

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

DCI – Nonacog beta pegol

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH c/ IVA	Titular de AIM
5724505		Pó e solvente para solução injetável -1 unidade, doseada a 500 U.I./4ml			
5724513	Refixia	Pó e solvente para solução injetável -1 unidade, doseada a 2000 U.I./4ml	*	*	Novo Nordisk, A/S
5724521		Pó e solvente para solução injetável -1 unidade, doseada a 1000 U.I./4ml			

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

Data de autorização de utilização: 28/12/2018

Duração da autorização de utilização – 1 ano

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: 4.4.2 Hemostáticos

Código ATC: B02BD04 - coagulation factor IX

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia B (deficiência congénita do fator IX) com 12 anos de idade ou mais.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação – Indicação aprovada em RCM (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – Profilaxia contínua de hemorragias em doentes com hemofilia B (deficiência congénita do fator IX) com mais de 12 anos de idade.

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 sugestão de Valor Terapêutico Acrescentado (VTA) não quantificável de nonacog beta pegol na população de doentes com hemofilia B elegíveis para profilaxia contínua de hemorragias, com mais de 12 anos de idade. Não existe evidência comparativa que suporte a utilização de nonacog beta pegol em doentes elegíveis para profilaxia episódica de hemorragias ou no tratamento de hemorragias.

Na avaliação económica, foi demonstrado que o medicamento Refixia apresenta um custo de tratamento anual não superior ao custo de tratamento com a alternativa comparadora.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

<p>Propriedades farmacológicas</p>	<p>O nonacog beta pegol é um fator IX humano recombinante (rFIX) purificado conjugado com polietilenoglicol (PEG) de 40 kDa. O peso molecular médio de nonacog beta pegol é aproximadamente 98 kDa e o peso molecular da fração proteica isolada é 56 kDa. Na ativação do nonacog beta pegol, o péptido de ativação, que inclui a fração de polietilenoglicol de 40 kDa, é clivado, libertando a molécula nativa do fator IX ativado.</p> <p>O fator IX, uma glicoproteína de cadeia única, é um fator da coagulação dependente da vitamina K e é sintetizado no fígado. O fator IX é ativado pelo fator XIa e pelo complexo fator VII/fator tecidual. O fator IX ativado, em associação com o fator VIII ativado, ativa o fator X. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. A trombina converte depois o fibrinogénio em fibrina e forma-se um coágulo. O nonacog beta pegol constitui-se assim como uma terapêutica de substituição, aumentando os níveis plasmáticos de fator IX, o que permite uma correção temporária da deficiência do fator e da tendência hemorrágica.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>									
<p>Comparador selecionado</p>	<p>Na avaliação farmacoterapêutica, o nonacog beta pegol foi comparado com factores IX derivados do plasma e factores IX recombinantes, por constituírem a prática clínica habitual no contexto da hemofilia B. O comparador final, para efeitos de avaliação económica e considerando os critérios estabelecidos nesta fase, foi o nonacog alfa.</p>									
<p>Valor terapêutico acrescentado</p>	<p>A matriz de avaliação de nonacog beta pegol no “tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia B em pessoas com 12 anos de idade ou mais” foi definida, quanto às subpopulações e comparadores, conforme se apresenta na tabela seguinte:</p> <table border="1" data-bbox="497 1514 1386 1989"> <thead> <tr> <th>Sub-população</th> <th>Intervenção</th> <th>Comparador(es)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Doentes com 12 ou mais anos, com hemofilia B, elegíveis para profilaxia episódica de hemorragias</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Nonacog beta pegol </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Fatores IX derivados do plasma Fatores IX recombinantes </td> </tr> <tr> <td>2. Doentes com 12 ou mais anos, de idade com hemofilia B, elegíveis para profilaxia contínua de hemorragias</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Nonacog beta pegol </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Fatores IX derivados do plasma Fatores IX recombinantes </td> </tr> </tbody> </table>	Sub-população	Intervenção	Comparador(es)	1. Doentes com 12 ou mais anos, com hemofilia B, elegíveis para profilaxia episódica de hemorragias	<ul style="list-style-type: none"> Nonacog beta pegol 	<ul style="list-style-type: none"> Fatores IX derivados do plasma Fatores IX recombinantes 	2. Doentes com 12 ou mais anos, de idade com hemofilia B, elegíveis para profilaxia contínua de hemorragias	<ul style="list-style-type: none"> Nonacog beta pegol 	<ul style="list-style-type: none"> Fatores IX derivados do plasma Fatores IX recombinantes
Sub-população	Intervenção	Comparador(es)								
1. Doentes com 12 ou mais anos, com hemofilia B, elegíveis para profilaxia episódica de hemorragias	<ul style="list-style-type: none"> Nonacog beta pegol 	<ul style="list-style-type: none"> Fatores IX derivados do plasma Fatores IX recombinantes 								
2. Doentes com 12 ou mais anos, de idade com hemofilia B, elegíveis para profilaxia contínua de hemorragias	<ul style="list-style-type: none"> Nonacog beta pegol 	<ul style="list-style-type: none"> Fatores IX derivados do plasma Fatores IX recombinantes 								

3. Doentes com 12 ou mais anos, com hemofilia B, elegíveis para tratamento de hemorragias

▪ Nonacog beta pegol

- Fatores IX derivados do plasma
- Fatores IX recombinantes

Estudos avaliados

Foi avaliada a evidência sobre a eficácia e a segurança comparativa do nonacog beta pegol submetida pela empresa e consideraram-se relevantes para o efeito dois estudos: o estudo pivotal 3747 (paradigmTM2) e o de modelação estatística de Keep e colaboradores. Porém, o estudo de modelação estatística tratava-se apenas de um exercício de simulação, que pretendeu explorar a possibilidade de aplicação de uma nova metodologia de comparação indireta entre fármacos utilizados na hemofilia B, e não de uma comparação real entre duas coortes, pelo que, depois de discutida, não foi utilizada na avaliação.

Não foi submetida evidência que suportasse o benefício adicional do nonacog beta pegol nas sub-populações 1 e 3, definidas naquela matriz inicial.

O estudo pivotal 3747 (paradigmTM2) foi um estudo de fase 3, com 3 braços. O estudo incluiu doentes com idades entre 13 e 70 anos, com hemofilia B. No *screening*, o doente e o investigador decidiram se seria usado um regime de tratamento profilático ou *on demand*. Os doentes que escolheram profilaxia foram aleatorizados, numa relação de 1:1, em ocultação única (os doentes e investigadores desconheciam a dose de profilaxia), para receberem nonacog beta pegol na dose semanal de 10 UI/Kg (n=30) ou 40 UI/Kg (N= 29). Os doentes que escolheram tratamento *on demand* foram incluídos num braço *on demand*.

Na população que recebeu regime profilático nos 12 meses que antecederam o estudo, e que foram incluídos nas avaliações PRE/PÓS, a taxa de hemorragias anualizada foi numericamente superior nos 12 meses que precederam o estudo (durante o período que receberam fator IX com semi-vida padrão), mas notou-se que a diferença foi relativamente pequena (5,13 vs 4,68), e que não foi avaliado o significado estatístico da diferença entre grupos. Simultaneamente, verificou-se que não existem dados comparando os intervalos de administração do fator IX nos dois períodos de tratamento, embora seja provável que durante o período em que os doentes receberam fator IX com semi-vida padrão, o fármaco tenha sido administrado duas a três vezes por semana, enquanto no período de tratamento com nonacog beta pegol foi administrado uma vez por semana.

Admite-se que, no contexto do tratamento da hemofilia, o intervalo de administração do fator de coagulação possa ser considerado um sub-rogado de

qualidade de vida, embora a evidência que valida este sub-rogado seja muito limitada. Nesta perspetiva, a CATS considera que o nonacog beta-pegol pode apresentar superioridade em relação aos fatores IX com semi-vida padrão. Contudo, a Comissão notou que o estudo que suporta estas conclusões (estudo pivotal 3747) apresenta inúmeras ameaças à sua validade interna, que fragilizam uma interpretação causal, e reduzem marcadamente a confiança nas estimativas de efeito. O estudo pivotal 3747 inclui um único braço, com um desenho pré-experimental, com avaliações pré e pós teste. Ou seja, avalia duas intervenções aplicadas sequencialmente na mesma população. Este desenho apresenta um elevado risco de viés. Em primeiro lugar, o facto de se tratar de um estudo aberto, aumenta o risco de que o conhecimento da intervenção recebida, mais do que a própria intervenção, afete o *outcome* e a medição do *outcome* (viés de deteção). No caso do estudo pivotal 3747, não se tratando de um *outcome* que, em sentido estrito, possa ser considerado subjetivo (taxa de hemorragias tratadas), ele tem, no entanto, uma importante componente de subjetividade, uma vez que a decisão de tratar pode ser influenciada pelo conhecimento da intervenção. Em segundo lugar, existe o risco de viés de seleção: dos 29 doentes incluídos no grupo profilático 40 UI/Kg, apenas foram incluídos nas análises pré/pós 17 doentes, ou seja, 58,6% do total.

Simultaneamente o desenho pré-experimental pré/pós apresenta outros riscos para a validade interna dos estudos como sejam 'história' (efeitos contemporâneos da experiência "normal" ou de inovações na prática que podem justificar algumas das diferenças observadas), 'maturação' (a aprendizagem tende a melhorar os resultados ao longo do tempo simplesmente por aumento de maturidade), e 'regressão para a média' (um fenómeno estatístico em que a maioria dos resultados de uma avaliação pré que, neste caso, se encontravam elevados [hemorragias tratadas], tendem subseqüentemente a regressar à média na avaliação pós [ou seja, a reduzir os valores]).

Adicionalmente, considerou-se que a medição de um único *outcome* (hemorragias tratadas), não pode captar de forma compreensiva todos os efeitos da intervenção, representando uma importante limitação dos estudos. Sob o ponto de vista de segurança, embora existam dados da população global, não existem dados da população incluída nas avaliações pré/pós, ou seja, não existem dados comparativos, impedindo um balanço global comparativo entre os fármacos, e representando uma limitação importante para a interpretação dos resultados.

Salienta-se que o comparador incluiu fator IX recombinante e fator IX derivado do plasma: no grupo profilático 40 UI/Kg 58,8% dos doentes receberam previamente fator IX recombinante, e 41,2% recebeu previamente fator IX derivado do plasma, sendo por isso um comparador "misto" melhor definido como tratamento "à escolha

do investigador”, e divergindo dos comparadores selecionados (comparação, em separado, com fator IX recombinante e com fator IX derivado do plasma). Apesar desta limitação, considerou-se a comparação aceitável.

Estas importantes limitações, que não incluem todas as limitações dos estudos, reduzem marcadamente a confiança nas estimativas de efeito. Contudo, tratando-se de uma doença rara, aceitou-se a evidência submetida, mas considerou que não existe demonstração de superioridade do nonacog beta-pegol em comparação com fator IX com semi-vida padrão, em relação a *outcomes* de eficácia e segurança, em doentes com hemofilia B com mais de 12 anos.

Por falta de evidência, não foi possível avaliar como é que o nonacog beta-pegol se compara com os comparadores, em doentes elegíveis para profilaxia episódica de hemorragias (subpopulação 1) e no tratamento de hemorragias (subpopulação 3).

Conclusões

Da avaliação concluiu-se que não existe evidência comparativa que suporte a utilização de nonacog beta pegol em doentes com hemofilia B, com mais de 12 anos, elegíveis para profilaxia episódica de hemorragias, ou no tratamento de hemorragias.

Na população de doentes com hemofilia B, com mais de 12 anos, elegíveis para profilaxia contínua de hemorragias, existe sugestão de que o nonacog beta-pegol pode apresentar valor terapêutico acrescentado não quantificável. Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo não randomizado, de braço único, com um desenho pré-experimental pré / pós teste (fator IX com semi-vida padrão / nonacog beta pegol), em doentes com hemofilia B com mais de 12 anos, elegíveis para profilaxia contínua de hemorragias, o nonacog beta-pegol não mostrou diferença estatisticamente significativa em relação ao fator IX com semi-vida padrão, em relação ao *outcome* taxa de hemorragias anualizada.
- Não foi possível comparar os intervalos de administração dos fármacos entre os dois grupos, embora seja provável que durante o período em que os doentes receberam fator IX com semi-vida padrão o fármaco tenha sido administrado duas a três vezes por semana, enquanto no período de tratamento com nonacog beta pegol foi administrado uma vez por semana. Aceita que, no contexto do tratamento da hemofilia, o intervalo de administração do fator de coagulação possa ser considerado um sub-rogado de qualidade de vida.

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 Refixia não é superior 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. Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner C, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood*. 2014 Dec 18;124(26):3880-3886
2. Carcao M, Zak M, Abdul Karim F, Hanabusa H, Kearney S, Lu MY, et al. Nonacog beta pegol in previously treated children with hemophilia B: results from an international open-label phase 3 trial. *J Thromb Haemost*. 2016 Aug;14(8):1521-1529
3. Escobar MA, Tehranchi R, Karim FA, Caliskan U, Chowdary P, Colberg T, Giangrande P, Giermasz A, Mancuso ME, Serban M, Tsay W, Mahlangu JN. Low-factor consumption for major surgery in haemophilia B with long-acting recombinant glycoPEGylated factor IX. *Haemophilia*. 2017 Jan;23(1):67-76
4. Young G, Collins PW, Colberg T, Chuansumrit A, Hanabusa H, Lentz SR, et al. Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigm4). *Thromb Res*. 2016 May;141:69-76
5. Negrier C, Knobe K, Tiede A, Giangrande P, Moss J. Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. *Blood*. 2011 Sep 8;118(10):2695-2701
6. Keep, Marjolijn van, Christina Stentoft Hoxer, Matthew Hemstock, Andreas Velsing Groth, and Christopher Knight. "A New Modeling Approach Allowing Prediction and Comparison of the Long-Term Outcomes of Treatments for Hemophilia B." *Journal of Comparative Effectiveness Research* 7, no. 1 (January 2018): 39–48