

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## JIVI (DAMOCTOCOG ALFA PEGOL)

Tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes previamente tratados com idade  $\geq 12$  anos com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII).

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

30/07/2020

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 14/07/2020

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Damoctocog alfa pegol

**Nome do medicamento:** Jivi

#### **Apresentações:**

- 1 frasco, pó e solvente para solução injetável, 250 U.I./2.5 ml, n.º de registo 5764071;
- 1 frasco, pó e solvente para solução injetável, 500 U.I./2.5 ml, n.º de registo 5764105;
- 1 frasco, pó e solvente para solução injetável, 1000 U.I./2.5 ml, n.º de registo 5764113;
- 1 frasco, pó e solvente para solução injetável, 2000 U.I./2.5 ml, n.º de registo 5764121;
- 1 frasco, pó e solvente para solução injetável, 3000 U.I./2.5 ml, n.º de registo 5764139.

**Titular da AIM:** Bayer AG

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** *Tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes previamente tratados com idade  $\geq 12$  anos com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII).*

#### **RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

O medicamento Jivi (Damoctocog alfa pegol) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica:

*“Tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes previamente tratados com idade  $\geq 12$  anos com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII)”.*

Face aos comparadores octocog alfa e efmoctocog alfa o medicamento foi considerado equivalente.

#### **RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:**

O custo da terapêutica com Jivi (Damoctocog alfa pegol) é inferior ao custo da terapêutica com Advate (Octocog alfa).

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

O termo “hemofilia” engloba um grupo de doenças raras, genéticas e hereditárias, que afetam o mecanismo de coagulação do sangue. É uma doença hemorrágica hereditária, com transmissão de forma recessiva, ligada ao cromossoma X. Os doentes com esta patologia têm défice dos fatores VIII (FVIII) ou IX da coagulação, designando-se respetivamente a sua doença por hemofilia A ou hemofilia B, consoante o fator em défice.

A hemofilia A é mais comum que a hemofilia B, representando 80 a 85 por cento do total da população hemofílica. Ocorre quase exclusivamente no género masculino, podendo ocorrer raramente no género feminino, o que decorre do facto de a doença ser causada por um defeito num dos genes que determina como é realizado o processo de fabrico de determinados fatores de coagulação, genes esses que estão localizados no cromossoma X.

Os sintomas e eventos hemorrágicos, internos ou externos, ocasionados por defeitos de coagulação, são a manifestação principal da hemofilia, a gravidade dos mesmos está diretamente relacionada com o nível de deficiência de fator VIII e podem revestir-se de um grau acentuado de incapacidade para a vida normal do doente, ou mesmo ser fatais.

Cerca de 70 por cento dos doentes com hemofilia A apresentam a forma grave da doença, na qual a atividade do FVIII é inferior a 1 por cento dos níveis normais observados em pessoas sem a doença. A hemofilia A grave é caracterizada por episódios hemorrágicos mais frequentes e mais graves. Está associada a um diagnóstico e a um início de terapêutica mais precoce relativamente aos doentes com hemofilia A ligeira ou moderada.

Habitualmente, a concentração dos fatores de coagulação é medida em unidades internacionais (UI), sendo uma unidade internacional (1 UI) definida como a concentração do fator em 1 ml de plasma humano normal. A população geral saudável tem uma concentração plasmática do fator VIII entre as 0,5 e as 1,50 UI/ml.

Na Hemofilia grave, a atividade do FVIII é <1%; <0,01UI/ml e surgem frequentemente hemorragias espontâneas nas articulações, músculos e outras localizações.

Nas situações de doença moderada, com atividade do FVIII de 1 a 5%; 0,01-0,05 UI/ml, as hemorragias espontâneas são de carácter ocasional, mas podem ocorrer hemorragias prolongadas em situações de abordagens cirúrgicas ou trauma *minor*.

Em doentes com atividade de FVIII 5 - <40%; 0,05-0,40 UI/ml, portanto com doença ligeira, as hemorragias espontâneas são raras, surgindo essencialmente associadas a cirurgia ou trauma *major*.

A hemofilia é considerada uma doença órfã. De acordo com o relatório Orphanet, de maio de 2014, a prevalência da hemofilia A na Europa estima-se em 7 casos por 100 000 habitantes. Em Portugal, e de acordo com a Norma n.º 24/2015 da DGS, a incidência de hemofilia A é de 1 caso para 5 000 nascimentos do género masculino (3). De acordo com a informação mais recente do Instituto Nacional de Estatística, no ano 2014 nasceram 82 367 nados-vivos, dos quais 42 427 eram do género masculino. Assumindo estes valores, conclui-se que a incidência anual de hemofilia A é de 8,5 doentes em Portugal. A nível de Portugal e Regiões Autónomas da Madeira e Açores, a estimativa de prevalência é de 549 adultos com hemofilia A (dados de 2013).

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O damoctocog alfa pegol é uma forma PEGuilada do rFVIII. A PEGuilação específica de local diminui a depuração do fator VIII resultando num prolongamento da semivida, ao mesmo tempo que mantém as funções normais da molécula de rFVIII com deleção do domínio B.

O complexo de fator VIII/fator de von Willebrand consiste em duas moléculas (fator VIII e fator de von Willebrand) com funções fisiológicas diferentes. Quando injetado num doente com hemofilia, o fator VIII liga-se ao fator de von Willebrand do doente. O fator VIII ativado atua como cofator do fator IX ativado, acelerando a conversão do fator X em fator X ativado. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. A trombina converte então o fibrinogénio em fibrina e o coágulo pode formar-se.

O damoctocog alfa pegol constitui-se assim como uma terapêutica de substituição, aumentando os níveis plasmáticos de fator VIII, o que permite uma correção temporária da deficiência do fator e da tendência hemorrágica.

Trata-se assim de um acrescento ao arsenal terapêutico já disponível para tratamento da patologia em apreço, não preenchendo qualquer lacuna terapêutica.

Em Portugal, concorrendo ao mesmo fim terapêutico, estão já registados vários medicamentos à base de fator VIII da coagulação humana, bem como medicamentos à base de fator VIII recombinante.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

A Tabela 1 mostra as subpopulações e os comparadores selecionados para avaliação de damoctocog alfa pegol.

Tabela 1: *Populações e comparadores selecionados*

| População                                                                                                                                             | Intervenção           | Comparador                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes previamente tratados com idade $\geq 12$ anos com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII) | Damoctocog alfa pegol | <ul style="list-style-type: none"><li>• Concentrados de fator VIII recombinante</li><li>• Concentrados de fator VIII derivados do plasma humano</li></ul> |

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 2. Classificaram-se estes *outcomes* por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

**Tabela 2: *Outcomes e classificação da sua importância***

| <i>Outcome</i>                                                                                    | <i>Importância</i> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b><i>Medidas de eficácia</i></b>                                                                 |                    |
| Eficácia hemostática profilática (avaliada pela taxa anualizada de hemorragias)                   | Crítico            |
| Eficácia hemostática no tratamento de episódios hemorrágicos                                      | Crítico            |
| Redução do número de administrações semanais superior a 50% em relação à terapêutica convencional | Importante         |
| Alterações e patologias articulares                                                               | Crítico            |
| Outras comorbilidades associadas à hemofilia                                                      | Crítico            |
| Qualidade de vida                                                                                 | Crítico            |
| Mortalidade                                                                                       | Crítico            |
| <b><i>Medidas de Segurança</i></b>                                                                |                    |
| Eventos adversos                                                                                  | Importante         |
| Eventos adversos graves                                                                           | Crítico            |
| Reações de hipersensibilidade ou alérgicas graves                                                 | Crítico            |
| Eventos trombóticos                                                                               | Crítico            |
| Anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII                                              | Importante         |

## 5. Descrição dos estudos avaliados

Avaliaram-se os estudos submetidos pela empresa<sup>1-5</sup> (*Matching-Adjusted Indirect Comparisons (MAICs) of Efficacy and Utilization of BAY 94-9027 vs Three Recombinant Factor VIII (rFVIII) for Prophylaxis of Severe Hemophilia A*<sup>1</sup> e estudo PROTECT VIII [NCT01580293]<sup>2</sup>), e considerou-se que a MAIC era o estudo relevante para a presente avaliação, uma vez que o estudo PROTECT VIII foi um estudo monobraço que não permite uma avaliação comparativa.

### ***Damoctocog alfa pegol no tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A - Comparação indireta (MAIC) entre damoctocog alfa pegol e comparadores<sup>1</sup>***

#### ***Desenho de estudo***

A empresa submeteu uma revisão sistemática<sup>1</sup> que teve por objetivo identificar estudos que avaliassem a eficácia de fator VIII de semivida prolongada no tratamento profilático em doentes com hemofilia A grave.

Foram pesquisadas as bases de dados *Medline*, *Medline In-Process*, *EMBASE* e *Cochrane Central Register of Controlled Trials*.

Foi feita uma comparação indireta ajustada entre damoctocog alfa pegol e fatores VIII recombinantes. A empresa optou pela comparação indireta ajustada em vez da meta-análise em rede uma vez que os estudos dos produtos de interesse não incluíam comparadores comuns.

Foram usados os dados ao nível do doente do estudo PROTECT VIII (damoctocog alfa pegol) e dados agregados dos estudos comparadores.

#### ***CrITÉRIOS de inclusão de estudos***

Foram pesquisados estudos randomizados ou estudos de braço único sobre tratamento da hemofilia A grave, que incluíssem efmoctocog alfa (Eloctate), octocog alfa (Advate) ou ruriocog alfa pegol (Adynovate).

Os critérios para pesquisa de estudos encontram-se na Tabela 3.

**Tabela 3: Critérios de pesquisa de estudos (PICO)**

| Inclusion Criteria                                                                                               | Exclusion Criteria                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Language</b>                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Studies in English</li> </ul>                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Studies not in English</li> </ul>                                                                                                                                         |
| <b>Study design and publication type</b>                                                                         |                                                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Randomized controlled trials (RCTs)</li> <li>Single-arm trials</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Reviews (SLR and narrative reviews)</li> <li>Observational studies</li> <li>Case reports</li> <li>Commentaries and letters</li> <li>Recommendations/guidelines</li> </ul> |
| <b>Study population</b>                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Adult and adolescent patient with severe hemophilia A</li> </ul>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Non-human studies</li> <li>Studies focusing on pediatric patients (&lt;12 years old)</li> <li>Not hemophilia A</li> <li>Not severe hemophilia A patients*</li> </ul>      |
| <b>Study interventions</b>                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>rFVIII Fc, BAX 855, or rAHF-PFM</li> </ul>                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Studies that did not include rFVIII Fc, BAX 855, or rAHF-PFM</li> </ul>                                                                                                   |
| <b>Outcomes of interest</b>                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Studies that included efficacy outcomes</li> </ul>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Studies that did not include efficacy outcomes</li> </ul>                                                                                                                 |

\*Studies with mixed severe and moderately severe hemophilia A patients may be included

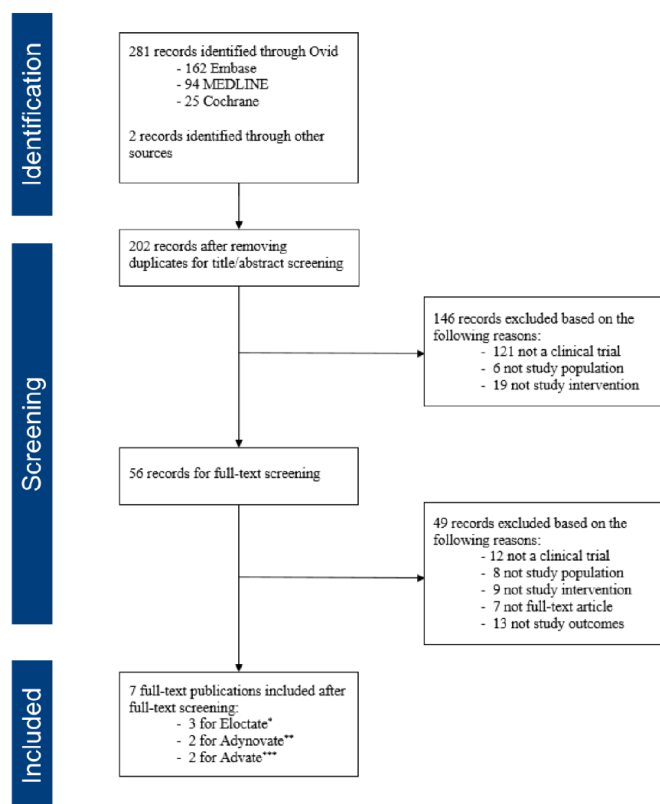
Fonte: Extraído de referência 1

### Fluxo de estudos

Foram identificadas 281 citações, que se reduziram para 202 referências após exclusão de duplicados. Por leitura dos títulos e *abstracts* foram selecionadas 56 referências e, após leitura dos *abstracts*, foram selecionadas 56 referências para leitura integral, tendo sido incluídos na análise 7 estudos: 3 estudos com emorotocog alfa (Eloctate), 2 estudos com octocog alfa (Advate) e 2 estudos com ruriotocog alfa pegol (Adynovate).

O fluxo de estudos encontra-se na Figura 1.

**Figura 1: Fluxo de estudos**



\*There are two unique studies for Elocate (rFVIII-Fc): A-LONG and A-LONG extension study ASPIRE (newly identified).

\*\* There is one unique study for Adynovate (BAX 855): PROLONG-ATE.

\*\*\* There are two unique studies for Advate (rAHF-PFM): Valentino et al. 2012 and Tarantino et al. 2004.

Fonte: Extraído de referência 1

### **Análise estatística**

Foi feita uma comparação indireta ajustada (*matching-adjusted indirect comparison* – MAIC) que teve por objetivo comparar a eficácia e a utilização do damoctocog alfa pegol com 3 fatores recombinantes: efmoctocog alfa (Elocate), ruriococog alfa pegol (Adynovate) e octocog alfa (Advate®).

Os dados individuais do estudo PROTECT VIII (damoctocog alfa pegol) foram ponderados (*weighted*) para corresponderem às características basais médias descritas em cada estudo comparador. As características basais correspondentes foram selecionadas tendo por base a sua disponibilidade no estudo PROTECT VIII e no estudo comparador. As ponderações individuais dos doentes foram estimadas por um modelo de regressão logística, semelhante ao *propensity score weighting*. Contudo, uma vez que não existiam dados individuais nos estudos comparadores (existindo apenas dados agregados), foi utilizado o *method of moments*.

A taxa de hemorragia anualizada (ABR) ponderada, observada no estudo PROTECT VIII, foi comparada estatisticamente com os valores observados com efmoctocog alfa, ruriococog alfa pegol e octocog alfa. As ABRs foram comparadas por testes de Wald não ponderados antes da ponderação (*matching*), e por testes de Wald ponderados depois da ponderação.

A percentagem de doentes sem hemorragias foi comparada usando testes de Qui-quadrado antes da ponderação e testes de Wald ponderados depois da ponderação.

O consumo semanal mediano de fator VIII foi descrito para o damoctocog alfa pegol nas comparações com rurioctocog alfa pegol e octocog alfa. O consumo semanal médio de fator VIII foi comparado estatisticamente entre damoctocog alfa pegol e efmorotocog alfa usando testes de Wald não ponderados antes da ponderação e usando testes de Wald ponderados depois da ponderação.

A análise estatística utilizou o *software* R 3.4.3, tendo sido considerado com significado estatístico um  $p < 0,05$ .

## Resultados

### *Características dos estudos incluídos na comparação indireta*

A Tabela 4 apresenta as características dos estudos incluídos na MAIC.

Tabela 4: *Estudos incluídos na comparação indireta*

| Study                      | Study Drug  | Design                                                           | Patients                                                                       | Regimen                                                                                                                                                                                                          | Outcome Endpoint |
|----------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| PROTECT VIII (Reding 2017) | BAY 94-9027 | Phase 2/3, multinational, partially randomized, open-label trial | Men aged 12-65 years with FVIII <1% and $\geq 150$ exposure days (ED) to FVIII | 10-Week run-in period: 25 IU/kg twice weekly (on-demand or prophylaxis)<br><br>Randomization period: twice weekly (30-40 IU/kg), every 5 days (45-60 IU/kg), or every 7 days (60 IU/kg) prophylaxis for 36 weeks | ABR (primary)    |
| A-LONG (Mahlangu 2014)     | rFVIII-Fc   | Phase 3 open-label, multicenter, partially                       | Previously treated males aged $\geq 12$ years with severe                      | 3 Treatment arms: (1) individualized prophylaxis (25-                                                                                                                                                            | ABR (primary)    |

(continuação)

|                                |          |                                                                                      |                                                                                     |                                                                                                                                                                        |                |
|--------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
|                                |          | randomized trial                                                                     | hemophilia A (FVIII <1%)                                                            | 65 IU/kg every 3-5 days; (2) weekly prophylaxis (65 IU/kg); (3) episodic (10-50 IU/kg) <sup>a</sup>                                                                    |                |
| PROLONG-ATE (Konkle 2015)      | BAX 855  | Phase 2/3 multicenter, open-label study                                              | Subjects aged 12-65 years with severe hemophilia A (FVIII <1%) and ≥150 ED to FVIII | Prophylaxis regimen: 45 ± 5 IU/kg twice weekly for 50 or more exposure days;<br>On-demand regimen: 10-60 ± 5 IU/kg for 6 months ± 2 days                               | ABR (primary)  |
| rAHF-PFM-2004 (Tarantino 2004) | rAHF-PFM | 3-part study; open-label, uncontrolled, prophylactic study (part 2) and 2 PK studies | Subjects aged ≥10 years with FVIII ≤2%, weight >35 kg, and ≥150 ED to FVIII         | Prophylactic regimen: 25-40 IU/kg 3 times per week or every other day for at least 75 exposure days<br>(PK regimens: 50 ± 5 IU/kg, two infusions 72h to 4 weeks apart) | ABR (post hoc) |
| rAHF-PFM-2012 (Valentino 2012) | rAHF-PFM | Open-label, multicenter study                                                        | Subjects aged 7-65 years with FVIII ≤2% and ≥150 ED to FVIII                        | Standard prophylaxis: 20-40 IU/kg every 48 ± 6 hours for 12 months <sup>b</sup><br>PK-tailored prophylaxis: 20-80 IU/kg every 72 ± 6 hours for 12 months <sup>b</sup>  | ABR (primary)  |

<sup>a</sup>Treatment was terminated upon completion of pharmacokinetic assessments and achievement of prespecified rFVIII:C exposure to ensure acceptable inhibitor detection. Median duration of treatment was 32.1 and 28.0 days for prophylaxis arms 1 and 2, respectively.

<sup>b</sup>Randomization to standard or PK-tailored prophylaxis occurred after 6 months of on-demand treatment at 50 ± 6 IU/kg.

Fonte: Extraído de referência 1

Em relação à comparação de damoctocog alfa pegol com efmoctocog alfa e ruriococog alfa pegol, todos os estudos incluíam doentes com mais de 12 anos de idade, com hemofilia A grave, previamente tratados. A Tabela 5 apresenta as características basais dos estudos comparando damoctocog alfa pegol, efmoctocog alfa e ruriococog alfa pegol.

Tabela 5: Características dos estudos incluídos na comparação damoctocog alfa pegol vs. efmoctocog alfa ou ruriococog alfa pegol

|                                 | BAY 94-9027                                                                                                                                                     | rFVIIIc                                                                                                                                                                            | BAX 855                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 | PROTECT VIII                                                                                                                                                    | A-LONG                                                                                                                                                                             | PROLONG-ATE                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Gender</b>                   | Male                                                                                                                                                            | Male                                                                                                                                                                               | Male                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Age</b>                      | 12 to 65                                                                                                                                                        | ≥12                                                                                                                                                                                | 12 to 65                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Disease severity</b>         | Severe hemophilia A (≤ 1% FVIII)                                                                                                                                | Severe hemophilia A (≤ 1% FVIII)                                                                                                                                                   | Severe hemophilia A (≤ 1% FVIII)                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Prior therapy</b>            | Previously treated with FVIII concentrate(s) (plasma derived or recombinant) for a minimum of 150 ED                                                            | Treated prophylactically, or episodically with a history of ≥12 bleeding events in the 12 months prior to the study                                                                | Previous treatment with plasma-derived FVIII or rFVIII concentrates for ≥150 EDs                                                                                                                                                                                               |
| <b>Other inclusion criteria</b> | Immunocompetent. If HIV positive, CD4+ lymphocyte count >200/mm <sup>3</sup>                                                                                    | Weight at least 40 kg                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>The subject has a Karnofsky performance score ≥ 60 at screening</li> <li>Hepatitis C virus (HCV) negative or HCV+ with chronic stable hepatitis</li> </ul>                                                                              |
| <b>Main exclusion criteria</b>  | Current evidence of inhibitor to FVIII with a titer ≥ 0.6 BU/mL, measured by the Nijmegen modified Bethesda assay at the time of screening (central laboratory) | A history of inhibitors (neutralizing antibodies), history of hypersensitivity associated with any FVIII concentrate or intravenous immunoglobulin, or other coagulation disorders | A history of FVIII inhibitory antibodies (0.4 BU or higher, using the Nijmegen modification of the Bethesda assay, or 0.6 BU or higher, using the Bethesda assay)<br>Detectable FVIII inhibitory antibodies<br>Hypersensitivity to mouse or hamster proteins, PEG, or Tween 80 |

Fonte: Extraído de referência 1

Em relação à comparação de damoctocog alfa pegol com octocog alfa, um dos estudos com octocog alfa (Valentino e colaboradores) incluiu crianças com menos idade (a partir dos 7 anos), e os dois estudos com octocog alfa incluíram doentes com hemofilia A moderada a grave, enquanto o estudo com damoctocog alfa pegol apenas incluiu doentes com hemofilia A grave. Um dos estudos com octocog alfa (Valentino e colaboradores), incluiu apenas doentes com 8 ou mais hemorragias articulares nos 12 meses anteriores, sendo que este critério de inclusão não esteve presente nos outros dois estudos. A Tabela 6 apresenta as características basais dos estudos comparando damoctocog alfa pegol e octocog alfa.

Tabela 6: Características dos estudos incluídos na comparação damoctocog alfa pegol vs. octocog alfa

|                                 | BAY 94-9027                                                                                                                                                     | rAHF-PFM                                                                                                                                                                                                                                                                                           | rAHF-PFM                                                                                  |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 | PROTECT VIII                                                                                                                                                    | Valentino et al.                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Tarantino et al.                                                                          |
| <b>Gender</b>                   | Male                                                                                                                                                            | Male                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Male                                                                                      |
| <b>Age</b>                      | 12 to 65                                                                                                                                                        | 7 to 65                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ≥ 10                                                                                      |
| <b>Disease severity</b>         | Severe hemophilia A (≤ 1% FVIII)                                                                                                                                | Severe or moderately severe hemophilia A (≤ 2% FVIII level)                                                                                                                                                                                                                                        | Severe or moderately severe hemophilia A (≤ 2% FVIII level)                               |
| <b>Prior therapy</b>            | Previously treated with FVIII concentrate(s) (plasma derived or recombinant) for a minimum of 150 ED                                                            | On-demand treatment for at least 12 months with at least 150 exposure days to FVIII concentrates                                                                                                                                                                                                   | Prior treatment with FVIII concentrates for ≥150 EDs                                      |
| <b>Other inclusion criteria</b> | Immunocompetent. If HIV positive, CD4+ lymphocyte count >200/mm <sup>3</sup>                                                                                    | A documented history of at least 8 joint hemorrhages in the 12 months immediately prior to enrollment                                                                                                                                                                                              | Weight >35 kg                                                                             |
| <b>Main exclusion criteria</b>  | Current evidence of inhibitor to FVIII with a titer ≥ 0.6 BU/mL, measured by the Nijmegen modified Bethesda assay at the time of screening (central laboratory) | <ul style="list-style-type: none"> <li>History of factor VIII inhibitors with a titer ≥0.6 BU (by Bethesda or Nijmegen assay) at any time prior to screening</li> <li>Detectable factor VIII inhibitor at screening, with a titer ≥0.4 BU (by Nijmegen Assay) in the central laboratory</li> </ul> | Presence of a FVIII inhibitor, defined as a titer >1.0 Bethesda Unit (BU), at study entry |

Fonte: Extraído de referência 1

Em relação ao damoctocog alfa pegol, foram utilizados dados dos 3 braços de tratamento (2 vezes por semana, cada 5 dias, e cada 7 dias) do estudo PROTECT VIII para acomodar a variabilidade de frequência de tratamentos nos estudos comparadores.

Como os doentes incluídos no estudo A-LONG (efmoroctocog alfa) apresentavam mais de 40 quilos de peso, este critério foi aplicado ao estudo PROTECT VIII na comparação damoctocog alfa pegol vs. efmorocotocog alfa.

Em relação ao ruriocotocog alfa pegol foi usado o estudo PROLONG-ATE. Em relação ao octocog alfa foram incluídos 2 estudos (Tarantino e colaboradores, e Valentino e colaboradores), mas as análises foram conduzidas separadamente devido a diferenças na forma de calcular a ABR.

Os dois estudos com octocog alfa incluíram doentes com hemofilia A moderada a grave, enquanto o estudo com damoctocog alfa pegol apenas incluiu doentes com hemofilia A grave. Uma vez que não existiam dados individuais dos estudos com octocog alfa, não foi possível ajustar para esta diferença. A proporção de doentes com hemofilia A moderada foi: no estudo de Valentino e colaboradores apresentavam hemofilia A moderada 2/32 doentes (6,3%) da população medicada com profilaxia contínua, e no estudo de Tarantino e colaboradores só 4% dos doentes apresentavam hemofilia A moderada.

O estudo PROTECT VIII (damoctocog alfa pegol) incluiu doentes previamente tratados em regime de profilaxia contínua e/ou terapia *on demand*, enquanto o estudo de Valentino e colaboradores (octocog alfa) apenas incluiu doentes previamente tratados com terapia *on demand*. Este critério não foi aplicado à população do estudo PROTECT VIII para fazer corresponder (*to match*) ao estudo de Valentino e colaboradores devido ao facto de o estudo PROTECT VIII incluir apenas um pequeno número de doentes previamente tratados com terapia *on demand* (21,9%).

### Características basais dos doentes e número efetivo de doentes

#### Comparação damoctocog alfa pegol vs. efmoroctocog alfa

Antes do *matching*, foram incluídos 103 doentes no grupo damoctocog alfa pegol e 140 doentes no grupo efmoroctocog alfa. Depois do *matching*, foram incluídos 103 doentes no grupo damoctocog alfa pegol e 140 doentes no grupo efmoroctocog alfa.

Antes do *matching*, 32% dos doentes no grupo damoctocog alfa pegol, e 50% dos doentes no grupo efmoroctocog alfa, apresentavam idade igual ou inferior a 29 anos. Após o *matching*, a percentagem de doentes com idade igual ou inferior a 29 anos foi de 50% nos dois grupos.

Antes do *matching*, 80,6% dos doentes no grupo damoctocog alfa pegol, e 61,3% dos doentes no grupo efmoroctocog alfa, tinham sido previamente tratados em regime de profilaxia contínua. Após o *matching*, a percentagem de doentes que tinham sido previamente tratados em regime de profilaxia contínua, foi de 61,3% nos dois grupos.

Antes do *matching*, e nos doentes previamente tratados por profilaxia contínua, 59,2% dos doentes no grupo damoctocog alfa pegol, e 33,1% dos doentes no grupo efmoroctocog alfa, apresentavam lesões articulares (*target joints*). Após o *matching*, a percentagem de doentes com *target joints*, foi de 33,1% nos dois grupos.

Estes dados podem ser observados na Tabela 7.

Tabela 7: Características dos doentes incluídos na comparação damoctocog alfa pegol vs. efmoroctocog alfa antes e após *matching*

| Baseline characteristics           | Before matching        |                      |         | After matching         |                      |         |
|------------------------------------|------------------------|----------------------|---------|------------------------|----------------------|---------|
|                                    | BAY 94-9027<br>N = 103 | rFVIII Fc<br>N = 140 | p-value | BAY 94-9027<br>N = 103 | rFVIII Fc<br>N = 140 | p-value |
| Age ≤ 29.42                        | 33 (32.0%)             | 70 (50.0%)           | <0.01   | 50.00%                 | 50.00%               | 1.00    |
| Weight ≤ 72.36 kg                  | 49 (47.6%)             | 70 (50.0%)           | 0.81    | 50.00%                 | 50.00%               | 1.00    |
| Race                               |                        |                      |         |                        |                      |         |
| White                              | 73 (70.9%)             | 90 (64.1%)           | 0.35    | 64.10%                 | 64.10%               | 1.00    |
| Asian                              | 26 (25.2%)             | 38 (26.8%)           | 0.85    | 26.80%                 | 26.80%               | 1.00    |
| Region                             |                        |                      |         |                        |                      |         |
| Europe                             | 37 (35.9%)             | 37 (26.1%)           | 0.15    | 26.10%                 | 26.10%               | 1.00    |
| North America                      | 23 (22.3%)             | 48 (34.5%)           | 0.06    | 34.50%                 | 34.50%               | 1.00    |
| Prior treatment type               |                        |                      |         |                        |                      |         |
| Prophylaxis                        | 83 (80.6%)             | 86 (61.3%)           | <0.01   | 61.30%                 | 61.30%               | 1.00    |
| Episodic                           | 20 (19.4%)             | 54 (38.7%)           | <0.01   | 38.70%                 | 38.70%               | 1.00    |
| Bleeding events in prior 12 months |                        |                      |         |                        |                      |         |
| > 6 (prior prophylaxis)            | 31 (30.1%)             | 43 (30.6%)           | 1.00    | 30.60%                 | 30.60%               | 1.00    |
| > 27.42 (prior episodic)           | 14 (13.6%)             | 27 (19.4%)           | 0.32    | 19.40%                 | 19.40%               | 1.00    |
| Presence of target joint           |                        |                      |         |                        |                      |         |
| Prior prophylaxis                  | 61 (59.2%)             | 46 (33.1%)           | <0.001  | 33.10%                 | 33.10%               | 1.00    |
| Prior episodic                     | 16 (15.5%)             | 47 (33.8%)           | <0.01   | 33.80%                 | 33.80%               | 1.00    |

Fonte: Extraído de referência 1

### Comparação damoctocog alfa pegol vs. rurioctocog alfa pegol

Antes do *matching*, foram incluídos 103 doentes no grupo damoctocog alfa pegol e 140 doentes no grupo rurioctocog alfa pegol. Depois do *matching*, foram incluídos 103 doentes no grupo damoctocog alfa pegol e 140 doentes no grupo rurioctocog alfa pegol.

Antes do *matching*, 32,7% dos doentes no grupo damoctocog alfa pegol, e 50% dos doentes no grupo rurioctocog alfa pegol, apresentavam idade igual ou inferior a 28 anos. Após o *matching*, a percentagem de doentes com idade igual ou inferior a 28 anos foi de 50% nos dois grupos.

Estes dados podem ser observados na Tabela 8.

**Tabela 8: Características dos doentes incluídos na comparação damoctocog alfa pegol vs. rurioctocog alfa pegol antes e após matching**

| Baseline characteristics    | Before matching |            |         | After matching |           |         |
|-----------------------------|-----------------|------------|---------|----------------|-----------|---------|
|                             | BAY 94-9027     | rFVIII Fc  | p-value | BAY 94-9027    | rFVIII Fc | p-value |
|                             | N = 103         | N = 140    |         | N = 103        | N = 140   |         |
| Age ≤ 28                    | 34 (32.7%)      | 50 (50.0%) | <0.05   | 50.00%         | 50.00%    | 1.00    |
| Weight ≤ 73 kg              | 51 (49.0%)      | 50 (50.0%) | 1.00    | 50.00%         | 50.00%    | 1.00    |
| <b>Race</b>                 |                 |            |         |                |           |         |
| White                       | 73 (70.2%)      | 77 (76.7%) | 0.41    | 76.70%         | 76.70%    | 1.00    |
| Asian                       | 27 (26.0%)      | 23 (22.5%) | 0.71    | 22.50%         | 22.50%    | 1.00    |
| <b>Prior treatment type</b> |                 |            |         |                |           |         |
| Prophylaxis                 | 84 (80.8%)      | 83 (82.5%) | 0.94    | 82.50%         | 82.50%    | 1.00    |
| Episodic                    | 20 (19.2%)      | 18 (17.5%) | 0.94    | 17.50%         | 17.50%    | 1.00    |
| Presence of target joints   | 78 (75.0%)      | 66 (65.0%) | 0.17    | 65.00%         | 65.00%    | 1.00    |

Fonte: Extraído de referência 1

### Comparação damoctocog alfa pegol vs. octocog alfa (estudo de Valentino e colaboradores)

Antes do *matching*, foram incluídos 104 doentes no grupo damoctocog alfa pegol e 66 doentes no grupo octocog alfa. Depois do *matching*, foram incluídos 104 doentes no grupo damoctocog alfa pegol e 66 doentes no grupo octocog alfa. O tamanho efetivo de amostra do grupo damoctocog alfa pegol foi de 55 doentes.

Antes do *matching*, 70,2% dos doentes no grupo damoctocog alfa pegol, e 87,9% dos doentes no grupo octocog alfa, eram de raça branca. Após o *matching*, a percentagem de doentes de raça branca foi de 87,9% nos dois grupos.

Antes do *matching*, 75% dos doentes no grupo damoctocog alfa pegol, e 95,5% dos doentes no grupo octocog alfa, apresentavam pelo menos uma articulação alvo. Após o *matching*, a percentagem de doentes com pelo menos uma articulação alvo foi de 95,5% nos dois grupos.

Estes dados podem ser observados na Tabela 9.

Tabela 9: Características dos doentes incluídos na comparação damoctocog alfa pegol vs. octocog alfa (Valentino e colaboradores) antes e após matching

| Baseline characteristics | Before matching |            |         | After matching |          |         |
|--------------------------|-----------------|------------|---------|----------------|----------|---------|
|                          | BAY 94-9027     | rAHF-PFM   | p-value | BAY 94-9027    | rAHF-PFM | p-value |
|                          | N = 104         | N = 66     |         | N = 104        | N = 66   |         |
| Age ≤16                  | 9 (8.7%)        | 9 (13.6%)  | 0.44    | 13.60%         | 13.60%   | 1.00    |
| White                    | 73 (70.2%)      | 58 (87.9%) | <0.05   | 87.90%         | 87.90%   | 1.00    |
| Asian                    | 27 (26.0%)      | 1 (1.5%)   | <0.001  | 1.50%          | 1.50%    | 1.00    |
| ≥1 Target joint          | 78 (75.0%)      | 63 (95.5%) | <0.001  | 95.50%         | 95.50%   | 1.00    |

[1] The effective sample size of the BAY 94-9027 group after matching was 55.33.

Fonte: Extraído de referência 1

#### Comparação damoctocog alfa pegol vs. octocog alfa (estudo de Tarantino e colaboradores)

Antes do *matching*, foram incluídos 104 doentes no grupo damoctocog alfa pegol e 66 doentes no grupo octocog alfa. Depois do *matching*, foram incluídos 104 doentes no grupo damoctocog alfa pegol e 66 doentes no grupo octocog alfa. O tamanho efetivo da amostra do grupo damoctocog alfa pegol foi de 25 doentes.

Antes do *matching*, 12,5% dos doentes no grupo damoctocog alfa pegol, e 50,0% dos doentes no grupo octocog alfa, tinham idade igual ou inferior a 18 anos. Após o *matching*, a percentagem de doentes com idade igual ou inferior a 18 anos foi de 50,0% nos dois grupos.

Antes do *matching*, 70,2% dos doentes no grupo damoctocog alfa pegol, e 92,8% dos doentes no grupo octocog alfa, eram de raça branca. Após o *matching*, a percentagem de doentes de raça branca foi de 92,8% nos dois grupos.

Estes dados podem ser observados na Tabela 10.

Tabela 10: Características dos doentes incluídos na comparação damoctocog alfa pegol vs. octocog alfa (Tarantino e colaboradores) antes e após matching

| Baseline characteristics  | Before matching |            |         | After matching |          |         |
|---------------------------|-----------------|------------|---------|----------------|----------|---------|
|                           | BAY 94-9027     | rAHF-PFM   | p-value | BAY 94-9027    | rAHF-PFM | p-value |
|                           | N = 104         | N = 66     |         | N = 104        | N = 66   |         |
| Age ≤ 18                  | 13 (12.5%)      | 54 (50.0%) | <0.001  | 50.00%         | 50.00%   | 1.00    |
| White                     | 73 (70.2%)      | 99 (92.8%) | <0.001  | 92.80%         | 92.80%   | 1.00    |
| Asian                     | 27 (26.0%)      | 1 (0.9%)   | <0.001  | 0.90%          | 0.90%    | 1.00    |
| Prior prophylaxis regimen | 84 (80.8%)      | 78 (73.0%) | 0.23    | 73.00%         | 73.00%   | 1.00    |
| Prior episodic regimen    | 20 (19.2%)      | 29 (27.0%) | 0.23    | 27.00%         | 27.00%   | 1.00    |

[1] The effective sample size of the BAY 94-9027 group after matching was 25.32.

[2] Patients who received both prior prophylaxis and episodic regimen in Tarantino et al. were categorized as receiving "prior prophylaxis regimen" to be consistent with the definition in PROTECT VIII.

Fonte: Extraído de referência 1

## **Eficácia**

### ***Taxa anualizada de hemorragia***

Na comparação entre damoctocog alfa pegol e efmoctocog alfa, e antes do *matching*, a taxa anualizada de hemorragia foi de 4,07 no grupo damoctocog alfa pegol e de 3,90 no grupo efmoctocog alfa (diferença entre grupos 0,17; IC95% -1,35 a 1,70). Após o *matching*, a taxa anualizada de hemorragia foi de 3,77 no grupo damoctocog alfa pegol e de 3,90 no grupo efmoctocog alfa (diferença entre grupos -0,12; IC95% -1,62 a 1,37).

Na comparação entre damoctocog alfa pegol e ruriotocog alfa pegol, e antes do *matching*, a taxa anualizada de hemorragia foi de 4,05 no grupo damoctocog alfa pegol e de 3,70 no grupo ruriotocog alfa pegol (diferença entre grupos 0,35; IC95% -1,00 a 1,70). Após o *matching*, a taxa anualizada de hemorragia foi de 3,95 no grupo damoctocog alfa pegol e de 3,70 no grupo ruriotocog alfa pegol (diferença entre grupos 0,25; IC95% -1,19 a 1,70).

Na comparação entre damoctocog alfa pegol e octocog alfa (estudo de Valentino e colaboradores), e antes do *matching*, a taxa anualizada de hemorragia foi de 1,83 no grupo damoctocog alfa pegol e de 1,80 no grupo octocog alfa (diferença entre grupos 0,03; IC95% -0,32 a 0,37). Após o *matching*, a taxa anualizada de hemorragia foi de 1,87 no grupo damoctocog alfa pegol e de 1,80 no grupo octocog alfa (diferença entre grupos 0,07; IC95% -0,32 a 0,46).

Na comparação entre damoctocog alfa pegol e octocog alfa (estudo de Tarantino e colaboradores), e antes do *matching*, a taxa anualizada de hemorragia foi de 4,05 no grupo damoctocog alfa pegol e de 6,30 no grupo octocog alfa (diferença entre grupos -2,25; IC95% -3,64 a -0,85). Após o *matching*, a taxa anualizada de hemorragia foi de 4,28 no grupo damoctocog alfa pegol e de 6,30 no grupo octocog alfa (diferença entre grupos -2,02; IC95% -4,35 a 0,30).

### ***Ausência de hemorragias***

Na comparação entre damoctocog alfa pegol e efmoctocog alfa, e antes do *matching*, a proporção de doentes sem hemorragias foi de 0,38 no grupo damoctocog alfa pegol e de 0,41 no grupo efmoctocog alfa (diferença entre grupos -0,03; IC95% -0,15 a 0,10). Após o *matching*, a proporção de doentes sem hemorragias foi de 0,34 no grupo damoctocog alfa pegol e de 0,41 no grupo efmoctocog alfa (diferença entre grupos -0,07; IC95% -0,21 a 0,08).

Na comparação entre damoctocog alfa pegol e ruriotocog alfa pegol, e antes do *matching*, a proporção de doentes sem hemorragias foi de 0,38 no grupo damoctocog alfa pegol e de 0,40 no grupo ruriotocog alfa pegol (diferença entre grupos -0,02; IC95% -0,16 a 0,11). Após o *matching*, a proporção de doentes sem hemorragias foi de 0,39 no grupo damoctocog alfa pegol e de 0,40 no grupo ruriotocog alfa pegol (diferença entre grupos -0,01; IC95% -0,15 a 0,14).

Na comparação entre damoctocog alfa pegol e octocog alfa (estudo de Valentino e colaboradores), e antes do *matching*, a proporção de doentes sem hemorragias foi de 0,38 no grupo damoctocog alfa pegol e de 0,33 no grupo octocog alfa (diferença entre grupos 0,04; IC95% -0,11 a 0,19). Após o *matching*, a proporção de doentes sem hemorragias foi de 0,40 no grupo damoctocog alfa pegol e de 0,33 no grupo octocog alfa (diferença entre grupos 0,07; IC95% -0,09 a 0,22).

Na comparação entre damoctocog alfa pegol e octocog alfa (estudo de Tarantino e colaboradores), e antes do *matching*, a proporção de doentes sem hemorragias foi de 0,38 no grupo damoctocog alfa pegol e de 0,30 no grupo octocog alfa (diferença entre grupos 0,08; IC95% -0,05 a 0,20). Após o *matching*, a proporção de doentes sem hemorragias foi de 0,42 no grupo damoctocog alfa pegol e de 0,30 no grupo octocog alfa (diferença entre grupos 0,12; IC95% -0,07 a 0,30).

### ***Consumo semanal de fator VIII***

Na comparação entre damoctocog alfa pegol e efmoctocog alfa, e antes do *matching*, o consumo semanal médio de fator VIII foi de 66,2 no grupo damoctocog alfa pegol e de 82,2 no grupo efmoctocog alfa (diferença entre grupos -16,0; IC95% -19,7 a -12,4). Após o *matching*, o consumo semanal médio de fator VIII foi de 66,5 no grupo damoctocog alfa pegol e de 82,2 no grupo efmoctocog alfa (diferença entre grupos -15,7; IC95% -19,4 a -12,0).

Na comparação entre damoctocog alfa pegol e ruriocog alfa pegol, e antes do *matching*, o consumo semanal médio de fator VIII foi de 64,3 no grupo damoctocog alfa pegol e de 87,4 no grupo ruriocog alfa pegol (diferença entre grupos -23,1; redução percentual 26,4%). Após o *matching*, o consumo semanal médio de fator VIII foi de 64,3 no grupo damoctocog alfa pegol e de 87,4 no grupo ruriocog alfa pegol (diferença entre grupos -23,1; redução percentual 26,4%).

Na comparação entre damoctocog alfa pegol e octocog alfa (estudo de Valentino e colaboradores), e antes do *matching*, o consumo semanal médio de fator VIII foi de 64,3 no grupo damoctocog alfa pegol e de 109,9 no grupo octocog alfa (diferença entre grupos -45,6; redução percentual 41,5%). Após o *matching* o consumo semanal médio de fator VIII foi de 63,6 no grupo damoctocog alfa pegol e de 109,9 no grupo octocog alfa (diferença entre grupos -46,3; redução percentual 42,1%).

Na comparação entre damoctocog alfa pegol e octocog alfa (estudo de Tarantino e colaboradores), e antes do *matching*, o consumo semanal médio de fator VIII foi de 64,3 no grupo damoctocog alfa pegol e de 107,5 no grupo octocog alfa (diferença entre grupos -43,2; redução percentual 40,2%). Após o *matching* o consumo semanal médio de fator VIII foi de 64,0 no grupo damoctocog alfa pegol e de 107,5 no grupo octocog alfa (diferença entre grupos -43,5; redução percentual 40,5%).

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de damoctocog alfa pegol foi depois analisado para cada *outcome*.

**Doentes de idade igual ou superior a 12 anos com hemofilia A, tratados na modalidade profilaxia contínua (subpopulação 1)**

### *Taxa de hemorragia anualizada*

Não se observaram diferenças na taxa de hemorragia anualizada, entre damoctocog alfa pegol e os concentrados de fator VIII recombinante, efmoctocog alfa, ruriotocog alfa pegol e octocog alfa.

Na comparação entre damoctocog alfa pegol e efmoctocog alfa, e após o *matching*, a taxa anualizada de hemorragia foi de 3,77 no grupo damoctocog alfa pegol e de 3,90 no grupo efmoctocog alfa (diferença entre grupos -0,12; IC95% -1,62 a 1,37).

Na comparação entre damoctocog alfa pegol e ruriotocog alfa pegol, e após o *matching*, a taxa anualizada de hemorragia foi de 3,95 no grupo damoctocog alfa pegol e de 3,70 no grupo ruriotocog alfa pegol (diferença entre grupos 0,25; IC95% -1,19 a 1,70).

Na comparação entre damoctocog alfa pegol e octocog alfa (estudo de Valentino e colaboradores), e após o *matching*, a taxa anualizada de hemorragia foi de 1,87 no grupo damoctocog alfa pegol e de 1,80 no grupo octocog alfa (diferença entre grupos 0,07; IC95% -0,32 a 0,46).

Na comparação entre damoctocog alfa pegol e octocog alfa (estudo de Tarantino e colaboradores), e após o *matching*, a taxa anualizada de hemorragia foi de 4,28 no grupo damoctocog alfa pegol e de 6,30 no grupo octocog alfa (diferença entre grupos -2,02; IC95% -4,35 a 0,30).

Não foram submetidos dados de comparação entre damoctocog alfa pegol e concentrados de fator VIII derivados do plasma, pelo que não foi possível avaliar como é que damoctocog alfa pegol se compara com derivados do plasma.

### *Tratamento de episódios hemorrágicos*

Não foram submetidos dados comparativos em relação ao *outcome* “tratamento de episódios hemorrágicos”, pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*. Concluiu-se que em relação a este *outcome*, o benefício adicional de damoctocog alfa pegol não foi demonstrado em relação a nenhum dos comparadores.

### *Qualidade de vida*

Não foram submetidos dados comparativos em relação ao *outcome* “qualidade de vida”, pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*. Concluiu-se que em relação a este *outcome*, o benefício adicional de damoctocog alfa pegol não foi demonstrado em relação a nenhum dos comparadores.

### ***Intervalo de administração***

Não foram submetidos dados comparativos em relação ao *outcome* “intervalo de administração”, pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*. Concluiu-se que em relação a este *outcome*, o benefício adicional de damoctocog alfa pegol não foi demonstrado em relação a nenhum dos comparadores.

### ***Patologia articular***

Não foram submetidos dados comparativos em relação ao *outcome* “patologia articular”, pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*. Concluiu-se que em relação a este *outcome*, o benefício adicional de damoctocog alfa pegol não foi demonstrado em relação a nenhum dos comparadores.

### ***Outras comorbilidades associadas à hemofilia***

Não foram submetidos dados comparativos em relação ao *outcome* “outras comorbilidades associadas à hemofilia”, pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*. Concluiu-se que em relação a este *outcome*, o benefício adicional de damoctocog alfa pegol não foi demonstrado em relação a nenhum dos comparadores.

### ***Mortalidade***

Não foram submetidos dados comparativos em relação ao *outcome* “mortalidade”, pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*. Concluiu-se que em relação a este *outcome*, o benefício adicional de damoctocog alfa pegol não foi demonstrado em relação a nenhum dos comparadores.

### ***Eventos adversos***

Não foram submetidos dados comparativos em relação ao *outcome* “eventos adversos”, pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*. Concluiu-se que em relação a este *outcome*, o benefício adicional de damoctocog alfa pegol não foi demonstrado em relação a nenhum dos comparadores.

### ***Eventos adversos graves***

Não foram submetidos dados comparativos em relação ao *outcome* “eventos adversos graves”, pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*. Concluiu-se que em relação a este *outcome*, o benefício adicional de damoctocog alfa pegol não foi demonstrado em relação a nenhum dos comparadores.

### ***Eventos trombóticos***

Não foram submetidos dados comparativos em relação ao *outcome* “eventos trombóticos”, pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*. Concluiu-se que em relação a este *outcome*, o benefício adicional de damoctocog alfa pegol não foi demonstrado em relação a nenhum dos comparadores.

### ***Reações de hipersensibilidade***

Não foram submetidos dados comparativos em relação ao *outcome* “reações de hipersensibilidade”, pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*. Concluiu-se que em relação a este *outcome*, o benefício adicional de damoctocog alfa pegol não foi demonstrado em relação a nenhum dos comparadores.

### ***Anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII***

Não foram submetidos dados comparativos em relação ao *outcome* “anticorpos neutralizantes”, pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*. Concluiu-se que em relação a este *outcome*, o benefício adicional de damoctocog alfa pegol não foi demonstrado em relação a nenhum dos comparadores.

## **7. Qualidade da evidência submetida**

Considerou-se que as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

Foi classificada a qualidade da evidência como baixa para todos os *outcomes*, por dados de *outcome* incompletos e comparação indireta. A qualidade global da evidência foi classificada como baixa.

Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Esta classificação significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

## **8. Avaliação e comentários à evidência submetida**

Analizou-se o benefício adicional de damoctocog alfa pegol na indicação “*tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes previamente tratados com idade  $\geq 12$  anos com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII)*”.

A empresa procedeu a uma revisão sistemática da literatura, não tendo identificado estudos de comparação direta. Todos os estudos identificados eram estudos monobraço, pelo que não foi possível construir uma rede de evidência que permitisse uma comparação indireta através de meta-análise em rede. Assim, o Titular de AIM (TAIM) procedeu a comparações indiretas utilizando a metodologia de *Matched Adjusted Indirect Comparison* (MAIC). Considera-se esta metodologia aceitável neste contexto. Contudo, defende-se que os resultados obtidos com esta metodologia devem ser confirmados utilizando o método *Simulated Treatment Comparison* (STC). O TAIM não seguiu esta recomendação.

Notou-se existir sugestão de que o damoctocog alfa pegol não apresenta benefício adicional em comparação com os fatores VIII recombinantes, efmoctocog alfa, ruriocog alfa pegol e octocog alfa, em relação ao *outcome* “taxa de hemorragia anualizada”. Na comparação entre damoctocog alfa pegol e efmoctocog alfa, a ABR foi de 3,77 no grupo damoctocog alfa pegol e de 3,90 no grupo

efmoroctocog alfa (diferença entre grupos -0,12; IC95% -1,62 a 1,37). Na comparação entre damoctocog alfa pegol e octocog alfa (estudo de Valentino e colaboradores), a ABR foi de 1,87 no grupo damoctocog alfa pegol e de 1,80 no grupo octocog alfa (diferença entre grupos 0,07; IC95% -0,32 a 0,46). Na comparação entre damoctocog alfa pegol e octocog alfa (estudo de Tarantino e colaboradores), a ABR foi de 4,28 no grupo damoctocog alfa pegol e de 6,30 no grupo octocog alfa (diferença entre grupos -2,02; IC95% -4,35 a 0,30). Não foram reportados dados de comparação entre damoctocog alfa pegol e os comparadores em relação a nenhuma outro *outcome*.

Não foi possível comparar o damoctocog alfa pegol com os comparadores de interesse em relação a nenhuma outro *outcome*. Este facto limita a interpretação dos resultados.

De salientar que a evidência submetida apresenta várias limitações.

Em primeiro lugar, as limitações inerentes à própria metodologia: a metodologia de *Matched-Adjusted Indirect Comparison* está limitada pela informação disponibilizada em relação às características basais das populações incluídas nos estudos comparadores. Assim, a presença potencial de fatores de confundimento (diferenças entre estudos não observadas) não é eliminada pela correspondência (pelo *matching*) e representa um risco à validade interna da MAIC. Adicionalmente, o estudo que inclui a intervenção de interesse é o que disponibiliza dados individuais que são ponderados (*weighted*) para corresponderem (*to match*) às características basais médias descritas em cada estudo comparador. Este facto reduz significativamente o tamanho da amostra. Por exemplo, na comparação entre damoctocog alfa pegol e octocog alfa (estudo de Valentino e colaboradores), a amostra do grupo damoctocog alfa pegol reduziu-se de 104 para 55 como consequência do *matching*, enquanto na comparação entre damoctocog alfa pegol e octocog alfa (estudo de Tarantino e colaboradores), a amostra do grupo damoctocog alfa pegol reduziu-se de 104 para 25 como consequência do *matching*. Contudo, a falta de informação dificulta a interpretação dos resultados, uma vez que a empresa não fornece dados sobre a amostra efetiva do grupo damoctocog alfa pegol, nas comparações damoctocog alfa pegol vs. efmoroctocog alfa e damoctocog alfa pegol vs. ruriocog alfa pegol.

Em segundo lugar, limitações resultantes dos dados disponíveis: em relação à comparação de damoctocog alfa pegol com octocog alfa, os dois estudos com octocog alfa incluíram doentes com hemofilia A moderada a grave, enquanto o estudo com damoctocog alfa pegol apenas incluiu doentes com hemofilia A grave. Um dos estudos com octocog alfa (Valentino e colaboradores), incluiu apenas doentes com 8 ou mais hemorragias articulares nos 12 meses anteriores, sendo que este critério de inclusão não esteve presente nos outros dois estudos. Esta diferença entre grupos não pode ser ajustada (*matched*) e representa um risco de viés que pode influenciar as conclusões.

A empresa afirma que, em relação ao estudo BAY 94-9027 (damoctocog alfa pegol), foram utilizados dados dos 3 braços de tratamento (2 vezes por semana, cada 5 dias, e cada 7 dias) do estudo PROTECT VIII para acomodar a variabilidade de frequência de tratamentos nos estudos comparadores. Contudo, este facto dificulta a interpretação dos resultados e, nomeadamente, dificulta a avaliação sobre como é que o damoctocog alfa pegol se compara com os comparadores, em relação ao intervalo de administração.

O estudo PROTECT VIII (damoctocog alfa pegol) incluiu doentes previamente tratados em regime de profilaxia contínua e/ou terapia *on demand*, enquanto o estudo de Valentino e colaboradores (octocog alfa) apenas incluiu doentes previamente tratados com terapia *on demand*. Este critério não foi aplicado à população do estudo PROTECT VIII para fazer corresponder (*to match*) ao estudo de Valentino e

colaboradores devido ao facto de o estudo PROTECT VIII incluir apenas um pequeno número de doentes previamente tratados com terapia *on demand* (21,9%). Este facto representa um risco de viés que pode favorecer o damoctocog alfa pegol.

Embora se tivessem seleccionado 12 *outcomes* para o processo de avaliação, apenas foi reportado o efeito do tratamento num *outcome*, limitando assim a interpretação dos resultados.

Assim, o resultado da avaliação é de que não existe demonstração de benefício adicional do damoctocog alfa pegol em relação aos concentrados de fator VIII recombinante, efmoctocog alfa ou octocog alfa.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Analizou-se o benefício adicional de damoctocog alfa pegol na indicação “*tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes previamente tratados com idade ≥ 12 anos com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII)*”.

Concluiu-se que não foi demonstrado benefício adicional do damoctocog alfa pegol em relação aos comparadores octocog alfa ou efmoctocog alfa, tendo o medicamento em avaliação sido considerado equivalente face aos comparadores.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Uma revisão sistemática que incluiu uma comparação indireta por *Matched-Adjusted Indirect Comparison*, que comparou damoctocog alfa pegol com os fatores VIII recombinantes, efmoctocog alfa e octocog alfa, não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre grupos em relação ao *outcome* “taxa anualizada de hemorragia (ABR)”.
- Na comparação entre damoctocog alfa pegol e efmoctocog alfa, a ABR foi de 3,77 no grupo damoctocog alfa pegol e de 3,90 no grupo efmoctocog alfa (diferença entre grupos -0,12; IC95% -1,62 a 1,37). Na comparação entre damoctocog alfa pegol e octocog alfa (estudo de Valentino e colaboradores), a ABR foi de 1,87 no grupo damoctocog alfa pegol e de 1,80 no grupo octocog alfa (diferença entre grupos 0,07; IC95% -0,32 a 0,46). Na comparação entre damoctocog alfa pegol e octocog alfa (estudo de Tarantino e colaboradores), a ABR foi de 4,28 no grupo damoctocog alfa pegol e de 6,30 no grupo octocog alfa (diferença entre grupos -2,02; IC95% -4,35 a 0,30). Não foram reportados dados de comparação entre damoctocog alfa pegol e os comparadores em relação a nenhum outro *outcome*.
- A qualidade da evidência que suporta o efeito do tratamento do regime de profilaxia contínua foi classificada como baixa para todos os *outcomes*, uma vez que a evidência se baseia exclusivamente em estudos de carácter observacional. A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. A nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

## 10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de custos médios de tratamento anual entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada.

Da análise efetuada, concluiu-se que o custo da terapêutica com o medicamento Jivi (Damoctocog alfa pegol) é inferior ao custo da terapêutica com Advate (Octocog alfa).

## 11. Conclusões

Concluiu-se que, no tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes previamente tratados com idade  $\geq 12$  anos com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII), não foi demonstrado benefício adicional do damoctocog alfa pegol em relação aos comparadores octocog alfa ou efmoctocog alfa.

O medicamento em avaliação foi considerado equivalente face aos comparadores.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Uma revisão sistemática que incluiu uma comparação indireta por *Matched-Adjusted Indirect Comparison*, que comparou damoctocog alfa pegol com os fatores VIII recombinantes, efmoctocog alfa e octocog alfa, não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre grupos em relação ao *outcome* “taxa anualizada de hemorragia (ABR)”.
- Na comparação entre damoctocog alfa pegol e efmoctocog alfa, a ABR foi de 3,77 no grupo damoctocog alfa pegol e de 3,90 no grupo efmoctocog alfa (diferença entre grupos -0,12; IC95% -1,62 a 1,37). Na comparação entre damoctocog alfa pegol e octocog alfa (estudo de Valentino e colaboradores), a ABR foi de 1,87 no grupo damoctocog alfa pegol e de 1,80 no grupo octocog alfa (diferença entre grupos 0,07; IC95% -0,32 a 0,46). Na comparação entre damoctocog alfa pegol e octocog alfa (estudo de Tarantino e colaboradores), a ABR foi de 4,28 no grupo damoctocog alfa pegol e de 6,30 no grupo octocog alfa (diferença entre grupos -2,02; IC95% -4,35 a 0,30). Não foram reportados dados de comparação entre damoctocog alfa pegol e os comparadores em relação a nenhum outro *outcome*.

O custo da terapêutica com o medicamento Jivi (Damoctocog alfa pegol) é inferior ao custo da terapêutica com Advate (Octocog alfa). O medicamento em questão foi alvo de contrato entre o INFARMED I.P. e o Titular de AIM.

## 12. Referências bibliográficas

1. Analysis Group, Inc. Matching-Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) of Annualized Bleeding Rate and Utilization of BAY 94-9027 Vs. Three Recombinant Factor VIII Agents for Prophylaxis in Patients with Severe Haemophilia A. 12/04/2019
2. Reding MT, Ng HJ, Poulsen LH, Eyster ME, Pabinger I, Shin H-J, *et al.* Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(3):411–9.
3. Konkle BA *et al.* Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood* 2015; 126(9): 1078-1085 (rurioctocog alfa pegol)
4. Mahlangu J *et al.* Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 2014; 123(3): 317-325 (efmoroctocog alfa)
5. Tarantino MD *et al.* Clinical evaluation of an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with hemophilia A. *Hemophilia* 2004; 10(5): 428-437
6. Valentino LA *et al.* A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2012; 10(3): 359-367