensaio de 31,0 anos).

As taxas brutas de hemorragias nos dois ensaios, F13CD-1725 e F13CD-3720, não ajustadas à idade, foram 0,138 e 0,043 respetivamente, correspondendo a um total de 13 hemorragias em 223 anos-indivíduo e uma taxa agrupada de 0,058.

As análises dos dados de doentes pediátricos que foram incluídos em ensaios clínicos não identificaram diferenças na resposta ao tratamento em função da idade. Vinte e uma crianças com uma idade compreendida entre 6 e menos de 18 anos de idade e 6 crianças com idade inferior a 6 anos foram tratadas com NovoThirteen num total de 986 exposições. As crianças com idade superior a 6 anos foram investigadas através do ensaio clínico piloto de fase 3 (F13CD-1725) e do estudo de extensão (F13CD-3720), que avaliam a segurança da terapia mensal de substituição com NovoThirteen. Os 6 doentes com idade inferior a 6 anos foram investigados através de um ensaio clínico farmacocinético de fase 3b com dose única, sendo, posteriormente, incluídos no ensaio de acompanhamento a longo prazo (F13CD-3835) incluídos no ensaio de acompanhamento a longo prazo (F13CD-3835), que avalia a segurança e a eficácia da terapia mensal de substituição com NovoThirteen. Não foram detetados episódios hemorrágicos que necessitassem de tratamento em doentes com idade inferior a 6 anos, durante os 17 anos de acompanhamento cumulativo, representando um total de 214 doses. A dose sugerida de 35 UI/kg demonstrou ser adequada para proporcionar cobertura hemostática nesta população jovem.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Posologia Média Diária (PMD)
Tipo de análise	Análise minimização de custos
Vantagem económica	Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em

avaliação e a alternativa de tratamento considerada. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o medicamento Novothirteen é inferior ao custo da terapêutica alternativa.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento Novothirteen.
2. EPAR Novothirteen
3. Dossier de valor terapêutico submetido pela empresa