

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Eftrenonacog alfa

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5684444	Alprolix	1 frasco 5 ml; Pó e solvente para solução injetável; 50 U.I./ml	Swedish Orphan Biovitrum, AB
5684436	Alprolix	1 frasco 5 ml; Pó e solvente para solução injetável; 100 U.I./ml	Swedish Orphan Biovitrum, AB
5684451	Alprolix	1 frasco 5 ml; Pó e solvente para solução injetável; 200 U.I./ml	Swedish Orphan Biovitrum, AB
5684469	Alprolix	1 frasco 5 ml; Pó e solvente para solução injetável; 400 U.I./ml	Swedish Orphan Biovitrum, AB
5684477	Alprolix	1 frasco 5 ml; Pó e solvente para solução injetável; 600 U.I./ml	Swedish Orphan Biovitrum, AB

Data de autorização: 14/08/2019

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 hemorragias em doentes com hemofilia B (deficiência congénita do fator IX). ALPROLIX pode ser utilizado em todos os grupos etários.

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

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – Tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia B (deficiência congénita do fator IX) moderada a grave. ALPROLIX pode ser utilizado em todos os grupos etários.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](http://infomed.gov.pt).

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

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O eftrenonacog alfa apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável no tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia B moderada a grave, face a produtos com fator IX recombinante convencional.

O custo da terapêutica com Alprolix é inferior ao custo da terapêutica com Benefix (nonacog alfa).

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

Propriedades farmacológicas	<p>O fator IX é uma glicoproteína de cadeia única com uma massa molecular de cerca de 68.000 Dalton. É um fator da coagulação dependente da vitamina K. O fator IX é ativado pelo fator XIa na via intrínseca da coagulação e pelo complexo fator VII/fator tecidual na via extrínseca. O fator IX ativado, em associação com o fator VIII ativado, ativa o fator X. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. Em seguida, a trombina converte o fibrinogénio em fibrina, formando-se um coágulo. A hemofilia B é uma doença hereditária ligada ao cromossoma X e está associada a alterações na coagulação do sangue, devido aos níveis reduzidos de fator IX, o que origina hemorragias nas articulações, nos músculos ou nos órgãos internos, que ocorrem de forma espontânea ou como consequência de um traumatismo accidental ou cirúrgico. Através de uma terapêutica de substituição, o nível plasmático do fator IX aumenta, o que possibilita uma correção temporária da deficiência do fator e correção das tendências para hemorragias.</p> <p>ALPROLIX (eftrenonacog alfa) é uma proteína de fusão totalmente recombinante de ação prolongada constituída pelo fator IX da coagulação humano unido por ligação covalente ao domínio Fc da imunoglobulina humana G1 e produzida por tecnologia do ADN recombinante.</p> <p>A região Fc da imunoglobulina humana G1 liga-se ao recetor Fc neonatal. Este recetor é expresso durante toda a vida como parte de uma via de ocorrência natural que protege as imunoglobulinas da degradação pelos lisossomas, reciclando estas proteínas de volta para a circulação, o que resulta na semivida prolongada das mesmas.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Comparador selecionado	Nonacog alfa
Valor terapêutico acrescentado	<p>Considera-se que o eftrenonacog alfa apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação aos produtos com fator IX recombinante convencional, na população com hemofilia B moderada a grave.</p> <p>A eficácia e segurança comparativa do eftrenonacog alfa em relação ao fator IX derivado do plasma são desconhecidas.</p> <p>Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:</p> <ul style="list-style-type: none">• Um estudo (revisão sistemática), não randomizado, de análise de comparação indireta <i>naive</i> entre produtos contendo fator IX recombinante

	<p>convencionais e eftrenonacog alfa, e que comparou o efeito destes produtos administrados profilaticamente na taxa de hemorragias anualizada, numa população de adultos e adolescentes com hemofilia B moderada a grave, não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre a taxa de hemorragia anualizada (ABR) observada com eftrenonacog alfa e a ABR média, agrupada por meta-análise, de todos os estudos com fator IX recombinante convencional [nonacog alfa ou nonacog gama] (diferença absoluta -0,71; $p=0,210$).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Numa análise <i>post hoc</i> do estudo B-LONG, todos os doentes aumentaram o intervalo de administração de uma média de duas injeções semanais para um intervalo igual ou superior a uma semana. 9/13 dos doentes (69,2%) em regime de intervalo individualizado receberam eftrenonacog alfa com intervalos superiores ou iguais a 14 dias, sem aparente aumento de consumo de fator IX ou aumento da taxa de hemorragias anualizada, em relação ao período pré-estudo.
--	---

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Termos de comparação	PMD
Tipo de análise	Análise de minimização de custos
Vantagem económica	<p>Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada.</p> <p>Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o medicamento Aprolix é inferior ao custo da terapêutica com Benefix (nonacog alfa).</p>

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
2. Powell JS et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med* 2013; 369: 2313-2323.
3. Powell J et al. "Switching to recombinant factor IX Fc fusion protein prophylaxis results in fewer infusions, decreased factor IX consumption and lower bleeding rates". *Br J Haematol* 2015; 168: 113-123.
4. Fischer K et al. "Recombinant factor IX Fc fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG): results from a multicenter, non-randomised phase 3 study". *Lancet Haematol* 2017; 4: e75-82.

-
5. Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, et al. “Long-term safety and efficacy of extended-interval prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in subjects with haemophilia B. *Thromb Haemost*”. 2017; 117(3): 508–518.
 6. Iorio A, Krishnan S, Myrén KJ, et al. “Continuous prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein and conventional recombinant factor IX products: comparisons of efficacy and weekly factor consumption”. *J Med Econ*. 2016; 20(4):337-344.