

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Rurioctocog alfa pegol

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5742952	Adynovi	1 frasco; Pó e solvente para solução injetável; 250 U.I./2 ml	Baxalta Innovations GmbH
5742960	Adynovi	1 frasco; Pó e solvente para solução injetável; 500 U.I./2 ml	Baxalta Innovations GmbH
5742978	Adynovi	1 frasco; Pó e solvente para solução injetável; 1000 U.I./2 ml	Baxalta Innovations GmbH
5743000	Adynovi	1 frasco; Pó e solvente para solução injetável; 2000 U.I./5 ml	Baxalta Innovations GmbH

Data de autorização: 27/09/2019

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

Indicações terapêuticas constantes do RCM: Tratamento e profilaxia de hemorragia em doentes de idade igual ou superior a 12 anos com hemofilia A (carência congénita de fator VIII).

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

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

Nota: Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Concluiu-se que existe comparabilidade terapêutica do rurioctocog alfa pegol em relação aos comparadores selecionados.

O custo da terapêutica com Adynovi (rurioctocog alfa pegol) é inferior ao custo da terapêutica com Advate (octocog alfa).

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas

O complexo fator VIII/fator de von Willebrand é constituído por duas moléculas (fator VIII e fator de von Willebrand) com funções fisiológicas diferentes. Quando administrado em perfusão a um doente hemofílico, o fator VIII liga-se ao fator de

	<p>von Willebrand na circulação do doente. O fator VIII ativado atua como um cofator para o fator IX ativado, acelerando a conversão do fator X em fator X ativado. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. Em seguida, a trombina converte o fibrinogénio em fibrina e pode formar-se um coágulo. A hemofilia A é uma afeção hereditária da coagulação sanguínea, associada ao cromossoma X, devido à diminuição dos níveis de atividade do fator VIII:C e que resulta em hemorragias profundas nas articulações, músculos ou órgãos internos, quer de forma espontânea quer em resultado de um trauma acidental ou cirúrgico. A terapia de substituição permite aumentar os níveis plasmáticos do fator VIII, corrigindo temporariamente a carência do fator, assim como as tendências hemorrágicas.</p> <p>Rurioctocog alfa pegol é um fator VIII recombinante humano peguilhado com semivida prolongada. Rurioctocog alfa pegol é um conjugado covalente de octocog alfa constituído por 2.332 aminoácidos com reagente polietilenoglicol (PEG) (PM 20 kDa). A atividade terapêutica de rurioctocog alfa pegol é derivada de octocog alfa, o qual é produzido por tecnologia de ADN recombinante a partir de uma linha celular de ovário de hamster chinês. Em seguida, octocog alfa é conjugado de forma covalente com o reagente PEG. A porção PEG é conjugada com octocog alfa para aumentar a semivida no plasma)</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Comparador selecionado	<p>Concentrados de fator VIII recombinante de 3ª geração;</p> <p>Concentrados de fator VIII derivados do plasma humano.</p>
Valor terapêutico acrescentado	<p>Comparabilidade terapêutica.</p> <p>A evidência direta submetida apresentava limitações metodológicas francas que impossibilitavam retirar conclusões sobre a eficácia e segurança comparativas do rurioctocog alfa pegol (RAP) face aos comparadores definidos na matriz de avaliação inicial. Pelo que se solicitou evidência indireta ao titular de AIM que permitisse retirar conclusões sobre eficácia comparativa.</p> <p>Essa conclusão baseou-se nos seguintes factos:</p> <ul style="list-style-type: none">• O estudo NCT01736475 permite apenas a comparação de parâmetros farmacocinéticos entre RAP e octocog, não mostrando uma redução clinicamente significativa (>50%) no número semanal de administrações, segundo os critérios estipulados. Este estudo não permite uma avaliação comparativa entre RAP e octocog relativamente aos <i>outcomes</i> classificados como críticos, com a taxa anualizada de hemorragias ou os efeitos adversos.• A comparação indireta entre RAP e octocog, que seria relevante no âmbito

desta avaliação, foi submetida apenas em formato de resumo/poster, não sendo disponibilizado o relatório completo do artigo, necessário para uma adequada avaliação do mesmo.

- O estudo observacional retrospectivo de Booth *et al* inclui no período pré-switch doentes sob profilaxia com rFVIII de semivida prolongada, que não permite a comparação pré/pós.

Analisou-se a revisão sistemática e comparações indiretas posteriormente submetidas.

A revisão sistemática apresenta limitações metodológicas, nomeadamente uma pesquisa pouco exaustiva, não tendo identificado estudos prospetivos de outros comparadores (lonocotog, efmoroctocog alfa, simoetocog alfa) que cumprissem os critérios de inclusão identificados no PICO. Além disso, a MAIC submetida realiza um ajustamento para apenas 4 ou 3 covariáveis (regime profilático e *on-demand*, respetivamente), aproximando-se assim de uma comparação *naïve*, o que limita a nossa confiança nos resultados.

De acordo com o estudo NCT01736475, que permite a comparação de parâmetros farmacocinéticos entre RAP e octocog, não existe uma redução clinicamente significativa ($\geq 50\%$) no número semanal de administrações, segundo os critérios utilizado.

Considerou-se que, dadas as limitações da nova evidência submetida, não se pode afirmar superioridade face aos comparadores selecionados para esta avaliação.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Termos de comparação	Custo Médio de Tratamento Anual
Tipo de análise	Análise comparativa de custos
Vantagem económica	O custo da terapêutica com Adynovi (rurioctocog alfa pegol) é inferior ao custo da terapêutica com Advate (octocog alfa).

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. Mais se informa que da negociação resultaram melhores condições para o SNS, sendo as mesmas com caráter confidencial.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. Konkle, B.A., *et al.*, Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe

hemophilia A. Blood, 2015. 126(9): p. 1078-85.

3. Engl W, A., BE, Wolfsegger M, Pavlova BG, Ewenstein B. Comparison of Annualized Bleeding Rates in Patients With Severe Haemophilia A Receiving Prophylaxis Treatment With Recombinant Factor VIII or Pegylated Recombinant Factor VIII. In Poster Presentation. ISTH Congress, Toronto, 2015. 
4. J. Booth, M. Watt, S. Milligan e L. Aledort, "A Retrospective, Observational Study of BAX 855 in Clinical Practice in the United States," AMCP Managed Care & Specialty Pharmacy Annual Meeting 2018. Boston, Massachusetts. April 23-26, 2018.
5. EXIGO. Revisão sistemática da literatura e comparação indireta de Adynovi (rurioctocog alfa pegol) na hemofilia A. Março 2019