

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

DCI – Octocog alfa

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH c/ IVA	Titular de AIM
5675970		1 frasco para injetáveis - 2.5ml, Pó e solvente para solução injetável, a 250 U.I./2,5 ml			
5676002	Kovaltry	1 frasco para injetáveis - 2.5ml, Pó e solvente para solução injetável, a 500 U.I./2,5 ml	*	*	Bayer Pharma A.G.
5676010		1 frasco para injetáveis - 2.5ml, Pó e solvente para solução injetável, a 1000 U.I./2,5 ml			

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

Data do relatório: 08/03/2018

Data de autorização de utilização: 14/12/2017

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 fator VIII

Indicações Terapêuticas constantes do RCM - Tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII). Kovaltry pode ser utilizado em todos os grupos etários.

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

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - Tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII). Não existe evidência em doentes previamente não tratados.

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

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento Kovaltry (octocog alfa) demonstrou comparabilidade terapêutica face ao comparador selecionado, o Advate (octocog alfa), no tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII). Estas conclusões não são aplicáveis à população de doentes previamente não tratados, para a qual não existe evidência.

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

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	<p>Octocog alfa [FVIII de coagulação humana recombinante de comprimento total (rADN)] é uma proteína purificada que tem 2332 aminoácidos, sendo constituída por uma cadeia pesada (domínios A1-A2-B) e uma cadeia leve (domínios A3-C1-C2). É produzido por tecnologia do ADN recombinante em células renais de hamster recém-nascido (BHK) nas quais foi introduzido o gene do FVIII humano. O Kovaltry® é preparado sem a adição de proteínas de origem humana ou animal no processo de cultura celular, purificação ou formulação final. Kovaltry® é o primeiro rFVIII de cadeia completa que inclui no seu processo de fabrico um passo adicional de nanofiltração a 20 nm (processo de filtração viral robusto e que pode prevenir o risco teórico de transmissão de agentes patogénicos eventualmente presentes, e a remoção de potenciais agregados de proteínas e de vírus não envelopados).</p> <p>Kovaltry® é um concentrado de FVIII recombinante de 3ª geração, uma vez que não contém quaisquer proteínas humanas ou animais no meio de cultura das células nem como estabilizador no produto final, que é submetido, em conformidade com as recomendações da DGS, a um método de remoção viral – a nanofiltração – que previne o risco teórico de transmissão de agentes patogénicos eventualmente presentes, e a remoção de potenciais agregados de proteínas e de vírus com e sem envelope lipídico.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Comparador selecionado	<p>Octocog alfa, pó e solvente para solução injetável.</p> <p>Na presente avaliação farmacoterapêutica do Kovaltry, tendo em consideração as opções terapêuticas existentes neste contexto clínico e as <i>guidelines</i> e recomendações nacionais internacionais foi considerado adequado o seguinte comparador:</p>

	<p>1. Os concentrados de FVIII recombinantes de terceira geração, por serem da mesma família que o Kovaltry (octocog alfa), e em particular o Advate, por existirem estudos prévios de comparação deste com o Kovaltry; O Advate (octocog alfa) partilha a DCI e está aprovado para utilização na mesma indicação terapêutica do Kovaltry – “tratamento e profilaxia da hemorragia em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII), podendo ser utilizado em todos os grupos etários”.</p> <p>De salientar, que a utilização dos FVIII derivados do plasma são os FVIII maioritariamente utilizados em Portugal. Porém, não foi possível comparar o Kovaltry com fator VIII derivado do plasma.</p>
<p>Valor terapêutico acrescentado</p>	<p>Equivalência terapêutica.</p> <p>Da avaliação farmacoterapêutica concluiu-se que existe sugestão de comparabilidade entre os medicamentos Kovaltry e o seu comparador Advate (octocog alfa). Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:</p> <ul style="list-style-type: none">• Um estudo de comparação indireta <i>naïve</i> entre o Kovaltry e o Advate sugeriu que não existem diferenças significativas na proporção de doentes que não sofreram nenhuma hemorragia (27% versus 33%; p=0,368).• O estudo teve um desenho de superioridade (comparação através de um teste de significância estatística), e não foi possível rejeitar a hipótese nula no que diz respeito à variável de eficácia primária, que foi a proporção de doentes que não sofreu nenhuma hemorragia. Assim, a assunção de comparabilidade entre o Kovaltry e o Advate está associada a elevado grau de incerteza. <p>Estas conclusões não são aplicáveis à população de doentes previamente não tratados, para a qual não existe evidência.</p> <p>A evidência avaliada incluiu um conjunto de três estudos distintos (LEOPOLD I, LEOPOLD II e LEOPOLD Kids) e uma análise global dos doentes submetidos a cirurgias, um ensaio clínico comparativo das variáveis farmacocinéticas do Kovaltry <i>versus</i> uma outra forma de factor VIII recombinante de terceira geração – o Advate [octocog alfa], e um estudo onde foi realizada a comparação indireta da eficácia do Kovaltry <i>versus</i> duas outras formas de factor VIII recombinante de terceira geração</p>

– o antihemophilic factor (recombinant) plasma/albumin-free method (rAHF-PFM; Advate [Octocog alfa]) e o turoctocog alfa (NovoEight) – no tratamento profilático de doentes com hemofilia A grave.

O estudo LEOPOLD I, Parte A, foi um estudo comparativo de fase I das variáveis farmacocinéticas do Kovaltry *versus* o Kogenate/Helixate FS. O estudo LEOPOLD I, Parte B, foi um estudo de monobraço, de fase 2/3 que avaliou a eficácia e segurança de Kovaltry administrado em regime de profilaxia. O estudo LEOPOLD I, Parte B – Extensão, foi uma fase opcional de extensão do estudo de fase II/III para avaliação da eficácia e segurança de Kovaltry. O estudo LEOPOLD I, Parte C, foi um estudo monobraço que avaliou a eficácia e segurança de Kovaltry na gestão clínica de cirurgias.

O estudo LEOPOLD II foi um ensaio clínico de fase 2/3, aleatorizado, aberto, com o objetivo primário de demonstrar a superioridade do regime de profilaxia *versus* tratamento *on demand* em doentes PTP com hemofilia A grave e tratados com Kovaltry. O parâmetro primário de eficácia foi a taxa anual de hemorragias. Observou-se uma redução estatisticamente significativa ($p < 0,001$) da média e mediana (média \pm desvio padrão [mediana (percentil 25; percentil 75)]) das taxas anuais de hemorragias no regime de profilaxia ($4,9 \pm 6,8$ [2,0 (0,0; 7,0)]) relativamente ao regime *on demand* ($57,7 \pm 24,6$ [60 (41,7; 76,3)]).

O estudo LEOPOLD Kids foi um ensaio clínico de fase 3, de desenho aberto e não controlado, sem comparador ativo, que avaliou a taxa anual de hemorragias nas 48 horas seguintes à administração da injeção, em crianças não previamente tratadas. A mediana (percentil 25-percentil 75) da taxa anual de hemorragias nas 48 horas seguintes à administração da injeção (parâmetro primário de eficácia) foi de 0,00 (0,00-3,95) na amostra total.

O único estudo comparativo existente entre o Kovaltry e outro membro da família dos FVIII recombinantes de 3ª geração é um estudo de comparação de variáveis farmacocinéticas entre Kovaltry e Advate (octocog alfa). Trata-se de um estudo de dose única, de desenho aberto, cruzado e aleatorizado. No total, foram incluídos 18 doentes que foram tratados de forma cruzada e aleatorizada com Kovaltry na dosagem de 50 UI/Kg e Advate na dosagem de 50 UI/Kg, com um período de *washout* previamente e entre cada tratamento. As amostras para análise das variáveis farmacocinéticas foram recolhidas nas 48 horas seguintes à administração do tratamento em cada período do estudo. A variável primária foi a AUC desde o tempo 0 (zero) até ao último ponto da curva (AUC_{0-tlast}). A AUC₀₋

tlast de Kovaltry foi 42% superior, com diferença estatisticamente significativa, à de Advate® (média geométrica: 2,2 *versus* 1,55; $p < 0,001$). Com base nos resultados deste estudo, e embora tenham que ser tidas em conta as suas muito importantes limitações, é sugerida a existência de um perfil farmacocinético superior do Kovaltry. Contudo, as implicações clínicas desta conclusão são desconhecidas.

Um estudo com comparação indireta, com ajustamento através de emparelhamento (matching-adjusted indirect comparison – MAIC), avaliou a eficácia do Kovaltry em comparação com o Advate (octocog alfa) e com o NovoEight (turoctocog alfa), no tratamento profilático de doentes com hemofilia A grave. Os autores fizeram uma revisão sistemática da literatura para identificar ensaios clínicos comparativos randomizados ou não comparativos sobre a eficácia clínica do Advate e do NovoEight no tratamento profilático de doentes com hemofilia A grave, em três bases de dados eletrónicas – EMBASE, MEDLINE e a Cochrane CENTRAL. Na sequência da revisão sistemática encontraram e selecionaram dois estudos sobre a eficácia do Advate e um estudo sobre o NovoEight. Foram considerados para comparação com o método MAIC os resultados dos estudos LEOPOLD I e LEOPOLD II para Kovaltry. Os autores não fizeram qualquer análise de síntese, tendo comparado o Kovaltry com cada um dos estudos com Advate. No estudo de Valentino et al não foram observadas diferenças significativas na proporção de doentes que não sofreram nenhuma hemorragia entre o Kovaltry e o Advate (27% *versus* 33%; $p = 0,368$). Também não foram observadas diferenças significativas entre grupos na taxa anual de hemorragias. No estudo de Tarantino et al não foi observada nenhuma diferença significativa no que respeita à proporção de doentes que não sofreram nenhuma hemorragia (26% *versus* 30%, $p = 0,54$). O Kovaltry apresentou taxas inferiores no que diz respeito a taxa anual de hemorragias, hemorragias espontâneas, e hemorragias associadas a trauma, com uma diferença entre grupos de, respetivamente, -1,5 ($p < 0,05$), -1,5 ($p < 0,05$) e -2,6 ($p < 0,05$).

No entanto, os resultados desta análise devem ser vistos à luz das suas muitas e importantes limitações. Trata-se no fundo de comparações indiretas naïves, num estudo com um desenho de superioridade (comparação através de um teste de significância estatística), em que não foi possível rejeitar a hipótese nula no que diz respeito à variável de eficácia primária, que foi a proporção de doentes que não sofreu nenhuma hemorragia. Assim, a assunção de comparabilidade entre o Kovaltry e o Advate está associada a elevado grau de incerteza.

Estas conclusões não são aplicáveis à população de doentes previamente não

tratados, para a qual não existe evidência.

Na evidência submetida e avaliada não existe nenhum estudo comparando o Kovaltry com Fatores VIII derivados do plasma, nomeadamente, no que diz respeito à frequência de transmissões de infeções víricas ou priónicas.

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 entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o medicamento Kovaltry é inferior 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. Resumo das características do medicamento Kovaltry
2. Kavakli K, Yang R, Rusen L, et al. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). *J Thromb Haemost.* 2015;13(3):360-369.
3. Ljung R, Kenet G, Mancuso ME, et al. BAY 81-8973 safety and efficacy for prophylaxis and treatment of bleeds in previously treated children with severe haemophilia A: results of the LEOPOLD Kids Trial. *Haemophilia.* 2016;22(3):354-360.
4. Oldenburg J, Windyga J, Hampton K, et al. Safety and efficacy of BAY 81-8973 for surgery in previously treated patients with haemophilia A: results of the LEOPOLD clinical trial programme. *Haemophilia.* 2016;22(3):349-353.
5. Saxena K, Lalezari S, Oldenburg J, et al. Efficacy and safety of BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: results from the LEOPOLD I trial. *Haemophilia.* 2016;22(5):706-712.
6. Shah A, Delesen H, Garger S, Lalezari S. Pharmacokinetic properties of BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII. *Haemophilia.* 2015;21(6):766-771.
7. Mahlangu JN, Kavakli K, Poulsen LH, et al. Prophylactic efficacy of twice-weekly vs 3-times-weekly BAY 81-8973 in severe hemophilia a: results of the LEOPOLD I and II clinical trials (conference poster). Presented at International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress; 2015; Toronto - Canada.
8. Saxena K, Lalezari S, Oldenburg J. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of BAY 81-8973, a full-length plasma/protein-free recombinant factor VIII product: results from the LEOPOLD I trial (conference poster). Presented at International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress; 2013.

-
9. Pocoski J, Li N, Ayyagari R, et al. Matching-adjusted indirect comparisons of efficacy of BAY 81-8973 vs two recombinant factor VIII for the prophylactic treatment of severe hemophilia A. *J Blood Med.* 2016;7:129-137.
 10. Pocoski J, Nanxin L, Ayyagari R, et al. Matching-adjusted Indirect Comparisons (MAICs) of Efficacy of BAY 81-8973 vs 2 Recombinant Factor VIII (rFVIII) for Prophylaxis of Severe Hemophilia A (conference poster). Presented at the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) Congress; 2016; Malmo, Sweden.
 11. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost.* 2012;10(3):359-367.
 12. Tarantino MD, Collins PW, Hay CR, et al. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. *Haemophilia.* 2004;10(5):428-437.
 13. Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. *Haemophilia.* 2013;19(5):691-697.