

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

DCI – Efmorococog alfa

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5670179	Elocta	1 frasco para injetáveis, 3 ml, pó e solvente para solução injetável, 83 U.I./ml			Swedish Orphan Biovitrum, AB
5670203		1 frasco para injetáveis, 3 ml, pó e solvente para solução injetável, 167 U.I./ml			
5670211		1 frasco para injetáveis, 3 ml, pó e solvente para solução injetável, 333 U.I./ml	*	*	
5670237		1 frasco para injetáveis, 3 ml, pó e solvente para solução injetável, 500 U.I./ml			
5670245		1 frasco para injetáveis, 3 ml, pó e solvente para solução injetável, 667 U.I./ml			
5670252		1 frasco para injetáveis, 3 ml, pó e solvente para solução injetável, 1000 U.I./ml			

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

Data do relatório: 08/03/2018

Data de autorização de utilização: 28/12/2017

Duração da autorização de utilização – 2 anos

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 do fator VIII). ELOCTA pode ser utilizado em todos os grupos etários.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Indicações constante do RCM.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - Indicação para a qual foi solicitada avaliação (vide secções anteriores).

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

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

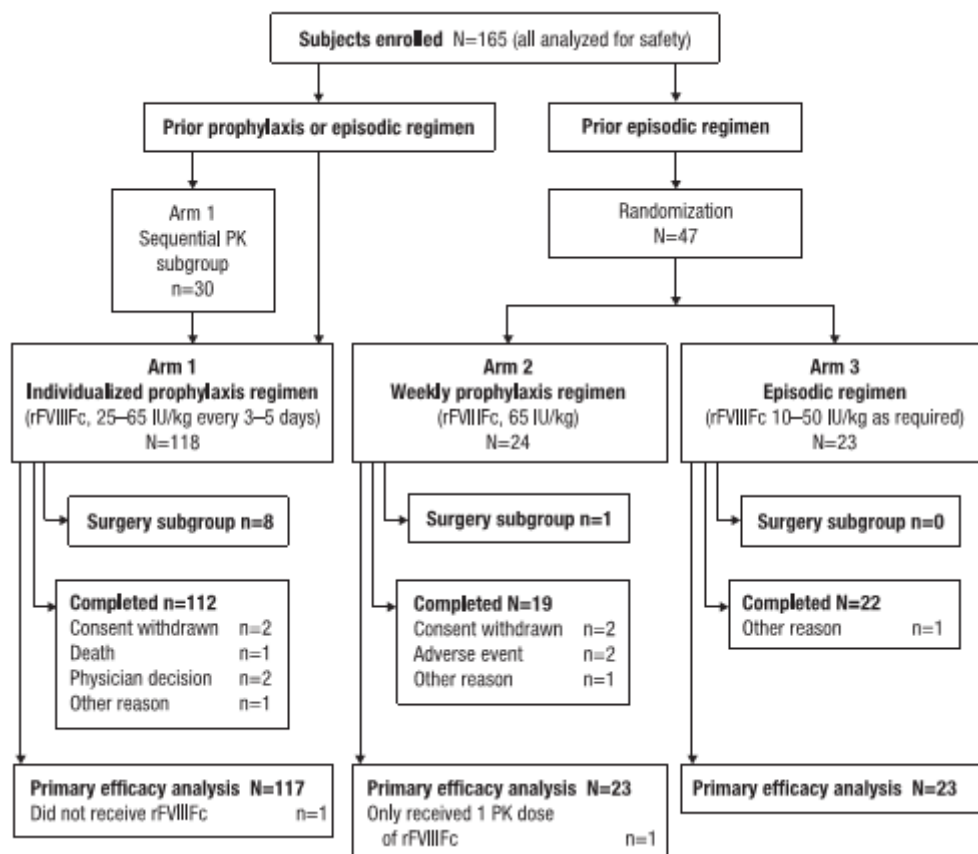
Na avaliação farmacoterapêutica concluiu-se pela comparabilidade de efmorotocog alfa em relação ao comparador selecionado, o octocog alfa.

O tratamento com o medicamento Elocta apresenta custos inferiores ao tratamento comparador selecionado e, portanto, vantagem económica *versus* essa alternativa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	O efmorotocog alfa é uma proteína de fusão totalmente recombinante com uma semivida prolongada. ELOCTA é constituído pelo fator VIII da coagulação humano com deleção do domínio B recombinante unido por ligação covalente ao domínio Fc da imunoglobulina humana G1. É pois uma proteína de fusão entre o fator VIII recombinante e uma molécula de imunoglobulina humana, cujo objetivo é manter a eficácia do fator VIII na profilaxia e tratamento da hemofilia A, aumentando o tempo de semivida e permitindo assim uma administração menos frequente. A região Fc da imunoglobulina humana G1 liga-se ao recetor Fc neonatal. Este recetor é expresso durante toda a vida e faz 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. O efmorotocog alfa liga-se ao recetor Fc neonatal, utilizando, deste modo, a mesma via de ocorrência natural para atrasar a degradação pelos lisossomas e permitir uma semivida plasmática mais longa do que a do fator VIII endógeno. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparador selecionado	Octocog alfa, pó e solvente para solução injetável. Trata-se de outro fator VIII recombinante disponível no mercado nacional, com elevada utilização e que constitui prática clínica.
Valor terapêutico acrescentado	Equivalência terapêutica. Os ensaios clínicos que suportaram a aprovação de Elocta são randomizados, abertos e com 3 braços, onde se comparam diferentes regimes profiláticos e o tratamento das hemorragias. A eficácia do rFVIII-Fc no tratamento profilático foi demonstrada com base na avaliação da Taxa Anual de Hemorragias (TAH) em adultos e adolescentes (A-LONG) e crianças (Kids A-LONG).

O desenho do estudo A-LONG pode ser reproduzido pelo seguinte esquema:



O baixo número de doentes envolvidos é justificável pela raridade da doença. Os *endpoints* do ensaio foram, em termos de eficácia, a "taxa de hemorragias anualizada" (da sigla em inglês *ABR* - *Annualized Bleeding Rate*).

Os resultados são resumidos na tabela seguinte:

	Arm 1: individualized prophylaxis (n = 117)	Arm 2: weekly prophylaxis (n = 23)	Arm 3: episodic treatment (n = 23)
ABR, negative binomial model (95% CI)	2.9 (2.3-3.7)	8.9 (5.5-14.5)	37.3 (24.0-57.7)
% Reduction vs arm 3 (P)*	92 (<.001)	76 (<.001)	—
ABR by type and location of bleeds, median (IQR)			
Overall	1.6 (0.0, 4.7)	3.6 (1.9, 8.4)	33.6 (21.1, 48.7)
Spontaneous	0.0 (0.0, 2.0)	1.9 (0.0, 4.8)	20.2 (12.2, 36.8)
Traumatic	0.0 (0.0, 1.8)	1.7 (0.0, 3.3)	9.3 (1.7, 11.9)
Joint			
Spontaneous	0.0 (0.0, 1.7)	0.0 (0.0, 3.8)	18.6 (7.6, 29.6)
Traumatic	0.0 (0.0, 1.2)	0.0 (0.0, 2.0)	3.9 (0.0, 8.6)
Muscle			
Spontaneous	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	5.1 (1.8, 6.8)
Traumatic	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)
Subjects with no bleeding episodes, n (%)	53 (45.3)	4 (17.4)	0 (0)
Weekly dose, IU/kg, median (min, max)			
Overall	77.9 (54.0, 141.5)	65.6 (59.4, 70.7)	—
Weekly dose, IU/kg, mean (SD)			
Overall	85.4 (19.3)	65.8 (2.9)	—
Dosing interval during last 3 mo on study,† n (%)			
3 or more d	111 (99.1)	NA	NA
4 or more d	39 (34.8)	NA	NA
5 d	33 (29.5)	NA	NA

—, none; SD, standard deviation; NA, not applicable.

IQR, 25th and 75th percentiles.

*Reduction in ABR compared with arm 3, calculated using negative binomial model.

†In subjects on study for ≥6 months; n = 112 in arm 1, n = 16 in arm 2.

Tabela 1: Endpoints de eficácia nos grupos de profilaxia e de tratamento de episódios hemorrágicos.

Destes dados pode concluir-se que a ABR é menor na profilaxia individualizada (ajuste da dose com base em parâmetros farmacocinéticos individuais) do que na profilaxia semanal; e que a profilaxia reduz a ABR, factos que já eram conhecidos para outros medicamentos contendo fator VIII e que se confirmam para este medicamento. Sobre o intervalo posológico, verifica-se que no braço individualizado, que inclui 118 dos 165 doentes do estudo, 99,1% têm um intervalo de 3 ou mais dias.

Os dados avaliados permitem concluir que o medicamento é eficaz e seguro e permite um intervalo terapêutico mais alargado relativamente ao comparador, em profilaxia, com regime individualizado ou semanal. Porém, não houve demonstração inequívoca de valor terapêutico acrescentado associado ao aumento do intervalo posológico, pela inexistência de dados de evidência objetivos (adesão à terapêutica, qualidade de vida, frequência de episódios hemorrágicos a longo prazo, etc.).

Os mesmos dados não evidenciam qualquer diferença em terapêutica das situações hemorrágicas face ao comparador.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Posologia Média Diária (PMD)
Tipo de análise	Análise de Minimização de Custos
Vantagem económica	Procedeu-se a uma análise de minimização de custos de tratamento entre o efmorotocog alfa e o octocog alfa. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o medicamento Elocta é inferior ao custo da terapêutica comparadora.

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 (RCM) de Elocta.
2. European public assessment reports (EPAR) de Elocta.
3. "Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A". Blood. 2014;123(3):317-325.
4. Rocha et al. "Costs and utilization of treatment in patients with hemophilia." BMC health services research 15.1 (2015): 484.

