

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

ESPEROCT (TUROCTOCOG ALFA PEGOL)

Tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita do fator VIII) com 12 anos de idade ou mais.

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

30/07/2020

Esperoct (Turoctocog alfa pegol)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 14/07/2020

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Turoctocog alfa pegol

Nome do medicamento: Esperoct

Apresentação(ões):

- 1 frasco, pó e solvente para solução injetável, 500 UI/4 ml, n.º de registo 5776109;
- 1 frasco, pó e solvente para solução injetável, 1000 UI/4 ml, n.º de registo 5776133;
- 1 frasco, pó e solvente para solução injetável, 1500 UI/4 ml, n.º de registo 5776141;
- 1 frasco, pó e solvente para solução injetável, 2000 UI/4 ml, n.º de registo 5776158;
- 1 frasco, pó e solvente para solução injetável, 3000 UI/4 ml, n.º de registo 5776166.

Titular da AIM: Novo Nordisk A/S

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: *Tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita do fator VIII) com 12 anos de idade ou mais.*

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

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

“Tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita do fator VIII) com 12 anos de idade ou mais.”

Face aos comparadores octocog alfa, moroctocog alfa, efmoroctocog alfa e simoctocog alfa o medicamento foi considerado equivalente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com Esperoct (Turoctocog alfa pegol) é inferior ao custo da terapêutica com Advate (Octocog alfa).

1. Epidemiologia e caracterização da doença

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. 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).

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*.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O turoctocog alfa pegol é um medicamento com fator VIII humano recombinante (rFVIII) purificado conjugado com polietilenoglicol (PEG) de 40 kDa. O PEG está ligado ao glicano O-ligado no domínio B truncado do rFVIII (turoctocog alfa pegol). O mecanismo de ação de turoctocog alfa pegol baseia-se na substituição do fator VIII deficiente ou ausente em doentes com hemofilia A.

Quando turoctocog alfa pegol é ativado pela trombina no local da lesão, o domínio B que contém a fração PEG e a região a3 são clivados, dando, assim, origem a o fator VIII recombinante ativado (rFVIIIa), que tem uma estrutura semelhante ao fator VIIIa nativo.

O complexo fator VIII/fator von Willebrand consiste em duas moléculas (fator VIII e fator von Willebrand) com diferentes funções fisiológicas. Quando injetado num doente com hemofilia, o fator VIII liga-se ao fator von Willebrand que se encontra na circulação sanguínea do doente. O fator VIII ativado age como um cofator para o 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 depois o fibrinogénio em fibrina, podendo, assim, formar-se um coágulo.

A hemofilia A é uma doença hereditária da coagulação sanguínea, ligada ao género, que se deve a níveis diminuídos de fator VIII:C, e resulta em hemorragias profusas das articulações, músculos ou órgãos internos, quer espontaneamente quer como resultado de um trauma acidental ou cirúrgico. Com a terapêutica de substituição do fator VIII, os níveis plasmáticos de fator VIII são aumentados, permitindo, assim, uma correção temporária da deficiência do fator e das tendências hemorrágicas.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

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

Tabela 1: Populações e comparadores selecionados

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita do fator VIII) com 12 anos de idade ou mais	Turoctocog alfa pegol	Concentrados de fator VIII recombinante Concentrados de fator VIII derivados do plasma humano

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

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

Tabela 2 – *Medidas de Avaliação e classificação da sua importância.*

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Medidas de eficácia	
Eficácia hemostática profilática (avaliada pela taxa anualizada de hemorragias)	Crítica
Eficácia hemostática no tratamento de episódios hemorrágicos	Crítica
Qualidade de vida	Crítica
Redução do número de administrações semanais superior a 50% em relação à terapêutica convencional	Importante
Frequência de alterações e patologias articulares	Crítica
Frequência de outras comorbilidades associadas à hemofilia	Crítica
Mortalidade	Crítica
Medidas de Segurança	
Frequência de eventos adversos graves	Crítica
Frequência de reações de hipersensibilidade ou alérgicas graves	Crítica
Frequência de eventos trombóticos	Crítica
Frequência de formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII	Importante
Frequência total de eventos adversos	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Estudo clínico NN7088-3776 (pathfinder™1)
- Estudo clínico NN7088-3859 – Estudo Pathfinder 2
- Extensão do estudo clínico Estudo clínico NN7088-3859 – parte1
- Ensaio clínico NN7088-3860 (pathfinder™3)
- Ensaio clínico NN7088-3885 (pathfinder™ 5) - Ensaio pediátrico de fase 3
- Estudo de modelagem estatística submetido pela empresa

Estudos excluídos na avaliação:

- Estudo clínico NN7088-3776 (pathfinder™1): excluído por se tratar de um estudo de fase 1, para avaliar segurança e parâmetros farmacocinéticos, não permite avaliação comparativa com os comparadores definidos na matriz inicial.
- Estudo clínico NN7088-3859 – Estudo Pathfinder 2: estudo de fase 3, multicêntrico, aberto, que comparou turoctocog alfa pegol *on demand* vs. profilaxia contínua; não permite avaliação comparativa com os comparadores definidos na matriz inicial.
- Extensão do estudo clínico Estudo clínico NN7088-3859 – parte1: fase de extensão do ensaio NN7088-3859 (pathfinder™2) – parte 1 foi investigar a segurança e eficácia do turoctocog alfa pegol na profilaxia e tratamento de hemorragias quando administrado a cada 4 dias (Q4D) vs. semanalmente (Q7D); não permite avaliação comparativa com os comparadores definidos na matriz inicial.
- Ensaio clínico NN7088-3860 (pathfinder™3): estudo de fase 3, multicêntrico, aberto, não aleatorizado, de avaliação do efeito hemostático de turoctocog alfa pegol, durante uma cirurgia *major*, em doentes com hemofilia A; não permite avaliação comparativa com os comparadores definidos na matriz inicial.
- Ensaio clínico NN7088-3885 (pathfinder™5) - Ensaio pediátrico de fase 3: estudo de braço único; não permite avaliação comparativa com os comparadores definidos na matriz inicial.

Estudos incluídos na avaliação:

- Estudo de modelagem estatística submetido pela empresa¹

Desenho de estudo

A empresa submeteu inicialmente um estudo de modelagem estatística que incluía dados de eficácia retirados dos ensaios Pathfinder 2 (fase principal e parte 1 da fase de extensão) e do Pathfinder 5. Como este último ensaio foi um ensaio pediátrico que incluiu crianças com <12 anos, a pedido do GAE, o estudo foi refeito de modo a excluir dados pediátricos.

Métodos

A empresa refere que estando perante uma doença rara, muitos dos estudos de fase 3 são de braço único, o que coloca problemas metodológicos para proceder a comparações indiretas.

A dificuldade de realização de comparações indiretas com múltiplas terapêuticas, como neste caso a hemofilia A, levou a ser utilizado um modelo de previsão de *outcomes* que não é baseado nos efeitos relativos encontrados nos ensaios clínicos, mas numa modelagem estatística de *outcomes*, método inicialmente proposto por Keep *et al.*² para a avaliação de nonacog alfa pegol na hemofilia B.

Os dados da avaliação inicial das articulações alvo e a progressão para articulação alvo não foram recolhidos no ensaio *pathfinder 2* e, portanto, a regressão analítica e a estrutura do modelo utilizados anteriormente por van Keep não poderiam ser exatamente replicados pelo que se propôs uma análise alternativa.

Neste tipo de modelagem, é assumido que existe uma associação entre níveis de atividade FVIII e o risco de hemorragia na hemofilia A ligeira a moderada (sob tratamento *on demand*).

As características do modelo encontram-se na tabela:

Tabela 1 - Características do modelo (fonte: referência 1).

Componente da análise	Descrição
População	Adolescentes e adultos previamente tratados, com hemofilia A grave (sem inibidores) a receberem profilaxia (PPx)
Intervenções	turoctocog alfa pegol (Esperoct®) rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) octocog alfa (Advate®) efmoroctocog alfa (Elocta®) damoctocog alfa pegol (Jivi®) simoctocog alfa (Nuwiq®) turoctocog alfa (NovoEight®) moroctocog alfa (Refacto®) lonoctocog alfa (Afstyla®) octocog alfa (Kogenate®) octocog alfa (Kovaltry®)
Tipo de modelo	Farmacodinâmico e Farmacocinético
Eventos considerados	Mortalidade, hemorragias totais, traumáticas, articulares, espontâneas
Taxa de hemorragias	Estimada via regressão binominal negativa. As Taxas de Hemorragias Anuais (TAH) resultantes do Pathfinder 2 foram aplicadas para adultos e adolescentes (12 ou mais anos de idade)

Para prever os *outcomes* a longo prazo dos doentes com hemofilia A, via comparação indireta, foram utilizados 3 níveis de modelagem:

1) modelagem farmacodinâmica para estimar a relação entre os níveis de FVIII e as taxas de hemorragias;

2) modelagem farmacocinética para determinar os níveis de FVIII em todos os tratamentos e para prever os níveis de atividade FIX nos doentes sob profilaxia contínua regular;

3) modelo para estimar o impacto da farmacodinâmica e da farmacocinética no número total de hemorragias, total de custos e qualidade de vida.

Nos modelos foram considerados ciclos de 28 dias para obter as principais diferenças nos seguintes *outcomes*: total de hemorragias, hemorragias traumáticas, hemorragias espontâneas, hemorragias articulares, QALYs totais e custos associados.

Os estados de saúde considerados foram de acordo com as *guidelines* da National Hemophilia Foundation em 0-1%, 1-5%, 5-20%, 20-50% e >50%.

Em cada ciclo do modelo os níveis de atividade do fator VIII variavam de acordo com o perfil farmacocinético estimado para cada tratamento. A figura 1 mostra os estados de saúde considerados no modelo.

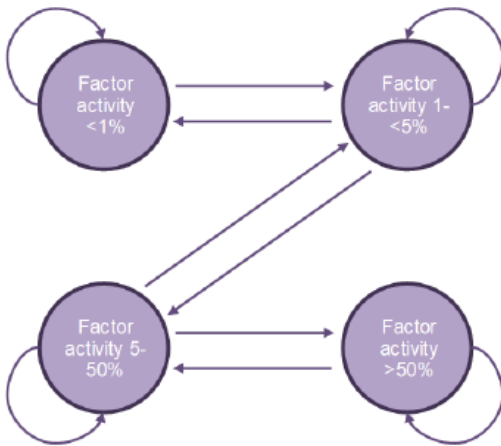


Figura 1 - Estados de saúde considerados no modelo (fonte: referência 1).

Perfil farmacocinético estimado no Pathfinder 2

A atividade do FVIII não foi medida diretamente com frequência adequada durante o ensaio Pathfinder 2, sendo os níveis de atividade do fator VIII estimados para cada doente, por hora, com base nos registos individuais que cada doente fazia.

Taxa anualizada de hemorragias estimada

A taxa anualizada de hemorragias (TAH) foi estimada por um modelo de regressão binominal negativa, com utilização dos dados dos doentes do estudo Pathfinder 2. Os valores das TAH foram estimados para cada categoria de FVIII investigada.

Esperoct (Turoctocog alfa pegol)

A tabela IV mostra os valores das TAH para cada grupo de atividade do FVIII.

Tabela II - Taxa anualizada de hemorragia para cada grupo de atividade do FVIII (fonte: referência 1)

FVIII categoria investigada	TAH (IC a 95%)
	Pathfinder 2
	Adultos (n = 186)
Todas as hemorragias	
≤ 1%	13,21 (8,78, 19,86)
> 1-5%	5,43 (3,76, 7,83)
> 5-20%	4,05 (3,08, 5,32)
> 20-50%	2,48 (1,75, 3,51)
>50%	1,19 (0,88, 1,61)
Hemorragias espontâneas	
≤ 1%	9,71 (6,19, 15,23)
> 1-5%	3,87 (2,48, 6,05)
> 5-20%	2,41 (1,74, 3,34)
> 20-50%	1,38 (0,92, 2,07)
>50%	0,63 (0,43, 0,93)
Hemorragias traumáticas	
≤ 1%	4,36 (2,84, 6,71)
> 1-5%	1,60 (1,05, 2,43)
> 5-20%	1,64 (1,18, 2,27)
> 20-50%	1,11 (0,72, 1,72)
>50%	0,54 (0,36, 0,81)

No modelo foi assumido que já se tinha atingido um estado estacionário de fator VIII. As doses de fator e as posologias foram retiradas do RCM aprovado pela EMA para cada tratamento.

A tabela V mostra os parâmetros farmacocinéticos dos tratamentos profiláticos incluídos no modelo.

Tabela III - Parâmetros farmacocinéticos dos tratamentos profiláticos incluídos no modelo (fonte: referência 1).

Tratamento	Dose (UI/Kg)	Frequência de Administrações (h)	Clearance (mL/k/kg)	Vss (mL/Kg)
turoctocog alfa pegol (Esperoct [®])	50	96 h	1,41	37,41
ruriotocog alfa pegol (Adynovi [®])	45	84 h	2,29	44,31
octocog alfa (Advate [®])	30	60 h	3,71	52,32
efmorotocog alfa (Elocta [®])	50	96 h	2,21	54,05
damotocog alfa pegol (Jivi [®])	35	84 h	1,50	37,60
simotocog alfa (Nuwiq [®])	30	60 h	2,94	49,60
turoctocog alfa (NovoEight [®])	35	56 h	2,86	38,18
morotocog alfa (Refacto [®])	30	60 h	3,84	49,90
lonotocog alfa (Afstyla [®])	35	56 h	3,00	56,66
octocog alfa (Kogenate [®])	30	60 h	3,20	52,00
octocog alfa (Kovaltry [®])	30	56 h	3,00	56,87

A tabela VI mostra os regimes profiláticos utilizados na simulação para cada ciclo de 28 dias.

Tabela IV - Regimes profiláticos utilizados na simulação para cada ciclo de 28 dias (fonte: referência 1).

FVIII	UI/Kg por dose	Doses/ciclo	Unidades/Kg por ciclo
turoctocog alfa pegol (Esperoct [®])	50	7	350
ruriotocog alfa pegol (Adynovi [®])	45	8	360
octocog alfa (Advate [®])	30	11	330
efmorotocog alfa (Elocta [®])	50	7	350
damotocog alfa pegol (Jivi [®])	35	8	280
simotocog alfa (Nuwiq [®])	30	11	330
turoctocog alfa (NovoEight [®])	35	12	420
morotocog alfa (Refacto [®])	30	11	330
lonotocog alfa (Afstyla [®])	35	12	420
octocog alfa (Kogenate [®])	30	11	330
octocog alfa (Kovaltry [®])	30	12	360

Resultados

A tabela VII resume o total de episódios hemorrágicos dos diferentes FVIII de acordo com o modelo. Não são fornecidos os intervalos de confiança em torno das estimativas pontuais.

Tabela V - Episódios hemorrágicos dos diferentes FVIII (fonte: referência 1).

Fator FVIII	Total hemorragias	Traumáticas	Espontâneas	Articulares	Menor	Moderado	Maior
turoctocog alfa pegol (Esperoct®)	188,54	112,17	76,36	115,86	102,61	83,94	2,00
rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)	234,13	149,37	85,45	143,87	127,41	104,23	2,48
octocog alfa (Advate®)	279,93	184,24	98,54	172,01	152,34	124,62	2,97
efmoroctocog alfa (Elocta®)	228,41	143,93	85,06	140,36	124,30	101,69	2,42
damoctocog alfa pegol (Jivi®)	204,70	123,51	81,39	125,79	111,40	91,13	2,17
simoctocog alfa (Nuwiq®)	243,90	154,51	90,19	149,87	132,73	108,59	2,59
turoctocog alfa (NovoEight®)	234,17	148,94	85,90	143,89	127,43	104,25	2,48
moroctocog alfa (ReFacto®)	317,17	212,93	110,61	194,90	172,61	141,21	3,36
lonoctocog alfa (Afstyla)	222,25	134,95	87,71	136,57	120,95	98,94	2,36
octocog alfa (Kogenate®)	251,58	160,60	91,88	154,59	136,91	112,00	2,67
octocog alfa (Kovaltry®)	235,35	145,24	90,70	144,62	128,08	104,78	2,49

6. Avaliação da evidência por *outcome*

A empresa apenas apresentou dados comparativos através de STC para a subpopulação de “Doentes de idade igual ou superior a 12 anos com hemofilia A, na modalidade profilaxia contínua (regular).”

➤ *Eficácia hemostática profilática (taxa anualizada de hemorragias)*

- No estudo de modelagem estatística realizado pela empresa o turoctocog alfa pegol apresenta uma taxa anualizada de hemorragias mais baixa que todos os comparadores definidos (octocog alfa, ruriocog alfa pegol, moroctocog alfa, efmorocog alfa, damocog alfa pegol, simocog alfa, lonocog alfa) contudo a empresa não apresenta a avaliação da TAH e ICs a 95%, não permitindo desta forma retirar conclusões sobre se as diferenças absolutas referidas são ou não significativas.
- Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do turoctocog alfa pegol na eficácia hemostática profilática.

➤ *Eficácia hemostática no tratamento de episódios hemorrágicos*

- Não existem dados comparativos disponíveis para avaliar este *outcome*.

➤ *Qualidade de vida*

- Não existem dados comparativos disponíveis para avaliar este *outcome*.

➤ *Redução do número de administrações semanais superior a 50% em relação à terapêutica convencional*

- Os dados apresentados mostram que o turoctocog alfa pegol não apresenta uma redução de 50% no número de administrações em relação aos comparadores.
- Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do turoctocog alfa pegol na redução do número de administrações.

➤ *Frequência de alterações e patologias articulares*

- Não existem dados comparativos disponíveis para avaliar este *outcome*.

➤ *Frequência de outras comorbilidades associadas à hemofilia*

- Não existem dados comparativos disponíveis para avaliar este *outcome*.

➤ **Mortalidade**

- Não existem dados comparativos disponíveis para avaliar este *outcome*.

Não existem dados comparativos de segurança, mas não foram identificados nos estudos problemas significativos de segurança.

7. Qualidade da evidência submetida

A comparação indireta submetida consiste numa metodologia de modelagem estatística que parte de vários pressupostos e prevê *outcomes* com base nesses mesmos pressupostos. Este método foi proposto por Keep *et al.*² face às dificuldades sentidas na realização de comparações indiretas entre fármacos na área da hemofilia. No entanto, não é uma metodologia validada, e por se basear em previsões de *outcomes* em vez de nos efeitos relativos encontrados nos ensaios, implica uma incerteza na interpretação dos dados superior a comparações indiretas não ancoradas.

Além das limitações inerentes a este método, não foi apresentada uma correlação entre os níveis de atividade FVIII medidos no estudo-índice e o valor calculado de atividade FVIII pelo modelo, tal como foi realizado no estudo de Keep *et al.*, o que acrescenta ainda maior incerteza face a estes dados.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A Comissão analisou o benefício adicional do turoctocog alfa pegol na indicação “*tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita do fator VIII) com 12 anos de idade ou mais*”.

Na perspetiva da Comissão, o estudo relevante para a avaliação comparativa seria o estudo de modelagem estatística¹ submetido pelo titular de AIM, uma vez que é o único que permite uma avaliação comparativa com os comparadores definidos na matriz de avaliação inicial.

No entanto, este estudo baseia-se numa metodologia recente, ainda em fase exploratória, e além disso apresenta limitações metodológicas face ao estudo de modelagem estatística pioneiro de Keep *et al.*

9. Valor terapêutico acrescentado

Analisou-se o benefício adicional do turoctocog alfa pegol na indicação “*tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita do fator VIII) com 12 anos de idade ou mais*”.

Na perspetiva do Infarmed, o estudo relevante para a avaliação comparativa seria o estudo de modelagem estatística¹ submetido pelo titular de AIM, uma vez que é o único que permite uma avaliação comparativa com os comparadores definidos na matriz de avaliação inicial.

No entanto, este estudo baseia-se numa metodologia recente, ainda em fase exploratória, e além disso apresenta limitações metodológicas face ao estudo de modelagem estatística pioneiro de Keep *et al*, como a ausência de validação dos níveis de FVIII e a ausência de apresentação de taxas de hemorragia anualizadas e respetivos intervalos de confiança.

Concluiu-se que não existe prova de valor terapêutico acrescentado do turoctocog alfa pegol face aos comparadores octocog alfa, moroctocog alfa, efmoroctocog alfa e simoctocog alfa, tendo o medicamento em avaliação sido considerado equivalente face aos comparadores.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Estudo de modelagem estatística do turoctocog alfa pegol e FVIII comparadores, tendo sido identificada uma estimativa pontual de número de hemorragias mais baixa que todos os comparadores definidos, contudo sem apresentação dos IC a 95%, não permitindo desta forma retirar conclusões sobre se as diferenças absolutas referidas são ou não estatisticamente significativas.
- Em relação ao *outcome* ‘número de administrações por semana’ não existiu uma redução superior a 50% em cada semana associada ao turoctocog alfa pegol, comparativamente aos restantes FVIII.
- Não existem dados comparativos disponíveis relativamente aos restantes *outcomes* de eficácia e segurança definidos.
- Nos estudos realizados não foram identificados problemas significativos de segurança com o turoctocog alfa pegol.

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 Esperoct (Turoctocog 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 com hemofilia A (deficiência congénita do fator VIII) com 12 anos de idade ou mais*, não existe valor terapêutico acrescentado do turoctocog alfa pegol face aos comparadores octocog alfa, moroctocog alfa, efmoroctocog alfa e simoctocog alfa.

O medicamento em avaliação foi considerado equivalente face aos comparadores.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Estudo de modelagem estatística do turoctocog alfa pegol e FVIII comparadores, tendo sido identificada uma estimativa pontual de nº de hemorragias mais baixa que todos os comparadores definidos, contudo sem apresentação dos IC a 95%, não permitindo desta forma retirar conclusões sobre se as diferenças absolutas referidas são ou não estatisticamente significativas.
- Em relação ao outcome ‘número de administrações por semana’ não existiu uma redução superior a 50% em cada semana associada ao turoctocog alfa pegol, comparativamente aos restantes FVIII.
- Não existem dados comparativos disponíveis relativamente aos restantes outcomes de eficácia e segurança definidos.
- Nos estudos realizados não foram identificados problemas significativos de segurança com o turoctocog alfa pegol.

O custo da terapêutica com o medicamento Esperoct (Turoctocog 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, tendo sido acordadas condições mais vantajosas para o SNS.

12. Referências bibliográficas

1. Estudo de modelagem estatística submetido pelo titular de AIM.
2. 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.